

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7100634号
(P7100634)

(45)発行日 令和4年7月13日(2022.7.13)

(24)登録日 令和4年7月5日(2022.7.5)

(51)国際特許分類	F I
C 07 D 207/14 (2006.01)	C 07 D 207/14
C 07 D 401/08 (2006.01)	C 07 D 401/08
C 07 D 403/04 (2006.01)	C 07 D 403/04
C 07 D 471/10 (2006.01)	C 07 D 471/10
C 07 D 243/08 (2006.01)	C 07 D 243/08 507

請求項の数 35 (全155頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-520420(P2019-520420)	(73)特許権者	514120896
(86)(22)出願日	平成29年10月16日(2017.10.16)	ヘプタレス セラピューティクス リミテッド	
(65)公表番号	特表2019-530725(P2019-530725)	Heptaress Therapeutics Limited	
A)		イギリス国ケンブリッジ シービー21	
(43)公表日	令和1年10月24日(2019.10.24)	6ディージー・グレート・アビントン、	
(86)国際出願番号	PCT/GB2017/053115	グランタ・パーク	
(87)国際公開番号	WO2018/069732	(74)代理人	100118902
(87)国際公開日	平成30年4月19日(2018.4.19)	弁理士 山本 修	
審査請求日	令和2年10月16日(2020.10.16)	(74)代理人	100106208
(31)優先権主張番号	1617454.2	弁理士 宮前 徹	
(32)優先日	平成28年10月14日(2016.10.14)	(74)代理人	100120112
(33)優先権主張国・地域又は機関	英國(GB)	中西 基晴	
(31)優先権主張番号	62/408,468	(74)代理人	100106080
(32)優先日	平成28年10月14日(2016.10.14)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

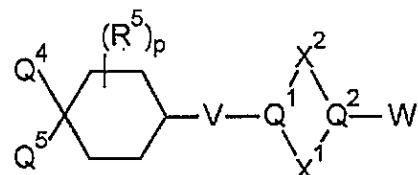
(54)【発明の名称】 CNS疾患及び疼痛の治療におけるムスカリンM 1 及び / 又はM 4受容体の調節因子として活性を有する複素環式化合物。

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) の化合物

【化 1】



(1)

又はその塩であって、式中、

p は、0、1 又は 2 であり、

V は、結合であり、Q₁ は、窒素であり、Q₂ は、窒素又はCHであるか；またはV は、NH、N(C₁~₃アルキル)、NH-CH₂ 及びN(C₁~₃アルキル)-CH₂から選択され、Q₁ 及びQ₂ は、それぞれCHであり、

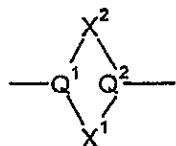
W は、-Q₃C(O)YCH₂R₄ 又は任意に置換された1-オキサ-2,4-ジアゾールであり、W が1-オキサ-2,4-ジアゾールであるとき、Q₂ はCHであり、

Q₃ は、結合又は基-(Alk)_q-NR₆ であり、このときAlk は1~4つの炭素原

子のアルキル基であり、 q は 0 又は 1 であり、 R^6 は水素又は飽和 C₁ ~ C₄ 炭化水素基であり、ただし、 Q^2 が窒素であり、 Q^3 が基 - (A1k)_q - NR₆ である場合、 Q^2 と NR₆ に並んで少なくとも 2 つの炭素原子が存在し、 Q^3 が結合である場合、 Q^2 は窒素であり、

X₁ 及び X₂ は、任意に置換された飽和炭化水素基であり、これらは合わせて合計 1 ~ 9 つの炭素原子を含有し、次の部分が

【化 2】



10

単環又は二環系を形成するように共に結合し、

Q^4 は、O、N 及び S から選択される 0、1、2 若しくは 3 つのヘテロ原子環員を含有する、任意に置換された 5 員若しくは 6 員芳香族炭素環若しくは複素環基であり、ここで、 Q^4 が、非置換であるか、又は、ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；アミノ；及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ C₁₀ 非芳香族炭化水素基から選択される、1 つ以上の置換基 Q^6 で置換されており、前記炭化水素基の 1、2、又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよく、又は、 Q^4 は、 Q^5 と共に任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

Q^5 は、水素 \pm フッ素 \pm シアノ \pm ヒドロキシ \pm アミノ \pm 及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ C₉ 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1、2、又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよく、又は、 Q^4 と共に任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

Y は、CH₂ 又は O であり、

R^4 は、水素又は、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ C₆ 非芳香族炭化水素基であり、前記炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよく、

R^5 は、フッ素又は C₁ ~ C₄ 炭化水素基である、化合物又はその塩。

20

30

【請求項 2】

Q^4 が、1 つ以上の置換基 Q^6 で任意に置換されたフェニル；1 つ以上の置換基 Q^6 で任意に置換されたピリジル；1 つ以上の置換基 Q^6 で任意に置換されたイミダゾリル；及び 1 つ以上の置換基 Q^6 で任意に置換されたチエニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 3】

Q^4 が、1 つ以上の置換基 Q^6 で任意に置換されたフェニル又は 1 つ以上の置換基 Q^6 で任意に置換されたピリジル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

40

【請求項 4】

Q^5 が、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メチル、エチル、及びメトキシから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 5】

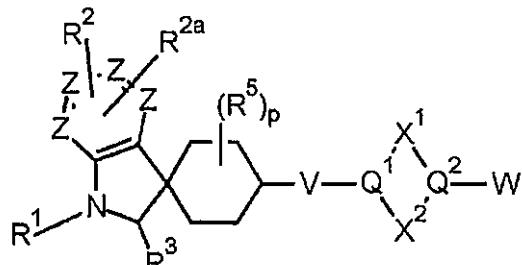
Q^5 がシアノである、請求項 4 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 6】

式(1)の化合物が、式(1a)の化合物であり、

50

【化3】



(1a)

10

式中、R₅、p、V、Q₁、Q₂、X₁、X₂及びWは請求項1で定義された通りであり、ZはC又はNであり、

R₁は、H、COOR₇、CONR₇R₈、SO₂R₇、又は任意に置換されたC₁～6非芳香族炭化水素基であり、1つ以上の炭素原子は、O、N又はSから選択されるヘテロ原子で任意に交換されていてもよく、

R₂及びR_{2a}は、独立して、水素±ハロゲン±シアノ±ヒドロキシ±アミノ±及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC₁～4非芳香族炭化水素基から選択され、前記炭化水素基の1又は2つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよく、

R₃は、水素又はオキソから選択され、

R₇及びR₈は、独立して、H又はC₁～4炭化水素基である、請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項7】

R₁が、H、COOR₇、CONR₇R₈、SO₂R₇、又は任意に置換されたC₁～6アルキル基である、請求項6に記載の化合物又はその塩。

【請求項8】

R₁が、H、メチル、エチル、COOCH₃、COOCH₂CH₃、SO₂Me又はCH₂C₆H₅である、請求項6に記載の化合物又はその塩。

【請求項9】

R₂及びR_{2a}が、独立して、水素±フッ素±塩素±シアノ±ヒドロキシ±アミノ±及び1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC₁～4アルキル又はC₁～4アルコキシ基から選択される、請求項6～8のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

30

【請求項10】

R₂及びR_{2a}が、独立して、水素±フッ素±塩素±シアノ±メチル又はメトキシから選択される、請求項9に記載の化合物又はその塩。

【請求項11】

R₃がHである、請求項6～10のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項12】

R₃がオキソである、請求項10に記載の化合物又はその塩。

40

【請求項13】

ZがCである、請求項12に記載の化合物又はその塩。

【請求項14】

pが0であるか、又はpが1であり、R₅が、フッ素及びメチルから選択される、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項15】

pが0である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項16】

Vが結合であり、Q₁が窒素であり、Q₂は、窒素又はCHである、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

50

【請求項 17】

V が NH であり、 Q_1 及び Q_2 は、それぞれ CH である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 18】

V が、 $NH - CH_2$ であり、 Q_1 及び Q_2 は、それぞれ CH である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 19】

W が、任意に置換された $1 - \text{オキサ} - 2$ ， $4 - \text{ジアゾール}$ である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 20】

W が、それ自体が 1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された $C_1 - C_4$ 炭化水素基で任意に置換されている、請求項 19 に記載の化合物又はその塩。

10

【請求項 21】

W が、メチル、エチル、又はトリフルオロメチルで任意に置換されている、請求項 19 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 22】

W が、 $- Q_3 C(O) Y CH_2 R^4$ である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 23】

R^4 が、 H 、 $C_1 - C_3$ アルキル基、及び $C_2 - C_3$ アルキニル基から選択される、請求項 22 に記載の化合物又はその塩。

20

【請求項 24】

R^4 が、 H 、メチル、エチル、エチニル及び $1 - \text{プロピニル}$ から選択される、請求項 23 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 25】

Y が、 O であり、 R^4 が、エチル、メチル、及び $1 - \text{プロピニル}$ から選択される、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項 26】

V が NH 又は $NHCH_2$ であり、 Q_1 及び Q_2 がそれぞれ CH を表す、請求項 18 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

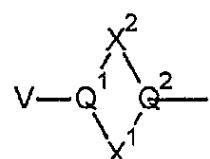
30

【請求項 27】

Q_1 及び Q_2 が両方とも窒素であり、かつ Q_3 が結合であるか又は、 Q_1 が窒素であり、 Q_2 が CH であり、かつ Q_3 が基 - (Alk)_q NR^6 である、請求項 16 に記載の化合物又はその塩。

【請求項 28】

次の部分が、

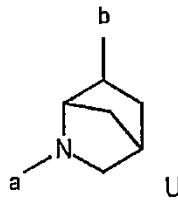
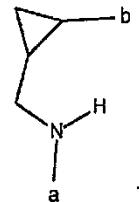
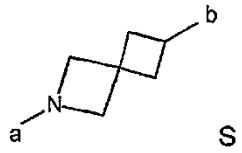
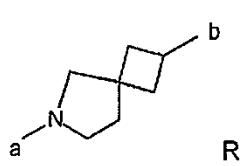
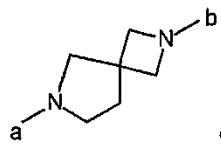
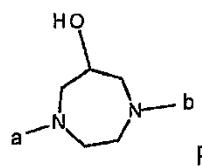
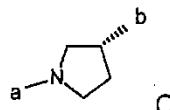
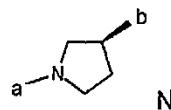
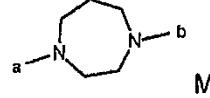
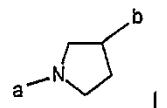
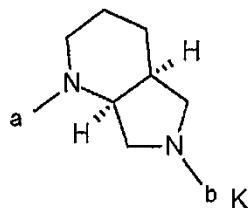
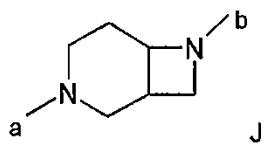
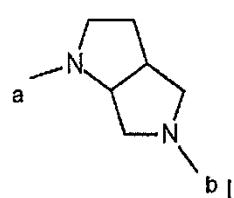
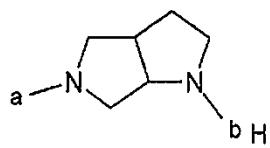
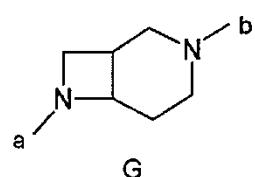
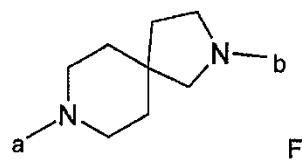
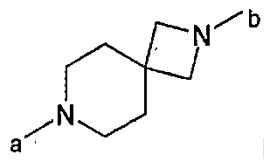
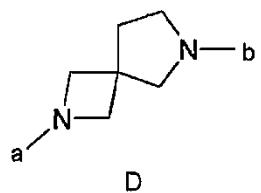
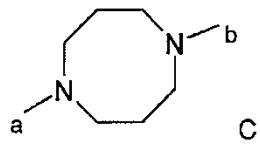
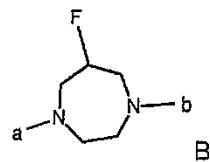
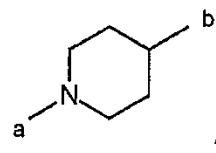
【化 4】

40

以下の基 A ~ GG から選択され、

50

【化 5】



10

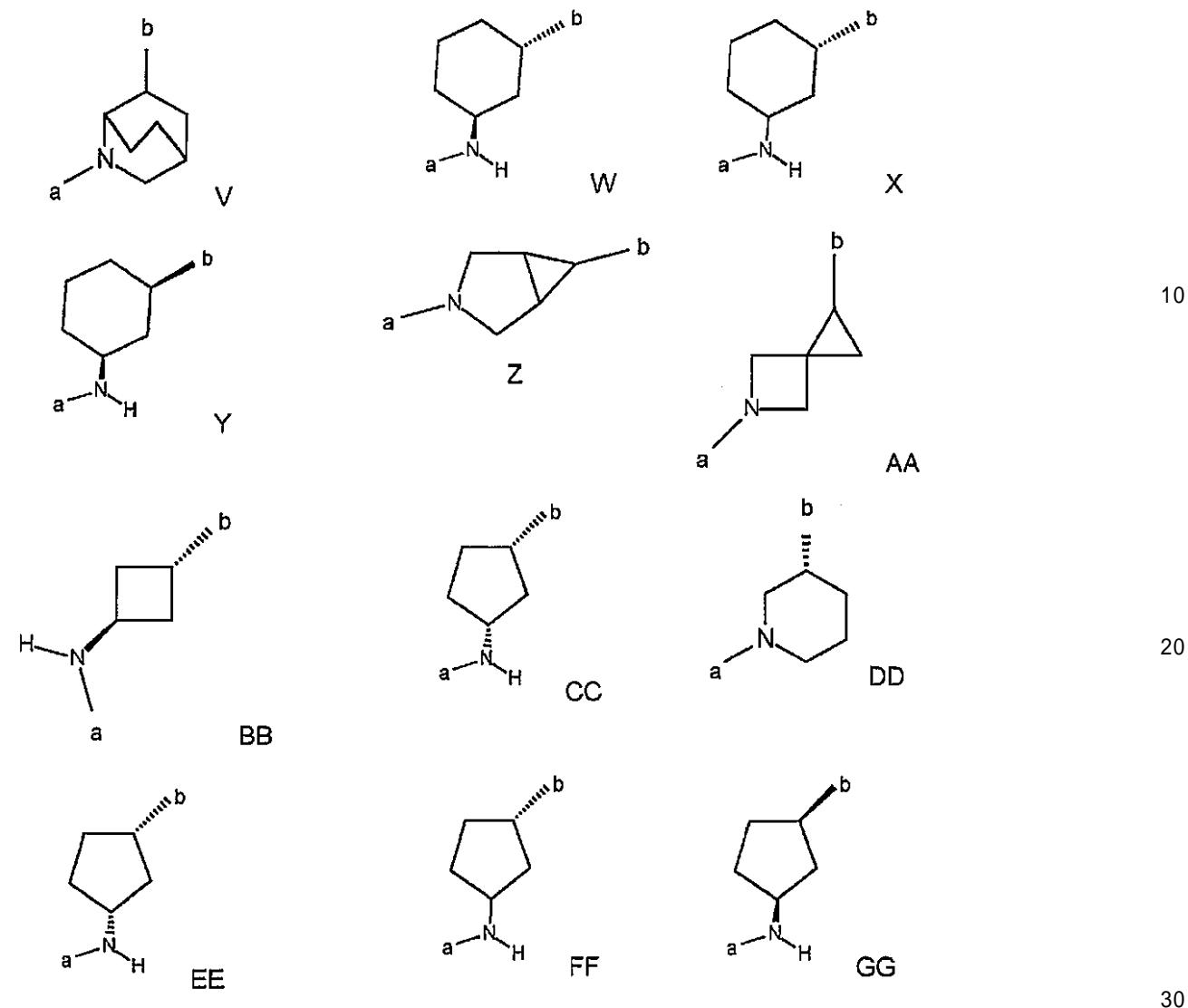
20

30

40

50

【化 6】



式中、「a」は、シクロヘキサン環への結合点を示し、「b」は、W基への結合点を示す、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項29】

エチル[(3S)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメート_±

エチル[(3R)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]カルバメート_±

エチル{[(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート_±

エチル{[(3S)-1-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート_±

エチル{[(3R)-1-[4-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート_±

エチル{[(3R)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート_±

エチル{[(3R)-1-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート_±

エチル{[(3R)-1-[4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート_±

40

50

エチル { (3 S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (3 - メチルフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート：

エチル{ (3 S) - 1 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 4 - シアノシクロヘキシリ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート：

エチル { (3 S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート :

エチル { (3 S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート \pm

エチル { (3 R) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート ;

エチル { (3 S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) シクロヘキシリ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート；

エチル { (3 S) - 1 - [トランス - 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート：

エチル { (3 R) - 1 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシリ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート \pm

エチル { (3 S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) シクロヘキシリ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート \pm

エチル { (3 S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) シクロヘキシリ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート：

エチル { (3 R) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) シクロヘキシリ] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート：

エチル [(3 S) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシリ) ピロリジン - 3 - イル] メチルカルバメート：

エチル [(3R)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシリ)ピロリジン-3-イル]メチルカルバメート：

エチル { (3 R) - 1 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシリ] ピロリジン - 3 - イル } メチルカルバメート：

エチル [(3 S) - 1 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル [(3 R) - 1 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1
, 3 ' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル [(3 S) - 1 - (7 ' - メチル - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル [(3S)-1-(6'-メチル-2'-オキソ-1',2'-シヒドロスビロ[ヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

エチル [(3S) - 1 - (5' - メチル - 2' - オキソ - 1' , 2' - シヒドロスビロ [ヘキサン - 1 , 3' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル [(3S) - 1 - (4' - メチル - 2' - オキソ - 1' , 2' - シヒドロスビロ [ヘキサン - 1 , 3' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル [(3 S) - 1 - (6 - ブルオロ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスビロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメーピチル [(3 S) - 1 - (5 - フルオロ - 3 - オキソ - 1 , 3 - バニラフロロピペラジン] - 4 - イル]

エチル [(3S) - 1 - (5' - ブルオロ - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスビロヘキサン - 1 , 3' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメーヒドリ

エチル [(3S) - 1 - (6' - ストキシ - 2' - オキシ - 1' , 2' - ジヒドロスヒロヘキサン - 1, 3' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメービエチル [(3S) - 1 - (5' - メトキシ - 2' - オキシ - 1' , 2' - ジヒドロスヒ

エチル [(3S) - 1 - (3' - ストヤク - 2' - オキシ - 1', 2' - ジヒドロスヒロヘキサン - 1, 3' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメーティルメチル [(3S) - 1 - (3' - オキシ - 1', 2' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサ

エアルスナル [(3) - 1 - (2 - オキナ - 1 , 2 - ブリトロスヒロ [ブロスヒ
ン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメト

エチルメチル [(3 R) - 1 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート
 エチル [(3 S) - 1 - (1 ' - メチル - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート
 エチル 4 - { (3 S) - 3 - [(エトキシカルボニル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル }
 - 2 ' - オキソスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 1 ' (2 ' H) - カルボキシレート

エチル { (3 S) - 1 - [1 ' - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 2 ' - オキソ - 1 ' ,
 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル] ピロリジン
 - 3 - イル } カルバメート

エチル [(3 S) - 1 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル [(3 S) - 1 - (5 ' - クロロ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチルメチル [(3 R) - 1 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル [(3 S) - 1 - (5 ' - メトキシ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル [(3 S) - 1 - (5 ' - メトキシ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチルメチル [(3 R) - 1 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (2 - クロロフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (3 - クロロフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (4 - クロロフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (2 - メチルフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (3 - メチルフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] シクロヘキシル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

10

30

40

50

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - [4 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - [4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm 10

エチル 4 - [4 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - [4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - [4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (5 - エトキシピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] シクロヘキシル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm 20

エチル 4 - [4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] シクロヘキシル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 6 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm 30

エチル 4 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

メチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

2 - フルオロエチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

ブタ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

プロパ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [4 - シアノ - 4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm 40

ブタ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [4 - シアノ - 4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - [4 - (メトキシカルボニル) - 4 - フェニルシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - [4 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - (メトキシカルボニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

メチル 4 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm

エチル 4 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm 50

エチル 4 - [4 - (4 - エチル - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート \pm
 エチル [1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピペリジン - 4 - イル] メチルカルバメート \pm
 エチル { [1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } カルバメート \pm
 エチル [1 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] カルバメート \pm
 エチル { [1 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } カルバメート \pm 10
 エチル 5 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 1 , 5 - ジアゾカン - 1 - カルボキシレート \pm
 エチル 2 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - カルボキシレート \pm
 エチル 6 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボキシレート \pm
 エチル 7 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレート \pm
 エチル 8 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート \pm 20
 エチル 4 - [2 - (エトキシカルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] - 2 ' - オキソスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 1 ' (2 ' H) - カルボキシレート \pm
 エチル 8 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート \pm
 エチル 7 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 3 , 7 - ジアザビシクロ [4 . 2 . 0] オクタン - 3 - カルボキシレート \pm
 エチル 5 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ヘキサヒドロピロ口 [3 , 4 - b] ピロール - 1 (2 H) - カルボキシレート \pm
 エチル 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ヘキサヒドロピロ口 [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - カルボキシレート \pm 30
 エチル 3 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 3 , 7 - ジアザビシクロ [4 . 2 . 0] オクタン - 7 - カルボキシレート \pm
 エチル (4 a S , 7 a S) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) オクタヒドロ - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - カルボキシレート \pm
 4 - { [(1 R , 3 S) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロペンチル] アミノ } - 1 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボニトリル \pm
 4 - { [(1 R , 3 S) - 3 - (3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロベンチル] アミノ } - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル \pm 40
 1 - フェニル - 4 - { 6 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル } シクロヘキサンカルボニトリル \pm
 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル \pm
 1 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] シクロヘキサンカルボニトリル \pm
 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] シクロヘキサ 50

ンカルボニトリル

1 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] シクロヘキサンカルボニトリル

4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] - 1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボニトリル

4 - [(3 R) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
5 ' - メトキシ - 4 - [(3 R) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

5 ' - メチル - 4 - [(3 R) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

6 ' - メチル - 4 - [(3 R) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

4 - { [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロプロピル] メチル } アミノ スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

4 - { (1 R , 3 S) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] シクロペンチル } アミノ スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

5 ' - メチル - 4 - { (1 R , 3 S) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] シクロペンチル } アミノ スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

6 ' - メチル - 4 - { [(1 R , 3 S) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロペンチル] アミノ } スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

4 - [6 - (3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

5 ' - メチル - 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

5 ' - メトキシ - 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

4 - [2 - (3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン

4 - { [2 - (3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロプロピル] メチル } アミノ - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル

1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - { (1 R , 3 S) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] シクロペンチル } アミノ) シクロヘキサンカルボニトリル

1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - { (1 R , 3 S) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] シクロペンチル } アミノ) シクロヘキサンカルボニトリル

10

20

30

40

50

又はこれらの塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

前記塩が薬剤として許容される塩である、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含む医薬。

【請求項 32】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩と、薬剤として許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 33】

ムスカリン M₁ 受容体及び / 又は M₄ 受容体アゴニスト活性を有する、請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。 10

【請求項 34】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を含む、認知障害若しくは精神障害の治療に使用するための、又は、急性、慢性、神経因性、若しくは炎症性疼痛の治療若しくはこれらの重篤度を軽減するための医薬。

【請求項 35】

請求項 1 ~ 29 のいずれか一項に記載の、M₁ 受容体並びに / 又は M₁ 受容体及び M₄ 受容体について、M₂ 及び M₃ 受容体サブタイプに対して選択性を示す、化合物又はその塩を含む、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、及び他の認知障害の治療に使用するための、又は、急性、慢性、神経因性、若しくは炎症性疼痛の治療若しくはこれらの重篤度を軽減するための医薬。 20

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明は、ムスカリン M₁ 受容体又は M₁ 及び M₄ 受容体のアゴニストであり、ムスカリン M₁ 又は M₁ 及び M₄ 受容体介在性疾患の治療に有用である化合物に関する。これらの化合物を含有する医薬組成物及び化合物の治療用途も提供される。

【0002】

ムスカリン性アセチルコリン受容体 (m A C h R) は、中枢神経系及び末梢神経系の両方において神経伝達物質であるアセチルコリンの作用を媒介する、G タンパク質共役受容体スーパーファミリーのメンバーである。M₁ ~ M₅ の 5 種類の m A C h R サブタイプがクローニングされている。M₁ m A C h R は、皮質、海馬、線条体、及び視床のシナプス後に主に発現されており、M₂ m A C h R は、主に脳幹及び視床であるが、皮質、海馬、及び線条体においても局在しており、そこではコリン作動性シナプス終末に存在する (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol)。しかしながら、M₂ m A C h R は、心臓組織 (心臓の迷走神経支配を媒介する) 及び平滑筋及び外分泌腺においても末梢性に発現される。M₃ m A C h R は、C N S 中で比較的低いレベルで発現しているが、平滑筋、並びに汗腺及び唾液腺などの腺組織において広く発現している (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol)。 30

【0003】

中枢神経系におけるムスカリン受容体、特に M₁ m A C h R は、より高次の認知過程の媒介において重要な役割を果たす。アルツハイマー病などの認知障害に関連する疾患は、前脳基底核内のコリン作動性ニューロンの損失を伴う (Whitehouse et al., 1982 Science)。統合失調症でも臨床像の重要な構成要素として認知障害を有し、統合失調患者の前頭前皮質、海馬、及び尾状核被殼では m A C h R 密度が低下する (Dean et al., 2002 Mol Psychiatry)。更に、動物モデルでは、中枢コリン作動経路に対する遮断又は損傷は深刻な認知障害の原因となり、非選択的 m A C h R アンタゴニストが、精神病患者において精神異常作用を誘発することが示されている。コリン作動性薬補充療法は、大きくは、内因性アセチルコリンの分解を阻止するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用に基づく。これらの化合物は、臨床にお

10

20

30

40

50

いて症候性認知低下に対する有効性を示すが、末梢性M₂及びM₃ mAChRの刺激による用量を制限する有害反応、例えば消化管運動障害、徐脈、恶心及び嘔吐を引き起こすことが示されている(<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>; <http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>)。

【0004】

更には、発見努力は、好ましい有害反応プロファイルを有し、認知機能における選択的改善を誘発することを目的に、直接的M₁ mAChRアゴニストの同定が、開発の努力の標的となっている。このような努力の結果、例えば、キサノメリン、AF267B、サブコメリン、ミラメリン、及びセビメリンなどの化合物を例とする、様々なアゴニストが同定された。これらの化合物の多くは、げっ歯類及び／又は非ヒト霊長類の両方の認知に対する前臨床モデルにおいて、非常に有効であることが示されている。ミラメリンは、げっ歯類でのスコポラミン誘導性の作業記憶及び空間記憶欠陥に対する有効性を示しており、サブコメリンは、マーモセットの視覚的物体弁別課題において有効性を示しており、キサノメリンは、受動的回避パラダイムにおけるmAChRアンタゴニスト誘導性の認知能力欠陥を回復した。

10

【0005】

アルツハイマー病(AD)は、高齢者に発症する最もよく見られる神経変性障害(2006年では世界中で26.6万人)であり、深刻な記憶喪失と認知機能障害をもたらす。疾患の原因は複雑であるが、大部分がアミロイド-ペプチド(A)からなるアミロイド斑の蓄積、及び過剰リン酸化タウタンパク質によって形成される神経原線維変化の、脳の2つの顕著な病理学的によって特徴付けられる。Aの蓄積は、ADの進行における中心的な特徴であると考えられるため、現在、AD治療のための多くの推定治療は、A産生の阻害を標的としている。Aは、膜結合アミロイド前駆体タンパク質(APP)のタンパク質切断に由来する。APPは、非アミロイド生成的及びアミロイド生成的の2つの経路により処理される。-セクレターゼによるAPPの切断は両方の経路に共通であるが、前者では、APPは-セクレターゼにより切断され、可溶性APPが生じる。しかしながら、アミロイド生成的経路では、APPは-セクレターゼにより切断され、可溶性APPとAも生じる。in vitro試験では、mAChRアゴニストは、APPの可溶性非アミロイド生成的経路に向かうプロセシングを促進できることを示している。in vivo試験では、mAChRアゴニストであるAF267Bは、異なる要素のアルツハイマー病モデルである3×TgADトランスジェニックマウスにおいて、疾患様病変を変化させることが示された(Caccamo et al., 2006 *Neuron*)。mAChRアゴニストであるセビメリンは、アルツハイマーの患者におけるAの脳脊髄液中濃度を、わずかではあるが有意に減少させることができることから、潜在的な疾患修飾性を示している(Nitsch et al., 2000 *Neurology*)。

20

30

【0006】

非臨床試験では、mAChRアゴニストが、前臨床パラダイムの範囲内で非定型抗精神病薬様プロファイルを示すことを示唆している。mAChRアゴニストであるキサノメリンは、ラットにおけるアンフェタミンによる自発運動、マウスにおけるアポモルヒネによるよじ登り行動、マウスにおけるアポモルヒネ誘発性クリンピング、片側性6-OH-DA病変ラットにおけるドバミンアゴニスト誘発性の回転運動、及びサルにおけるアンフェタミンによる運動不穏などの、多くのドバミン媒介性行動を回復する。また、A10(ただしA9ではない)のドバミン細胞発火と条件回避を阻害することも示されており、ラットの前頭前皮質及び核坐核(ただし線条体ではない)においてc-fos発現を誘発する。これらのデータは全て、非定型抗精神病薬様プロファイルを示唆している(Mirza et al., 1999 *CNS Drug Rev*)。

40

【0007】

キサノメリン、サブコメリン、ミラメリン及びセビメリンは全て、アルツハイマー病及び／又は統合失調症の治療に対して様々な臨床開発段階に進んでいる。キサノメリンの第I

50

I相臨床試験では、アルツハイマー病に関連する行動障害及び幻覚などの様々な認知症状ドメインに対する有効性が示された (Bodick et al., 1997 Arch Neurol)。またこの化合物は、統合失調症の小規模第I相試験においても評価されており、プラセボ対照と比較したとき、陽性及び陰性症状を有意に減少させた (Shekhar et al., 2008 Am J Psych). しかしながら、全ての臨床試験において、キサノメリン及び他の関連するmAChRアゴニストの、恶心、胃腸痛、下痢 (diarrhea)、発汗 (多汗症)、流涎症 (唾液分泌過多)、意識消失及び徐脈などの、コリン作動性有害事象に対する安全性マージンは許容できなかった。

【0008】

ムスカリーン受容体は、中枢性及び末梢性疼痛に関与する。疼痛は、急性、炎症性、及び神経因性の3種類に分けることができる。急性疼痛は、組織損傷を生じさせ得る刺激から生物を安全に維持する重要な保護機能を果たすが、術後疼痛の管理が必要とされる。炎症性疼痛は、組織損傷、自己免疫応答、及び病原体の侵入を含む多くの理由で生じ得、神経ペプチド及びプロスタグランдинなどの炎症性メディエータの作用によって誘発され、神経炎症及び疼痛をもたらす。神経因性疼痛は、非疼痛性刺激に対する異常な痛み感覚に関連している。神経因性疼痛は、脊髄損傷、多発性硬化症、糖尿病（糖尿病性神経障害）、ウイルス感染症（HIV又はヘルペスなど）などの多数の異なる疾患／外傷に関連する。癌においても、疾患又は化学療法の副作用の結果として一般に見られる。ムスカリーン受容体の活性化は、脊髄内の受容体及び脳内の高次疼痛中心の活性化を介して、多くの疼痛状態において鎮痛性を示している。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤によりアセチルコリンの内因性レベルが増加すると、アゴニスト又はアロステリック調節因子によるムスカリーン受容体が直接的に活性化し、鎮痛活性を有することが示されている。対照的に、アンタゴニストによるムスカリーン受容体の遮断又はノックアウトマウスの使用により、痛覚感受性が増強する。疼痛におけるM1受容体の役割に関するエビデンスは、D.F.Fiorino及びM.Garcia-Guzman, 2012の総説にある。

【0009】

更に最近では、末梢に発現したmAChRサブタイプよりもM₁ mAChRサブタイプへの選択性が改善された少数の化合物が特定されている (Bridges et al., 2008 Bioorg Med Chem Lett; Johnson et al., 2010 Bioorg Med Chem Lett; Budzik et al., 2010 ACS Med Chem Lett)。M₃ mAChRサブタイプに対する選択性レベルが増加しているにもかかわらず、これらの化合物の一部は、このサブタイプ及びM₂ mAChRサブタイプの両方において顕著なアゴニスト活性を保持する。本明細書では、M₁ mAChRの選択性レベルが、M₂及びM₃受容体サブタイプよりも予想外に高い、一連の化合物について説明する。

【0010】

発明

本発明は、ムスカリーンM₁及び／又はM₄受容体アゴニストとしての活性を有する化合物を提供する。より具体的には、本発明は、M₂、M₃及びM₄受容体サブタイプに対してM₁受容体に対する選択性を示す化合物を提供する。本発明の代替の化合物は、M₂及びM₃受容体サブタイプに対してM₁及びM₄受容体に対する選択性を示す。

【0011】

したがって、第1の実施形態（実施形態1.1）では、本発明は、式（1）の化合物、

【0012】

10

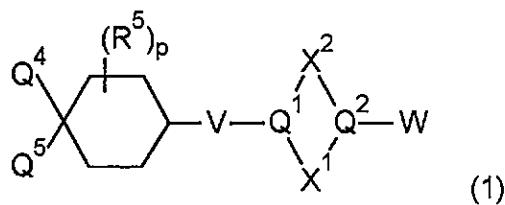
20

30

40

50

【化1】



又はその塩を提供し、式中、

p は、0、1 又は 2 であり、

V は、結合、NH、N(C₁~3 アルキル)、NH-CH₂ 及び N(C₁~3 アルキル)-CH₂ から選択され、

Q¹ 及び Q² は、それぞれ窒素又は炭素であり、ただし、Q¹ 又は V のうちの少なくとも 1 つは窒素原子を含み、

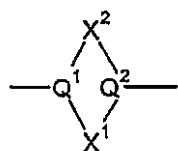
W は、-Q³C(O)YCH₂R⁴ 又は任意に置換された 5 員若しくは 6 員芳香族複素環基であり、W が任意に置換された 5 員又は 6 員芳香族複素環基であるとき、Q² は炭素であり、

Q³ は、結合又は基-(A₁k)_q-NR⁶ であり、このとき A₁k は 1~4 つの炭素原子のアルキル基であり、q は 0 又は 1 であり、R⁶ は水素又は飽和 C₁~4 炭化水素基であり、ただし、Q² が窒素であり、Q³ が基-(A₁k)_q-NR⁶ である場合、Q² と NR⁶ に並んで少なくとも 2 つの炭素原子が存在し、Q³ が結合である場合、Q² は窒素であり、

X¹ 及び X² は、任意に置換された飽和炭化水素基であり、これらは合わせて合計 1~9 つの炭素原子を含有し、次の部分が

【0013】

【化2】



単環又は二環系を形成するように共に結合し、

Q⁴ は、O、N 及び S から選択される 0、1、2 若しくは 3 つのヘテロ原子環員を含有する、任意に置換された 5 員若しくは 6 員芳香族炭素環若しくは複素環基であり、又は、Q⁵ を有する任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

Q⁵ は水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、並びに、任意に 1~6 つのフッ素原子で置換された C₁~9 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1、2、又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよく、又は、Q⁴ で任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

Y は、CH 又は O であり、

R⁴ は、水素又は、1~6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁~6 非芳香族炭化水素基であり、炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてもよく、

R⁵ は、フッ素又は C₁~4 炭化水素基である。

【0014】

式(1)の特定の化合物は、以下に記載される実施形態 1.2~1.168 に定義されるところである。

1.2 Q⁴ が、任意に置換されたフェニルから選択される、任意に置換された 5 員又は

10

20

30

40

50

6員芳香族炭素環又は複素環基、1、2又は3つの窒素環員を含有する任意に置換された6員芳香族複素環、並びに、O、N及びSから選択される1、2又は3つのヘテロ原子環員を含有する任意に置換された5員芳香族複素環である、実施形態1.1に記載の化合物。1.3 Q⁴が、任意に置換されたフェニルから選択される、任意に置換された5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基、1又は2つの窒素環員を含有する任意に置換された6員芳香族複素環、並びに、O、N及びSから選択される1又は2つのヘテロ原子環員を含有する任意に置換された5員芳香族複素環である、実施形態1.2に記載の化合物。

1.4 Q⁴が、任意に置換されたフェニルから選択される、任意に置換された5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基、1つの窒素環員を含有する任意に置換された6員芳香族複素環、並びに、O、N及びSから選択される1又は2つのヘテロ原子環員を含有する任意に置換された5員芳香族複素環である、実施形態1.3に記載の化合物。

1.5 Q⁴が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、任意に置換されたイミダゾリル、及び任意に置換されたチエニルから選択される、任意に置換された5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基である、実施形態1.4に記載の化合物。

1.6 Q⁴が、任意に置換されたフェニル又はピリジル基である、実施形態1.5に記載の化合物。

1.7 5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であるQ⁴が、非置換であるか、又は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC_{1～10}非芳香族炭化水素基から選択される、1つ以上の置換基Q⁶で置換されており、炭化水素基の1、2、又は3つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよい、実施形態1.1～1.6のいずれか1つに記載の化合物。

1.8 5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であるQ⁴が、非置換であるか、又は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC_{1～10}非芳香族炭化水素基から選択される、1つ以上の置換基Q⁶で置換されており、炭化水素基の1つの炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよく、又は、炭化水素基の2つの隣接する炭素原子は、任意に、基X³C(X⁴)若しくはC(X⁴)X³で交換されてもよく、このとき、X³はO、S又はNであり、X⁴は、=O、=S又は=Nである、実施形態1.7に記載の化合物。

1.9 5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であるQ⁴が、非置換であるか、又は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC_{1～10}非芳香族炭化水素基から選択される、1つ以上の置換基Q⁶で置換されており、炭化水素基の1つの炭素原子は、そのO、N及びSから選択されるヘテロ原子によって任意に交換されていてよく、又は、炭化水素基の2つの隣接する炭素原子は、任意に、基OC(=O)、C(=O)O、N(C=O)若しくはC(=O)Nで交換されてもよい、実施形態1.8に記載の化合物。

1.10 5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であるQ⁴が、非置換であるか、又は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC_{1～8}非芳香族炭化水素基から選択される、1つ以上の置換基Q⁶で置換されており、炭化水素基の1つの炭素原子は、そのO、N及びSから選択されるヘテロ原子によって任意に交換されていてよく、又は、炭化水素基の2つの隣接する炭素原子は、任意に、基OC(=O)、C(=O)O、N(C=O)若しくはC(=O)Nで交換されてもよい、実施形態1.9に記載の化合物。

1.11 5員又は6員芳香族炭素環又は複素環基であるQ⁴が、非置換であるか、又は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC_{1～6}非芳香族炭化水素基から選択される、1つ以上の置換基Q⁶で置換されており、炭化水素基の1つの炭素原子は、そのO、N及びSから選択されるヘテロ原子によって任意に交換されていてよく、又は、炭化水素基の2つの隣接する炭素原子は、任意に、基OC(=O)、C(=O)O、N(C=O)若しくはC(=O)Nで交換されてもよい

10

20

30

40

50

、実施形態 1 . 9 に記載の化合物。

1 . 1 2 任意に置換された非芳香族炭化水素基が、C₁ ~ 5 アルキル、C₂ ~ 5 アルケニル、C₂ ~ 5 アルキニル、C₃ ~ 6 シクロアルキル及びC₄ ~ 6 シクロアルケニル基から選択され、かかるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、及びシクロアルケニル基のそれぞれは、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換され、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、及びシクロアルケニル基のそれぞれの、1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよい、実施形態 1 . 7 に記載の化合物。

1 . 1 3 Q⁴ が、非置換 5 員又は 6 員芳香族炭素環又は複素環基である、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。 10

1 . 1 4 Q⁴ が、非置換フェニル又はピリジル基である、実施形態 1 . 1 3 に記載の化合物。

1 . 1 5 Q⁵ が、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 6 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよい、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 6 Q⁵ が、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 6 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよい、実施形態 1 . 1 5 に記載の化合物。 20

1 . 1 7 Q⁵ が、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ 4 アルキル及び C₁ ~ 4 アルコキシから選択され、C₁ ~ 4 アルキル及び C₁ ~ 4 アルコキシは、それぞれ任意に 1 ~ 6 つのフッ素原子で置換されている、実施形態 1 . 1 6 に記載の化合物。

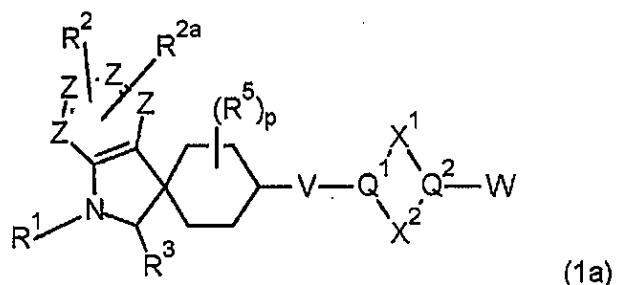
1 . 1 8 Q⁵ が、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メチル、エチル、及びメトキシから選択される、実施形態 1 . 1 7 に記載の化合物。

1 . 1 9 Q⁵ が、シアノである、実施形態 1 . 1 8 に記載の化合物。

1 . 2 0 Q⁴ 及び Q⁵ が、式(1a)の複素環式スピロ環を形成し、

【0015】

【化3】



式中、Z は C 又は N であり、

R¹ は、H、COOR⁷、CONR⁷R⁸、SO₂R⁷、又は任意に置換された C₁ ~ 6 非芳香族炭化水素基であり、1 つ以上の炭素原子は、O、N 又は S から選択されるヘテロ原子で任意に交換されており、

R² 及び R^{2a} は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 4 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよく、

R³ は、水素又はオキソから選択され、

R⁷ 及び R⁸ は、独立して、H 又は C₁ ~ 4 炭化水素基である、実施形態 1 . 1 に記載の

30

40

50

化合物。

1.2.1 R¹が、H、COOR⁷、CONR⁷R⁸、SO₂R⁷、又は任意に置換されたC₁～6アルキル基である、実施形態1.2.0に記載の化合物。

1.2.2 R¹が、CH₂-COOR⁷、CH₂-CONR⁷R⁷、CH₂-SO₂R⁷CH₂-CH₂-COOR⁷、CH₂-CH₂-CONR⁷R⁸又はCH₂-CH₂-SO₂R⁷から選択される任意に置換されたアルキル基である、実施形態1.2.1に記載の化合物。

1.2.3 R¹が、H、メチル、エチル、COOCH₃、COOCH₂CH₃、SO₂Me又はCH₂CONH₂である、実施形態1.2.2に記載の化合物。

1.2.4 R¹がHである、実施形態1.2.3に記載の化合物。 10

1.2.5 R¹がメチルである、実施形態1.2.3に記載の化合物。

1.2.6 R¹がSO₂Meである、実施形態1.2.3に記載の化合物。

1.2.7 R¹がCH₂CONH₂である、実施形態1.2.3に記載の化合物。

1.2.8 R¹がCOOCH₂CH₃である、実施形態1.2.3に記載の化合物。

1.2.9 R²及びR^{2a}が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC₁～4非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の1又は2つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよい、実施形態1.2.0～1.2.8のいずれか1つに記載の化合物。

1.3.0 R²及びR^{2a}が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC₁～4アルキル又はC₁～4アルコキシ基から選択される、実施形態1.2.9に記載の化合物。 20

1.3.1 R²及びR^{2a}が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、メチル、エチル、メトキシトリフルオロメトキシ、又はエトキシから選択される、実施形態1.3.0に記載の化合物。

1.3.2 R²及びR^{2a}が、独立して、水素、フッ素、塩素、シアノ、メチル又はメトキシから選択される、実施形態1.3.1に記載の化合物。

1.3.3 R³がHであることによって、R³と表示された環位置がCH₂である、実施形態1.2.0～1.3.2のいずれか1つに記載の化合物。

1.3.4 R³がオキソであることによって、R³と表示された環位置がC=Oである、実施形態1.2.0～1.3.2のいずれか1つに記載の化合物。 30

1.3.5 ZがCである、実施形態1.3.4に記載の化合物。

1.3.6 pが0又は1である、実施形態1.1～1.3.5のいずれか1つに記載の化合物。

1.3.7 pが0である、実施形態1.3.6に記載の化合物。

1.3.8 pが1である、実施形態1.3.6に記載の化合物。

1.3.9 pが0であるか、又はpが1であり、R⁵が、フッ素及び飽和C₁～4炭化水素基から選択される、実施形態1.1～1.3.8のいずれか1つに記載の化合物。

1.4.0 pが0であるか、又はpが1であり、R⁵が、フッ素、C₁～3アルキル及びシクロプロピルから選択される、実施形態1.3.9に記載の化合物。 40

1.4.1 pが0であるか、又はpが1であり、R⁵が、フッ素及びメチルから選択される、実施形態1.3.9に記載の化合物。

1.4.2 pが0であるか、又はpが1であり、R⁵がフッ素である、実施形態1.4.1に記載の化合物。

1.4.3 Vが結合である、実施形態1.1～1.4.2のいずれか1つに記載の化合物。

1.4.4 Vが結合であり、Q¹が窒素である、実施形態1.4.3に記載の化合物。

1.4.5 Vが、NH、N(C₁～3アルキル)、NH-CH₂及びN(C₁～3アルキル)-CH₂から選択される、実施形態1.1～1.4.2のいずれか1つに記載の化合物。

1.4.6 VがNHである、実施形態1.1～1.4.2のいずれか1つに記載の化合物。

1.4.7 VがNH-CH₂である、実施形態1.1～1.4.2のいずれか1つに記載の 50

化合物。

1.48 VがN(C₁~3アルキル)である、実施形態1.1~1.42のいずれか1つに記載の化合物。

1.49 VがN(C₁~3アルキル)-CH₂である、実施形態1.1~1.42のいずれか1つに記載の化合物。

1.50 Wが、任意に置換された5員又は6員ヘテロアリール基である、実施形態1.1~1.49のいずれか1つに記載の化合物。Wが任意に置換された5員又は6員ヘテロアリール基であるとき、Q²は炭素である。

1.51 Wが、任意に置換された1-オキサ-2,4-ジアゾールである、実施形態1.50に記載の化合物。

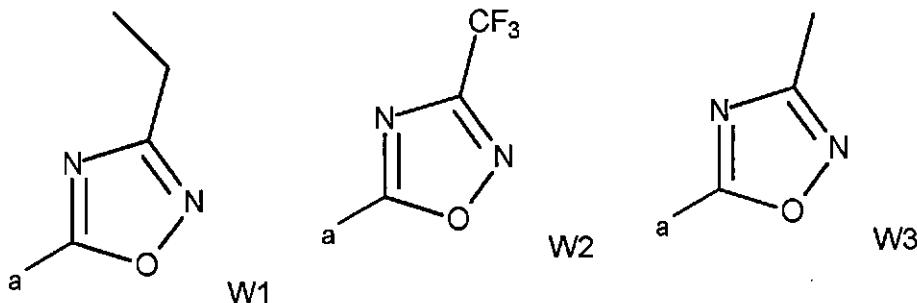
1.52 ヘテロアリール基Wが、それ自体が1~6つのフッ素原子で任意に置換されたC₁~4炭化水素基で任意に置換されている、実施形態1.50又は1.51に記載の化合物。

1.53 ヘテロアリール基Wが、メチル、エチル、又はトリフルオロメチルで任意に置換されている、実施形態1.52に記載の化合物。

1.54 Wが、次に示す基W₁~W₃から選択され、

【0016】

【化4】



式中、「a」は、Q²への結合点を示す、実施形態1.53に記載の化合物。

1.55 Wが、-Q³C(O)YCH₂R⁴である、実施形態1.1~1.42のいずれか1つに記載の化合物。

1.56 YがOである、実施形態1.55に記載の化合物。

1.57 YがCHである、実施形態1.55に記載の化合物。

1.58 YがCHであり、R⁴がCH-CH₃であることによって、Y-R⁴がCH=CH-CH₃である、実施形態1.57に記載の化合物。

1.59 R⁴が、水素又は非環式C₁~6炭化水素基である、実施形態1.1~1.58のいずれか1つに記載の化合物。

1.60 R⁴が、水素又は非環式C₁~3炭化水素基である、実施形態1.59に記載の化合物。

1.61 R⁴がC₁~3アルキル基又はC₂~3アルキニル基である、実施形態1.60に記載の化合物。

1.62 R⁴が、H、メチル、エチル、エチニル及び1-プロピニルから選択される、実施形態1.61に記載の化合物。

1.63 Y-R⁴が、O-エチル、O-メチル、又はCH=CH-CH₃である、実施形態1.62に記載の化合物。

1.64 X¹及びX²が合わせて1、2、3、4、5、6、7、8又は9つの炭素原子を含有し、水素、フッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル及びメトキシから選択される置換基で任意に置換されてもよい、実施形態1.1~1.63のいずれか1つに記載の化合物。X¹及びX²が合わせて4つの炭素原子を含有する場合、基は、必要に応じて任意の特定の請求項から放棄され得る1~4つのピペリジンを任意に含まなくてもよい。

1.65 X¹及びX²が合わせて5つの炭素原子を含有する、実施形態1.64に記載

10

20

30

40

50

の化合物。

1 . 6 6 X¹ 及び X² が合わせて 6 つの炭素原子を含有する、実施形態 1 . 6 4 に記載の化合物。

1 . 6 7 X¹ 及び X² が合わせて 7 つの炭素原子を含有する、実施形態 1 . 6 4 に記載の化合物。

1 . 6 8 V が、 NH、 N (C₁ ~ 3 アルキル)、 NH - CH₂ 及び N (C₁ ~ 3 アルキル) - CH₂ から選択され、 Q¹ 及び Q² がそれぞれ炭素を表す、実施形態 1 . 4 5 ~ 1 . 6 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 6 9 V が NH 又は NHCH₂ であり、 Q¹ 及び Q² がそれぞれ炭素を表す、実施形態 1 . 4 5 ~ 1 . 6 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。 10

1 . 7 0 Q¹ 及び Q² が両方とも窒素であり、 Q³ が結合であるか、又は、 Q¹ が窒素であり、 Q² が炭素であり、 Q³ が基 - (A₁k)_q - NR⁶ である、実施形態 1 . 4 3 又は 1 . 4 4 に記載の化合物。

1 . 7 1 Q¹ 及び Q² が両方とも窒素であり、 Q³ が結合である、実施形態 1 . 7 0 に記載の化合物。

1 . 7 2 Q¹ が窒素であり、 Q² が炭素であり、 Q³ が基 - (A₁k)_q - NR⁶ である、実施形態 1 . 7 0 に記載の化合物。

1 . 7 3 Q¹ 及び Q² が、 X¹ 及び X² と共に、二環式基、任意に置換されたジアゼパン基、又はジアゾカン基を形成する、実施形態 1 . 7 1 に記載の化合物。

1 . 7 4 Q¹ 及び Q² が、 X¹ 及び X² と共に、ジアゾカン基を形成する、実施形態 1 . 7 3 に記載の化合物。 20

1 . 7 5 ジアゾカン基が 1 , 5 - ジアゾカン基である、実施形態 1 . 7 4 に記載の化合物。

1 . 7 6 Q¹ 及び Q² が、 X¹ 及び X² と共に、任意に置換されたジアゼパン基を形成する、実施形態 1 . 7 3 に記載の化合物。

1 . 7 7 任意に置換されたジアゼパン基が 1 , 4 - ジアゼパン基である、実施形態 1 . 7 4 に記載の化合物。

1 . 7 8 ジアゼパン基が、ハロゲン又はヒドロキシで任意に置換されている、実施形態 1 . 7 6 又は 1 . 7 7 に記載の化合物。

1 . 7 9 Q¹ 及び Q² が、 X¹ 及び X² と共に、二環式基を形成する、実施形態 1 . 7 3 に記載の化合物。 30

1 . 8 0 二環式基が縮合二環式基である、実施形態 1 . 7 9 に記載の化合物。

1 . 8 1 二環式基がスピロ環状二環式基である、実施形態 1 . 7 9 に記載の化合物。

1 . 8 2 二環式基が、 [4 . 2 . 0] 緩合二環式基、 [4 . 3 . 0] 緩合二環式基、 [3 . 3 . 0] 緩合二環式基、 [4 . 5] スピロ環状二環式基、 [3 . 4] スピロ環状二環式基、及び [3 . 5] スピロ環状二環式基から選択される、実施形態 1 . 7 9 に記載の化合物。

1 . 8 3 二環式基が、 [4 . 2 . 0] 緩合二環式基、 [4 . 3 . 0] 緩合二環式基、及び [3 . 3 . 0] 緩合二環式基から選択される、実施形態 1 . 8 2 に記載の化合物。

1 . 8 4 二環式基が [4 . 2 . 0] 緩合二環式基である、実施形態 1 . 8 3 に記載の化合物。 40

1 . 8 5 [4 . 2 . 0] 緩合二環式基がジアザビシクロ [4 . 2 . 0] オクタン基である、実施形態 1 . 8 4 に記載の化合物。

1 . 8 6 二環式基が [3 . 3 . 0] 緩合二環式基である、実施形態 1 . 8 2 に記載の化合物。

1 . 8 7 [3 . 3 . 0] 緩合二環式基がヘキサヒドロピロ口 [3 , 4 - b] ピロール基である、実施形態 1 . 8 6 に記載の化合物。

1 . 8 8 二環式基が [4 . 3 . 0] 緩合二環式基である、実施形態 1 . 8 2 に記載の化合物。

1 . 8 9 [4 . 3 . 0] 緩合二環式基がオクタヒドロ - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - b] ピ

リジン基である、実施形態1.88に記載の化合物。

1.90 スピロ環状二環式基が[3.4]スピロ環状二環式基である、実施形態1.82に記載の化合物。

1.91 [3.4]スピロ環状二環式基が、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン基である、実施形態1.90に記載の化合物。

1.92 スピロ環状二環式基が[3.5]スピロ環状二環式基である、実施形態1.78に記載の化合物。

1.93 [3.5]スピロ環状二環式基が、2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン基である、実施形態1.92に記載の化合物。

1.94 スピロ環状二環式基が[4.5]スピロ環状二環式基である、実施形態1.78に記載の化合物。 10

1.95 [4.5]スピロ環状二環式基が、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン基である、実施形態1.91に記載の化合物。

1.96 Q¹及びQ²が、X¹及びX²と共に、単環式基を形成する、実施形態1.72に記載の化合物。

1.97 単環式基が、ピロリジン又はピペリジン又はジアゼパン基である、実施形態1.96に記載の化合物。

1.98 ピペリジン基がピペリジン-1,4-ジイル基である、実施形態1.97に記載の化合物。

1.99 ピペリジン基がピペリジン-1,3-ジイル基である、実施形態1.97に記載の化合物。 20

1.100 ピロリジン基がピロリジン-1,3-ジイル基である、実施形態1.97に記載の化合物。

1.101 Q¹及びQ²が、X¹及びX²と共に、二環式基を形成する、実施形態1.72に記載の化合物。

1.102 二環式基が縮合二環式基である、実施形態1.101に記載の化合物。

1.103 二環式基がスピロ環状二環式基である、実施形態1.101に記載の化合物。

1.104 二環式基が架橋二環式基である、実施形態1.101に記載の化合物。

1.105 二環式基が、[3.1.0]縮合二環式基、[2.2.1]架橋二環式基、[2.2.2]架橋二環式基、[3.4]スピロ環状二環式基、[3.3]スピロ環状二環式基、及び[2.3]スピロ環状二環式基から選択される、実施形態1.101に記載の化合物。 30

1.106 二環式基が[3.1.0]縮合二環式基である、実施形態1.105に記載の化合物。

1.107 [3.1.0]縮合二環式基が、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン基である、実施形態1.106に記載の化合物。

1.108 二環式基が、[2.2.1]架橋二環式基、[2.2.2]架橋二環式基から選択される、実施形態1.105に記載の化合物。

1.109 二環式基が[2.2.1]架橋二環式基である、実施形態1.108に記載の化合物。 40

1.110 [2.2.1]架橋二環式基がアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン基である、実施形態1.109に記載の化合物。

1.111 二環式基が[2.2.2]架橋二環式基である、実施形態1.108に記載の化合物。

1.112 [2.2.2]架橋二環式基がアザビシクロ[2.2.2]オクタン基である、実施形態1.111に記載の化合物。

1.113 二環式基が[3.4]スピロ環状二環式基、[3.3]スピロ環状二環式基、及び[2.3]スピロ環状二環式基から選択される、実施形態1.105に記載の化合物。

1.114 スピロ環状二環式基が[3.4]スピロ環状二環式基である、実施形態1. 50

113に記載の化合物。

1.115 [3.4] スピロ環状二環式基が7-アザスピロ[3.4]オクタン基である、実施形態1.114に記載の化合物。

1.116 スピロ環状二環式基が[3.3]スピロ環状二環式基である、実施形態1.113に記載の化合物。

1.117 [3.3] ピロ環状二環式基が6-アザスピロ[3.3]ヘプタン基である、実施形態1.116に記載の化合物。

1.118 スピロ環状二環式基が[2.3]スピロ環状二環式基である、実施形態1.113に記載の化合物。

1.119 [2.3] スピロ環状二環式基が5-アザスピロ[2.3]ヘキサン基である、実施形態1.118に記載の化合物。 10

1.120 qが1である、実施形態1.96~1.119のいずれか1つに記載の化合物。

1.121 AlkがCH₂基である、実施形態1.120に記載の化合物。

1.122 qが0である、実施形態1.96~1.119のいずれか1つに記載の化合物。

1.123 R⁶が、水素又はC_{1~4}アルキル基である、実施形態1.96~1.119のいずれか1つに記載の化合物。

1.124 R⁶が、水素又はC_{1~2}アルキル基である、実施形態1.123に記載の化合物。 20

1.125 R⁶が水素又はメチル基である、実施形態1.124に記載の化合物。

1.126 R⁶が水素である、実施形態1.125に記載の化合物。

1.127 R⁶がメチル基である、実施形態1.125に記載の化合物。

1.128 Q¹及びQ²が、X¹及びX²と共に、単環式基を形成する、実施形態1.69に記載の化合物。

1.129 単環式基が、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である、実施形態1.128に記載の化合物。 1.130 単環式基がシクロプロピル基である、実施形態1.129に記載の化合物。

1.131 単環式基がシクロブチル基である、実施形態1.129に記載の化合物。

1.132 単環式基がシクロペンチル基である、実施形態1.129に記載の化合物。 30

1.133 単環式基がシクロヘキシル基である、実施形態1.129に記載の化合物。

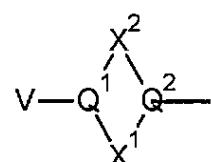
1.134 VがNHである、実施形態1.128~1.133のいずれか1つに記載の化合物。

1.135 VがNHC₂H₂である、実施形態1.128~1.133のいずれか1つに記載の化合物。

1.136 次の部分が、

【0017】

【化5】



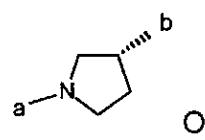
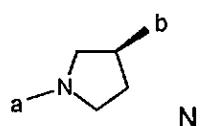
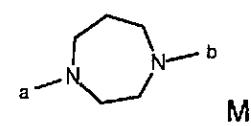
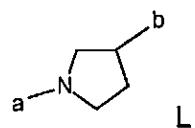
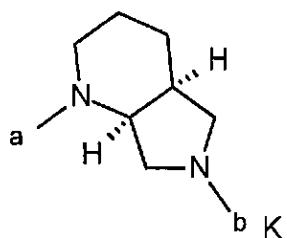
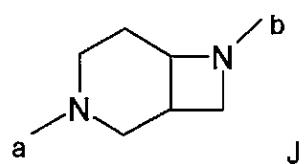
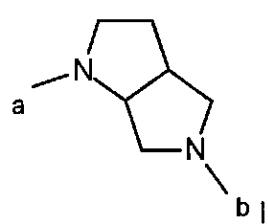
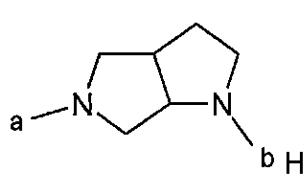
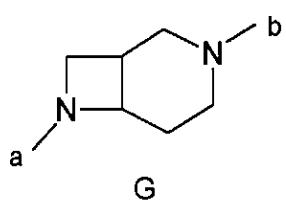
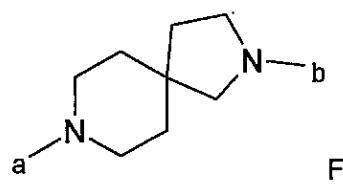
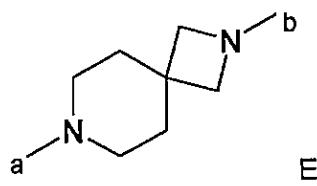
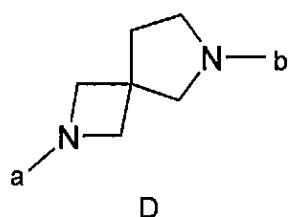
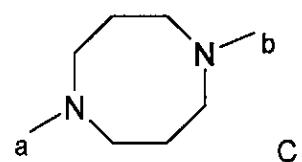
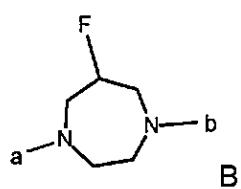
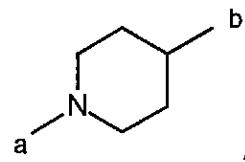
以下の基A~GGから選択され、

【0018】

40

50

【化 6】



【0019】

10

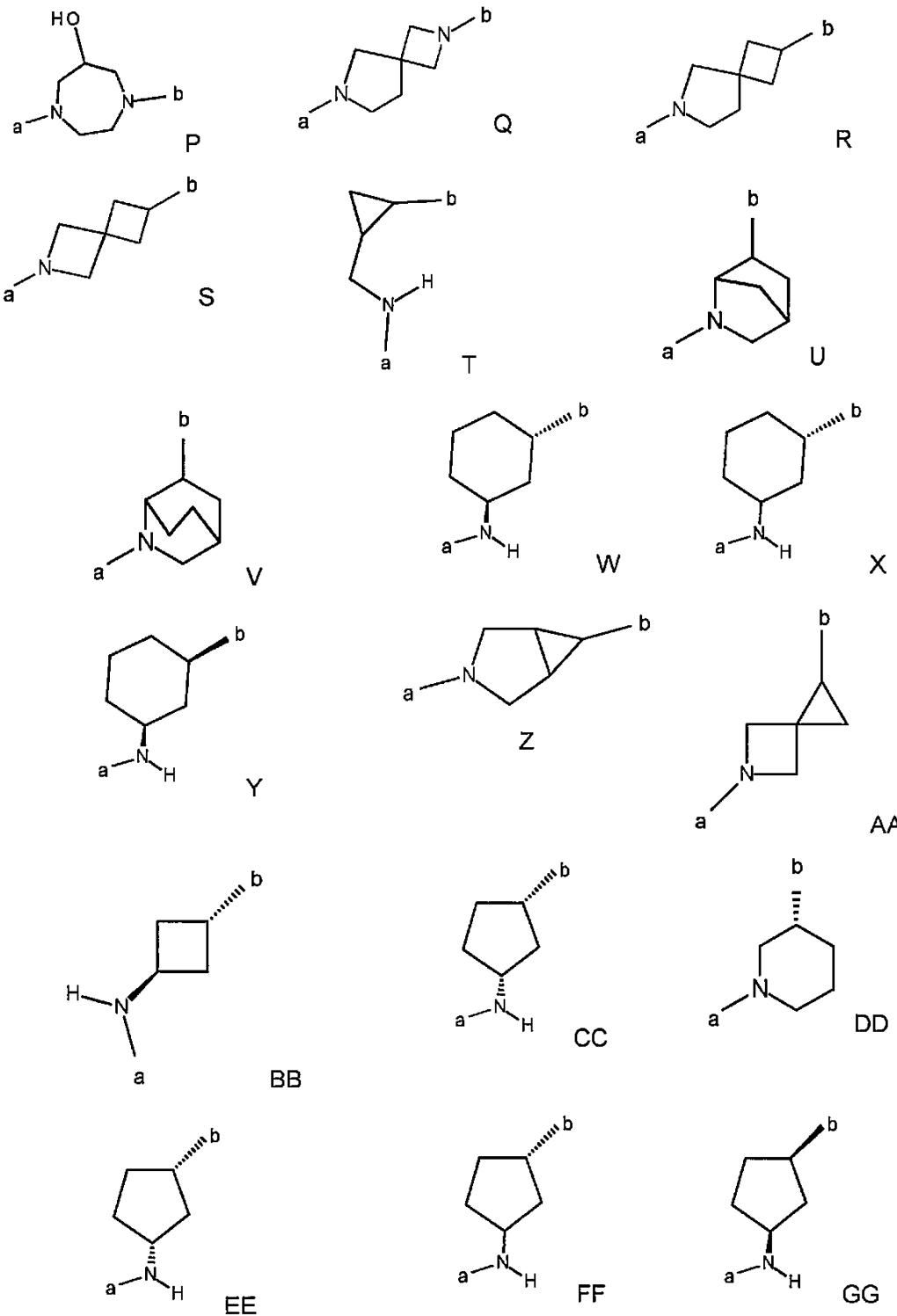
20

30

40

50

【化 7】

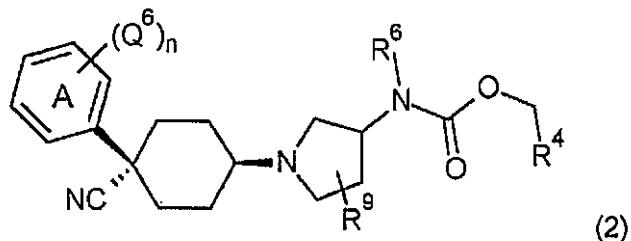


式中、「a」は、シクロヘキサン環への結合点を示し、「b」は、W基への結合点を示す、実施形態1.1～1.135のいずれか1つに記載の化合物。

1.137 式(2)を有する実施形態1.1に記載の化合物、

【0020】

【化 8】

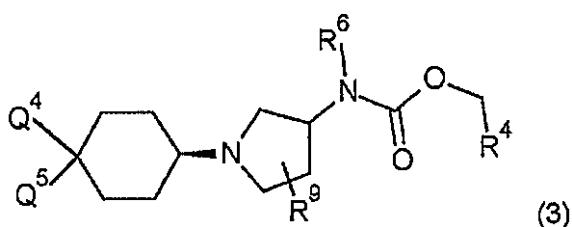


又はその塩であって、環 A はフェニル又はピリジル環であり、n は、0、1 又は 2 であり、
 Q⁶ は、ハロゲン、メチル、シアノ、又はメトキシであり、
 R⁹ は、水素、フッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル及びメトキシから選択され、
 R⁴ は、水素又は、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 6 非芳香族炭化水素基
 であり、炭化水素基の 1、2 又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S
 から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよく、
 R⁶ は、水素又は C₁ ~ 4 アルキルである、化合物。

1.138 式(3)の化合物、

【0021】

【化 9】



又はその塩であって、式中、
 Q⁴ は、O、N 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 つのヘテロ原子環員を含有する、
 任意に置換された 5 員又は 6 員芳香族炭素環又は複素環基であり、
 Q⁵ は、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任
 意に置換された C₁ ~ 9 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1、2、又は 3
 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその
 酸化形態によって任意に交換されていてよく、
 R⁹ は、水素、フッ素、ヒドロキシ、メチル、エチル及びメトキシから選択され、
 R⁴ は、水素又は、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 6 非芳香族炭化水素基
 であり、炭化水素基の 1、2 又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S
 から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよく、
 R⁶ は、水素又は C₁ ~ 4 アルキルである、化合物。

1.139 Q⁴ 及びピロリジン環がシス相対配置にある、式(3)の化合物。

1.140 Q⁴ が、任意に置換されたフェニル基又は任意に置換されたピリジル基である、1.138 又は 1.139 に記載の化合物。

1.141 Q⁴ が、任意に置換されたフェニル基又は任意に置換された 2 - ピリジル基
 である、1.140 に記載の化合物。

1.142 Q⁴ が非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、及び R^a - R^b から選択さ
 れる、1、2 又は 3 つの置換基 Q⁶ で置換されているかのいずれかであり、式中、

R^a は、結合、O、CO、X¹C(X²)、C(X²)X¹、S、SO、SO₂ 又は NR^c あり、

R^b は、水素及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 9 非芳香族炭化水素基
 から選択され、炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び

10

20

30

40

50

S から選択されるヘテロ原子、又は C O、X₁C(X₂)、C(X₂)X₁、S O 及び S O₂ から選択される基によって交換されてもよく、

R C は、水素又は C₁ ~ 4 炭化水素基であり、

X₁ は、O、S、又は N R C であり、

X₂ は、=O、=S 又は =N R C である、1.138 に記載の化合物。

1.143 Q⁴ が非置換であるか、又はフッ素、塩素、臭素、1 ~ 3 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 5 アルキル、1 ~ 3 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 5 アルコキシ、及び C₁ ~ 5 アルコキカルボニルから選択される 1 又は 2 つの置換基 Q⁶ で置換されている、1.138 に記載の化合物。

1.144 Q⁴ が非置換であるか、又はフッ素、塩素、メチル及びメトキシから選択される単一の置換基 Q⁶ で置換されている、1.143 に記載の化合物。 10

1.145 Q⁵ が、シアノ及び C₁ ~ 2 アルコキカルボニルから選択される、1.138 ~ 1.144 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1.146 R⁹ が、水素、ヒドロキシ、及びフッ素から選択される、1.138 ~ 1.145 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1.147 R⁴ が、水素、1 ~ 3 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 2 アルコキシ、C₁ ~ 3 アルキル及び C₂ ~ 3 アルキニルから選択される、1.138 ~ 1.146 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1.148 R⁶ が、水素及びメチルから選択される、1.138 ~ 1.147 のいずれか 1 つに記載の化合物。 20

1.149 化合物が、

エチル [(3S) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル [(3R) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート

エチル { (3S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3R) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (2 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート 30

エチル { (3R) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3R) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3R) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (2 - メチルフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (3 - メチルフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3S) - 1 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 4 - シアノシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート 40

エチル { (3S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (3 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3R) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

エチル { (3S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメート

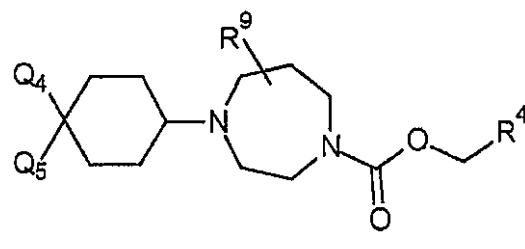
エチル { (3S) - 1 - [トランス - 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シア 50

ノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート
 エチル{ (3R) - 1 - [4 - (5 - クロロピリジン-2-イル) - 4 - シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート
 エチル{ (3S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (4 - メチルピリジン-2-イル) シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート
 エチル{ (3S) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (6 - メチルピリジン-2-イル) シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート
 エチル{ (3R) - 1 - [4 - シアノ - 4 - (4 - メチルピリジン-2-イル) シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}カルバメート
 エチル[(3S) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピロリジン-3-イル]メチルカルバメート
 エチル[(3R) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ピロリジン-3-イル]メチルカルバメート
 エチル{ (3R) - 1 - [4 - (5 - クロロピリジン-2-イル) - 4 - シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル}メチルカルバメートから選択される、1.1 ~ 1.14 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1.150 式(4)の化合物、

【0022】

【化10】



(4)

又はその塩であって、式中、

Q⁴ は、O、N 及び S から選択される 0、1、2 又は 3 つのヘテロ原子環員を含有する、任意に置換された 5 員又は 6 員芳香族炭素環又は複素環基であり、

Q⁵ は、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 9 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1、2、又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよく、

R⁹ は、水素、フッ素、ヒドロキシ、及びメトキシから選択され、

R⁴ は、水素又は、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 6 非芳香族炭化水素基であり、炭化水素基の 1、2 又は 3 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよい、化合物。

1.151 Q⁴ が、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジル、任意に置換されたイミダゾリル、及び任意に置換されたチエニルから選択される、任意に置換された 5 員又は 6 員芳香族炭素環又は複素環基である、式 4 の化合物。

1.152 Q⁴ が非置換であるか、又はハロゲン、シアノ、及び R^a - R^b から選択される、1、2 又は 3 つの置換基 Q⁶ で置換されているかのいずれかであり、式中、

R^a は、結合、O、CO、X¹C(X²)、C(X²)X¹、S、SO、SO₂ 又は NR^c であり、

R^b は、水素及び、1 ~ 6 つのフッ素原子で任意に置換された C₁ ~ 9 非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の 1 又は 2 つであるが全てではない炭素原子は、O、N 及び S から選択されるヘテロ原子、又は CO、X¹C(X²)、C(X²)X¹、SO 及び SO₂ から選択される基によって交換されてもよく、

R^c は、水素又は C₁ ~ 4 炭化水素基であり、

10

20

30

40

50

X 1 は、 O、 S、 又は N R C であり、

X 2 は、 = O、 = S 又は = N R C である、 1 . 1 0 2 又は 1 . 1 0 3 に記載の化合物。

1 . 1 5 3 Q 4 が非置換であるか、 又はフッ素、 塩素、 臭素、 1 ~ 3 つのフッ素原子で任意に置換された C 1 ~ 4 アルキル、 及び C 1 ~ 4 アルコキシから選択される 1 又は 2 つの置換基 Q 6 で置換されている、 1 . 1 0 4 に記載の化合物。

1 . 1 5 4 Q 4 が、

非置換であるか、 又はフッ素、 塩素、 臭素、 1 ~ 3 つのフッ素原子で任意に置換された C 1 ~ 4 アルキル、 及び C 1 ~ 4 アルコキシから選択される 1 又は 2 つの置換基で置換されている、 フェニル、

非置換であるか、 又はフッ素、 塩素、 臭素、 1 ~ 3 つのフッ素原子で任意に置換された C 1 ~ 4 アルキル、 C 1 ~ 4 アルコキシ、 及び C 1 ~ 4 アルコキシカルボニルから選択される 1 又は 2 つの置換基で置換されている、 ピリジル、

チエニル、 並びに、

非置換であるか、 又は 1 つ又は 2 つの C 1 ~ 4 アルキル置換基で置換されているイミダゾリル、 から選択される、 1 . 1 0 2 に記載の化合物。

1 . 1 5 5 Q 5 が、 水素、 シアノ及び C 1 ~ 2 アルコキシカルボニルから選択される、 実施形態 1 . 1 5 0 ~ 1 . 1 5 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 5 6 R 9 が、 水素、 ヒドロキシ、 及びフッ素から選択される、 実施形態 1 . 1 5 0 ~ 1 . 1 5 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 5 7 R 4 が、 水素、 1 ~ 3 つのフッ素原子で任意に置換された C 1 ~ 4 アルキル、 及び C 2 ~ 3 アルキニルから選択される、 実施形態 1 . 1 4 9 ~ 1 . 1 5 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 5 8 R 4 が、 水素、 メチル、 フルオロメチル、 エチニル及びプロピニルから選択される、 1 . 1 5 7 に記載の化合物。

1 . 1 5 9 化合物が、

エチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (4 - フルオロフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (2 - クロロフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (3 - クロロフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (4 - クロロフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (2 - メチルフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (3 - メチルフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] シクロヘキシル } - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) シクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート

エチル 4 - [4 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1

10

20

30

40

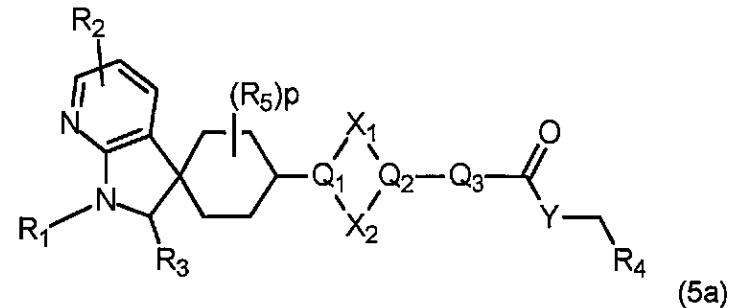
50

, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1	10	
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (5 - エトキシピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] シクロヘキシル } - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - { 4 - シアノ - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] シクロヘキシル } - 1	20	
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - シアノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 6 - ヒドロキシ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 6		
- フルオロ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
メチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カ	30	
ルボキシレート		
2 - フルオロエチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
ブタ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [4 - シアノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) シクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
プロパ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [4 - シアノ - 4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
ブタ - 2 - イン - 1 - イル 4 - [4 - シアノ - 4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (メトキシカルボニル) - 4 - フェニルシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジ	40	
アゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - (メトキシカルボニル) シクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート		
エチル 4 - [4 - (4 - エチル - 5 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) シクロヘキシル] - 1		
, 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレートから選択される、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 5 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。		
1 . 1 6 0 Z が C である、実施形態 1 . 2 0 ~ 1 . 1 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。		
1 . 1 6 1 単一の Z が N である、実施形態 1 . 2 0 ~ 1 . 1 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。		50

1 . 1 6 2 式(5a)、(5b)、(5c)若しくは(5d)を有する実施形態1.1
12に記載の化合物、

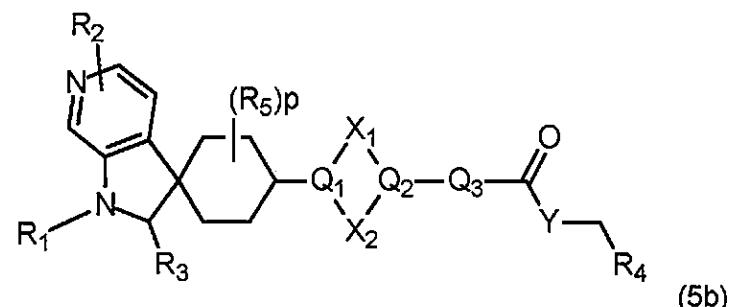
【0023】

【化11】



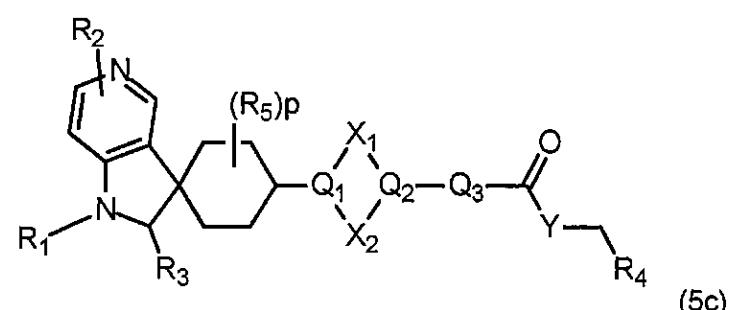
(5a)

10



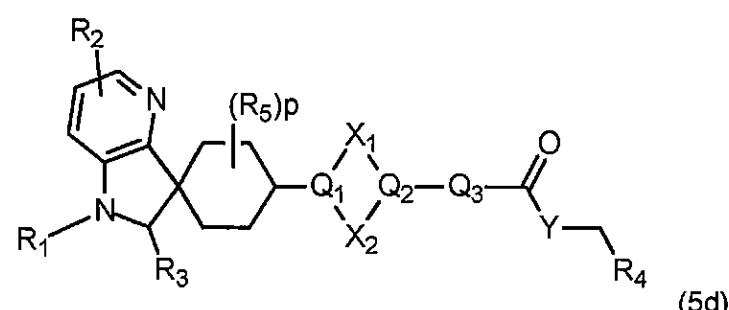
(5b)

20



(5c)

30



(5d)

40

又はそれらの塩であって、式中、

pは、0、1又は2であり、

Q₁及びQ₂は、それぞれ窒素又は炭素であり、ただし、Q₁及びQ₂のうちの少なくとも1つは窒素であり、

Q₃は、結合又は基-(A₁k)_q-N R₆であり、このときA₁kは1~4つの炭素原子のアルキル基であり、qは0又は1であり、R₆は水素又は飽和C₁~4炭化水素基であり、ただし、Q₂が窒素であり、Q₃が基-(A₁k)_q-N R₆である場合、Q₂とN R₆に並んで少なくとも2つの炭素原子が存在し、Q₃が結合である場合、Q₂は窒素であり、

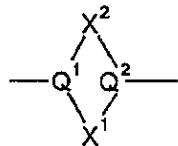
X₁及びX₂は、任意に置換された飽和炭化水素基であり、これらは合わせて合計3~9

50

つの炭素原子を含有し、次の部分が

【0 0 2 4】

【化12】



単環又は二環系を形成するように共に結合し、

R₁は、H、OH、COOR₇、CONR₇R₈、SO₂R₇、又は任意に置換されたC₁～₆非芳香族炭化水素基であり、1つ以上の炭素原子は、O、N又はSから選択されるヘテロ原子で任意に交換されており、

R₂は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC₁～₄非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の1又は2つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されていてよく、

R₃は、水素又はオキソから選択され、

Yは、CH又はOであり、

R₄は、水素又は、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC₁～₆非芳香族炭化水素基であり、炭化水素基の1又は2つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよく、

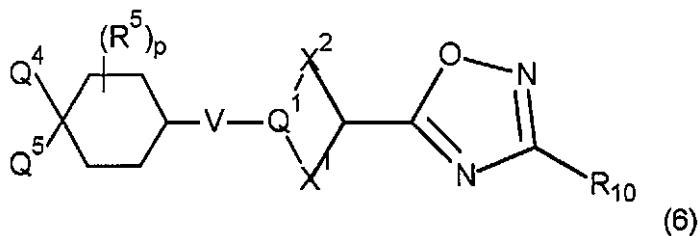
R₅は、フッ素又はC₁～₄炭化水素基であり、

R₇及びR₈は、独立して、H又はC₁～₄炭化水素基である、化合物。

1. 163 式(6)を有する化合物、

【0 0 2 5】

【化13】



又はその塩であって、式中、

pは、0、1又は2であり、

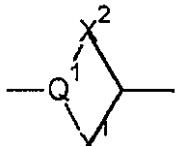
Vは、結合、NH、N(C₁～₃アルキル)、NH-CH₂及びN(C₁～₃アルキル)-CH₂から選択され、

Q₁は、窒素又は炭素であり、ただし、Q₁又はVのうちの少なくとも1つは窒素原子を含み、

X₁及びX₂は、任意に置換された飽和炭化水素基であり、これらは合わせて合計1～9つの炭素原子を含有し、次の部分が

【0 0 2 6】

【化14】



10

20

30

40

50

単環又は二環系を形成するように共に結合し、

Q₄は、O、N及びSから選択される0、1、2若しくは3つのヘテロ原子環員を含有する、任意に置換された5員若しくは6員芳香族炭素環若しくは複素環基であり、又は、Q₅と共に任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

Q₅は、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、及び、1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC₁～₉非芳香族炭化水素基から選択され、炭化水素基の1、2、又は3つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって任意に交換されてもよく、又は、Q₄と共に任意に置換された複素環式スピロ環を形成し、

R₁₀は、水素又は1～6つのフッ素原子で任意に置換されたC₁～₄炭化水素基であり、

R₅は、フッ素又はC₁～₄炭化水素基である、化合物。

1. 164 化合物が、

エチル[(3S)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3R)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3S)-1-(7'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3S)-1-(6'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3S)-1-(5'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3S)-1-(4'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3S)-1-(6'-フルオロ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3S)-1-(5'-フルオロ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3S)-1-(6'-メトキシ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3S)-1-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチルメチル[(3S)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチルメチル[(3R)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3S)-1-(1'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル4-{(3S)-3-[エトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル}-2'-オキソスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-1'(2'H)-カルボキシレート
 エチル{(3S)-1-[1'-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-4-イル]ピロリジン-3-イル}カルバメート
 エチル[(3S)-1-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート
 エチル[(3S)-1-(5'-クロロ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート

10

20

30

40

50

1 , 3 ' - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン] - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
 エチル 4 - (1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン] - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
 エチル 4 - [1 ' - (メチルスルホニル) - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン] - 4 - イル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
 エチル 4 - [1 ' - (メチルスルホニル) - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン] - 4 - イル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
 エチル 4 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロ口 [2 , 3 - c] ピリジン] - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
 エチル 4 - (5 ' - メトキシ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロ口 [2 , 3 - c] ピリジン] - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
 エチル 4 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロ口 [3 , 2 - b] ピリジン] - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
 エチル 4 - (5 ' - メチル - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロ口 [3 , 2 - b] ピリジン] - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート
 エチル 4 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボキシレート
 エチル 8 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート
 エチル 4 - [2 - (エトキシカルボニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] - 2 ' - オキソスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 1 ' (2 ' H) - カルボキシレート
 エチル 8 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート
 エチル 7 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 3 , 7 - ジアザビシクロ [4 . 2 . 0] オクタン - 3 - カルボキシレート
 エチル 5 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ヘキサヒドロピロ口 [3 , 4 - b] ピロール - 1 (2 H) - カルボキシレート
 エチル 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) ヘキサヒドロピロ口 [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - カルボキシレート
 エチル 3 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) - 3 , 7 - ジアザビシクロ [4 . 2 . 0] オクタン - 7 - カルボキシレート
 エチル (4 a S , 7 a S) - 1 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシル) オクタヒドロ - 6 H - ピロ口 [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - カルボキシレート
 4 - { [(1 R , 3 S) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロペンチル] アミノ } - 1 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボニトリル
 4 - { [(1 R , 3 S) - 3 - (3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロペンチル] アミノ } - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル
 1 - フェニル - 4 - { 6 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル } シクロヘキサンカルボニトリル
 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ 10
 20
 30
 40
 50

[3 . 4] オクタ - 6 - イル] - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル
 1 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] シクロヘキサンカルボニトリル
 1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] シクロヘキサンカルボニトリル
 1 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] シクロヘキサンカルボニトリル
 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] - 1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボニトリル
 4 - [(3 R) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 5 ' - メトキシ - 4 - [(3 R) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 5 ' - メチル - 4 - [(3 R) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 6 ' - メチル - 4 - [(3 R) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 4 - ({ [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロプロピル] メチル } アミノ) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 4 - ({ (1 R , 3 S) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] シクロペンチル } アミノ) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 5 ' - メチル - 4 - ({ (1 R , 3 S) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] シクロペンチル } アミノ) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 6 ' - メチル - 4 - { [(1 R , 3 S) - 3 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロペンチル] アミノ } スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 4 - [6 - (3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタ - 2 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 5 ' - メチル - 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 5 ' - メトキシ - 4 - [2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 4 - [2 - (3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - アザスピロ [3 . 4] オクタ - 6 - イル] スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' (1 ' H) - オン
 4 - ({ [2 - (3 - エチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) シクロプロピル] メチル } アミノ) - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル
10
20
30
40
50

1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - ({ (1 R , 3 S) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] シクロペンチル } アミノ) シクロヘキサンカルボニトリル

1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - ({ (1 R , 3 S) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] シクロペンチル } アミノ) シクロヘキサンカルボニトリルから選択される、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 6 3 にいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 6 5 5 5 0 未満、例えば 5 0 0 未満又は 4 5 0 未満の分子量を有する、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 6 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

1 . 1 6 6 塩の形態である、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 1 6 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。 10

1 . 1 6 7 塩が酸付加塩である、実施形態 1 . 1 6 6 に記載の化合物。

1 . 1 6 8 塩が薬剤として許容される塩である、実施形態 1 . 1 6 6 又は実施形態 1 . 1 6 7 に記載の化合物。

【 0 0 2 7 】

定義

本出願では、別途記載のない限り、以下の定義が適用される。

【 0 0 2 8 】

用語「治療」は、式(1)の化合物の使用に関して、問題となる疾患又は障害に罹患している、又は罹患のリスクがある、又は潜在的に罹患のリスクがある対象に化合物が投与される、任意の形態の介入を説明するために使用される。したがって、用語「治療」は、予防的処置と、疾患又は障害の測定可能又は検出可能な症状が現れている場合の治療との両方を網羅する。 20

【 0 0 2 9 】

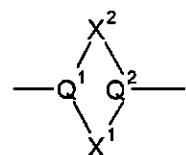
本明細書で使用するとき、用語「有効治療量」(例えば、疾患又は状態の治療方法に関して)は、所望の治療効果をもたらすのに有効な化合物の量を指す。例えば、病態が疼痛である場合、有効治療量は、所望のレベルの疼痛緩和をもたらすのに十分な量である。例えば、所望のレベルの疼痛緩和とは、疼痛の完全な除去、又は疼痛の重篤度の低下であり得る。

【 0 0 3 0 】

式(1)中、X¹及びX²は、飽和炭化水素基であり、これらは合わせて合計4~9つの炭素原子を含有し、次の部分が 30

【 0 0 3 1 】

【 化 1 5 】



【 0 0 3 2 】

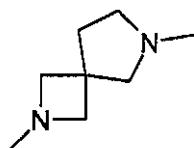
単環又は二環系を形成するように共に結合する。X¹及びX²に関連して本明細書で使用されるとき、用語「二環系」は、2つの連結された環を含有する縮合二環系、架橋二環系、及びスピロ環系を含む。 40

【 0 0 3 3 】

本明細書において、二環系は、各環内の原子数によって特徴付けられてもよい。例えば、用語「4 . 5 スピロ環系」は、1つの環が4つの環員を含み、他方の環が5つの環員を含むスピロ環系、例えば、以下のような環系の定義に使用され得る。

【 0 0 3 4 】

【化16】

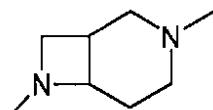


【0035】

同様に、用語「4・6縮合二環式基」は、1つの環が4つの環員を含み、他方の環が6つの環員を含む縮合環系、例えば、以下のような環系の定義に使用され得る。

【0036】

【化17】



【0037】

用語「非芳香族炭化水素基」(「CMO非芳香族炭化水素基」又は「非環式C1~5非芳香族炭化水素基」などの場合は、炭素及び水素原子からなり、芳香環を含有しない基を指す。炭化水素基は、完全に飽和されてもよく、又は1つ以上の炭素-炭素二重結合若しくは炭素-炭素三重結合、又は二重結合及び三重結合を混合して含有してもよい。炭化水素基は、直鎖又は分枝鎖基であってもよく、又は環状基からなってもよく、又は環状基を含んでもよい。したがって、用語「非芳香族炭化水素」としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキルなどが挙げられる。

【0038】

用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「シクロアルキル」、及び「シクロアルケニル」は、特に指示がない限り、それらの従来の意味で使用される(例えば、1UPAC Gold Bookに定義される)。

【0039】

本明細書で使用するとき、用語「シクロアルキル」は、特定の数の炭素原子が可能である場合、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ及びシクロヘプチルなどの単環式シクロアルキル基、並びに二環式及び三環式基の両方を含む。二環式シクロアルキル基としては、ビシクロヘプタン、ビシクロオクタン、及びアダマンタンなどの架橋環系が挙げられる。

【0040】

上記のR基の定義において、記載される場合、非芳香族炭化水素基の1又は2つであるが全てではない炭素原子は、O、N及びSから選択されるヘテロ原子並びにその酸化形態によって交換されてもよい。炭素原子がヘテロ原子で交換されるとき、炭素と比較してヘテロ原子のより低い原子価は、交換された炭素原子に結合している原子よりも少ない原子がヘテロ原子に結合することを意味すると理解されるであろう。したがって、例えば、CH₂基中の炭素原子(4価)の酸素(2価)による交換は、得られる分子が2つ少ない水素原子を含有することを意味し、CH₂基中の炭素原子(4価)の窒素(3価)による交換は、得られる分子が1つ少ない水素原子を含有することを意味する。

【0041】

炭素原子のヘテロ原子による交換の例として、-CH₂-CH₂-CH₂-鎖中の炭素原子を酸素又はイオウで交換し、エーテル-CH₂-O-CH₂-又はチオエーテル-CH₂-S-CH₂-を得ること、基CH₂-C-C-H中の炭素原子を窒素で交換し、ニトリル(シアノ)基CH₂-C-Nを得ること、基-C₂H₅-CH₂-CH₂-C₂H₅-中の炭素原子をC=Oで交換し、ケトン-CH₂-C(O)-CH₂-を得ること、基-C₂H₅-C

10

20

30

40

50

$\text{H}_2 - \text{CH}_2$ - 中の炭素原子を $\text{S} = \text{O}$ 又は SO_2 で交換し、スルホキシド - $\text{CH}_2 - \text{S}(\text{O}) - \text{CH}_2$ - 又はスルホン - $\text{CH}_2 - \text{S}(\text{O})_2 - \text{CH}_2$ - を得ること、 $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}\text{H}_2 - \text{CH}_2$ - 鎖中の炭素原子を $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ で交換し、アミド - $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) - \text{NH}$ - を得ること、 $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ - 鎖中の炭素原子を窒素で交換し、アミン - $\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2$ - を得ること、及び、 $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$ - 鎖中の炭素原子を $\text{C}(\text{O})\text{O}$ で交換し、エステル(又はカルボン酸) - $\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{O}) - \text{O}$ - を得ることが挙げられる。それぞれのこののような交換では、炭化水素基の少なくとも 1 つの炭素原子は残存しなければならない。

【0042】

塩

10

式(1)の多くの化合物は、塩、例えば酸付加塩の形態で、又は特定の場合には、カルボン酸塩、スルホン酸塩、及びリン酸塩などの有機塩基及び無機塩基の塩の形態で存在し得る。このような塩は全て本発明の範囲内であり、式(1)の化合物への言及は、実施形態 1.166 ~ 1.168 に定義される化合物の塩形態を含む。

【0043】

塩は、典型的には酸付加塩である。

【0044】

本発明の塩は、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8、ハードカバー、388ページ、2002年8月) に記載の方法などの従来の化学的法によって塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般的に、こうした塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基を、水中若しくは有機溶媒中、又はこれら 2 つの混合物中(一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒質が使用される)で、適切な塩基又は酸と反応させることにより調製することができる。

20

【0045】

酸付加塩(実施形態 1.167 で定義される)は、無機及び有機の両方の多種多様な酸で形成されてもよい。実施形態 1.167 に該当する酸付加塩の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸(例えば L-アスコルビン)、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミドベンゼン酸、ブタン酸、(+)カンファー酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カブリノ酸、カブロン酸、カブリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン酸(例えば、D-グルクロン酸)、グルタミン酸(例えば L-グルタミン酸)、-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、ハロゲン化水素酸(例えば、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸)、イセチオン酸、乳酸(例えば (+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸)、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアノ酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及び吉草酸、並びにアシル化アミノ酸及びカチオン交換樹脂からなる群から選択される酸と形成されるモノ塩又はジ塩が挙げられる。

30

【0046】

式(1)の化合物がアミン官能基を含有する場合、これらは、例えば、当業者に周知の方法によりアルキル化剤との反応によって第四級アンモニウム塩を形成し得る。このような

40

50

第四級アンモニウム化合物は、式(1)の範囲内である。

【0047】

本発明の化合物は、塩が形成される酸のpKaに応じて、モノ塩又はジ塩として存在し得る。

【0048】

本発明の化合物の塩形態は、典型的には薬剤として許容される塩であり、薬剤として許容される塩の例は、Berge et al., 1977, 'Pharmaceutical Acceptable Salts,' J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1~19に記載されている。しかしながら、薬剤として許容されない塩もまた、中間形態として調製されてもよく、これはその後、薬剤として許容される塩に変換され得る。このような薬剤として許容されない塩形態は、例えば、本発明の化合物の精製又は分離において有用である場合があり、これもまた本発明の一部を形成する。10

【0049】

立体異性体

立体異性体は、同じ分子式及び結合原子の配列を有するが、空間における原子の三次元配置においてのみ異なる異性体分子である。立体異性体は、例えば、幾何異性体又は光学異性体であり得る。

【0050】

幾何異性体

幾何異性体では、異性は、炭素-炭素二重結合の場合のシス及びトランス(Z及びE)異性、又はアミド結合の場合のシス及びトランス異性体、又は炭素窒素二重結合(例えばオキシム)の場合のsyn及びanti異性、又は回転制限がある結合の場合の回転異性、又はシクロアルカン環などの環の場合のシス及びトランス異性のように、二重結合に対する原子又は基の異なる配置によるものである。20

【0051】

したがって、別の実施形態(実施形態1.200)では、本発明は、実施形態1.1~1.168のいずれか1つに記載の化合物の幾何異性体を提供する。

【0052】

光学異性体

式の化合物が1つ以上のキラル中心を含有し、2つ以上の光学異性体の形態で存在し得る場合、文脈上他の意味に解釈すべき場合を除き、化合物への言及は、個々の光学異性体、又は混合物(例えばラセミ混合物)、又は2つ以上の光学異性体のいずれかとして、これらの全ての光学異性体形態(例えば、エナンチオマー、エピマー及びジアステレオマー)を含む。30

【0053】

したがって、別の実施形態(実施形態1.201)では、本発明は、キラル中心を含有する実施形態1.1~1.168のいずれか1つに記載の化合物を提供する。

【0054】

光学異性体は、それらの光学活性(すなわち、+及び-異性体、又はd及びl異性体として)で特徴付けることができ、又はそれらは、Cahn、Ingold及びPrelogにより開発された「R及びS」命名法を使用する絶対立体化学的観点から特徴付けることができる(Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109~114参照、更にCahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385~415も参照されたい)。光学異性体は、キラルクロマトグラフィー(キラル担体上のクロマトグラフィー)などの多数の手法によって分離することができ、このような手法は当業者に周知である。キラルクロマトグラフィーの代替として、光学異性体を、(+)-酒石酸、(-)-ピログルタミン酸、(-)-ジ-トルオイル-L-酒石酸、(+)-マンデル酸、(-)-リンゴ酸、及び(-)-カンファースルホン酸などのキラル酸を用40

10

20

30

40

50

いてジアステレオマー塩を形成し、優先晶出によってジアステレオマーを分離し、次いで塩を解離させて遊離塩基の個々のエナンチオマーを得ることによって分離できる。

【 0 0 5 5 】

本発明の化合物が 2 つ以上の光学異性体形態として存在する場合、1 対のエナンチオマー中の 1 つのエナンチオマーは、例えば生物学的活性に関して他のエナンチオマーより利点を呈する場合がある。したがって、特定の状況では、治療薬として、1 対のエナンチオマーのうちの 1 つのみ、又は複数のジアステレオマーのうちの 1 つのみを使用することが望ましい場合がある。

【 0 0 5 6 】

したがって、別の実施形態（実施形態 1 . 2 0 2 ）では、本発明は、1 つ以上のキラル中心を有する実施形態 1 . 2 0 1 に記載の化合物を含有する組成物を提供し、実施形態 1 . 2 0 1 の化合物の少なくとも 5 5 %（例えば、少なくとも 6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 % 又は 9 5 %）が、単一の光学異性体（例えば、エナンチオマー又はジアステレオマー）として存在する。

10

【 0 0 5 7 】

一般的な一実施形態（実施形態 1 . 2 0 3 ）では、実施形態 1 . 2 0 1 の化合物（又は使用する化合物）の総量の 9 9 % 以上（例えば、実質的に全て）は、単一の光学異性体として存在する。

【 0 0 5 8 】

例えば、一実施形態（実施形態 1 . 2 0 4 ）では、化合物は単一のエナンチオマーとして存在する。

20

【 0 0 5 9 】

別の実施形態（実施形態 1 . 2 0 5 ）では、化合物は、単一のジアステレオマーとして存在する。

【 0 0 6 0 】

本発明はまた、ラセミ体又は非ラセミ体であり得る光学異性体の混合物も提供する。したがって、本発明は以下を提供する。

1 . 2 0 6 光学異性体のラセミ混合物の形態である、実施形態 1 . 1 3 1 に記載の化合物。

1 . 2 0 7 光学異性体の非ラセミ混合物の形態である、実施形態 1 . 1 3 1 に記載の化合物。

30

【 0 0 6 1 】

同位体

実施形態 1 . 1 ~ 1 . 2 0 7 のいずれか 1 つに定義される本発明の化合物は、1 つ以上の同位体置換を含んでもよく、特定の元素への言及は、その元素の全ての同位体の範囲内に含まれる。例えば、水素に関しては、その範囲内に ^1H 、 ^2H (D)、及び ^3H (T) が含まれる。同様に、炭素及び酸素に関しては、それらの範囲内に ^{12}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C 、並びに ^{16}O 及び ^{18}O がそれぞれ含まれる。

【 0 0 6 2 】

同様の方法で、特定の官能基への言及はまた、文脈により指示されない限り、その範囲内の同位体変更例も含む。例えば、エチル基などのアルキル基への言及はまた、基中の水素原子のうちの 1 つ以上が重水素又はトリチウム同位体の形態、例えば、エチル基では、5 つ全ての水素原子が重水素同位体形態（過重水素化エチル基）ある変更例も包含する。

40

【 0 0 6 3 】

かかる同位体は、放射性同位体であってもよく、又は非放射性同位体であってもよい。本発明の一実施形態（実施形態 1 . 2 0 8 ）では、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 2 0 7 のいずれか 1 つに記載の化合物は放射性同位体を含まない。このような化合物は、治療用途に好ましい。しかしながら、別の実施形態（実施形態 1 . 2 0 9 ）では、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 2 0 7 のいずれか 1 つに記載の化合物は、1 つ以上の放射性同位体を含有してもよい。このような放射性同位体を含有する化合物は、診断の状況で有用である場合がある。

50

【0064】

溶媒和物

実施形態1.1～1.209のいずれか1つに定義される式(1)の化合物は、溶媒和物を形成し得る。好ましい溶媒和物は、本発明の化合物の固体状態構造(例えば結晶構造)に、非毒性の薬剤として許容される溶媒の分子(以下、溶媒和溶媒と称する)を混合することによって形成される溶媒和物である。このような溶媒の例としては、水、アルコール(エタノール、イソプロパノール、及びブタノールなど)及びジメチルスルホキシドが挙げられる。溶媒和物は、溶媒又は溶媒和溶媒を含有する溶媒の混合物を用いて本発明の化合物を再結晶化することによって調製することができる。任意のある場合において溶媒和物が形成されているか否かは、熱重量分析(TGE)、示差走査熱量測定(DSC)及びX線結晶解析などの周知の標準的な手法を用いて、化合物の結晶を分析することによって決定できる。溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的溶媒和物であり得る。特に好ましい溶媒和物は水和物であり、水和物の例としては、半水和物、一水和物及び二水和物が挙げられる。

10

【0065】

したがって、更なる実施形態1.301及び1.302では、本発明は以下を提供する。
1.301 溶媒和物の形態である、実施形態1.1～1.209のいずれか1つに記載の化合物。

1.302 溶媒和物が水和物である、実施形態1.301に記載の化合物。

20

【0066】

溶媒和物及びそれらの作製及び特徴確認のために使用される方法に関するより詳細な考察については、Bryne et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition (SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3) を参照されたい。

30

【0067】

あるいは、本発明の化合物は、水和物として存在するのではなく無水物であってもよい。したがって、別の実施形態(実施形態1.303)では、本発明は、無水形態(例えば無水結晶形態)の、実施形態1.1～1.209のいずれか1つに定義される化合物を提供する。

【0068】

40

結晶形態及び非晶質形態

実施形態1.1～1.303のいずれか1つの化合物は、結晶状態又は非結晶状態(例えば非晶質)で存在してもよい。化合物が結晶状態で存在するか否かは、粉末X線回折(XRPD)などの標準的な手法によって容易に決定することができる。結晶及びそれらの結晶構造は、単結晶X線結晶解析、粉末X線回折(XRPD)、示差走査熱量測定(DSC)、及び赤外分光法、例えば、フーリエ変換赤外分光法(FTIR)などの多数の手法を使用して確認できる。様々な湿度条件下での結晶の挙動は、重力水蒸気吸着測定によって、またXRPDによっても分析することができる。化合物の結晶構造の決定は、本明細書に記載されるもの、及びFundamentals of Crystallography, C. Giacovazzo, H. L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti and M. Catti, (International Union of Crystallography/Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4(p/b), 0-19-85579-2(h/b))に記載されるものなどの従来の方法によって実施できる、X線結晶解析によって行うことができる。この手法は、単結晶のX線回折の分析及び解釈を伴う。非晶質固体では、結晶形態で通常存在する3次元構造は存在せず、非晶質形態での互いに対する分子の位置は本質的にランダムである(例えば、Hancock et al. J. Pharm. Sci. (1997), 86, 1参照)。

【0069】

50

したがって、更なる実施形態では、本発明は以下を提供する。

1.401 結晶形態である、実施形態1.1~1.303のいずれか1つに記載の化合物。

1.402

(a) 結晶性が50%~100%、より具体的には、結晶性が少なくとも50%、又は結晶性が少なくとも60%、又は結晶性が少なくとも70%、又は結晶性が少なくとも80%、又は結晶性が少なくとも90%、又は結晶性が少なくとも95%、又は結晶性が少なくとも98%、又は結晶性が少なくとも99%、又は結晶性が少なくとも99.5%、又は結晶性が少なくとも99.9%、例えば結晶性が100%である、実施形態1.1~1.303のいずれか1つに記載の化合物。

1.403 非晶質形態である、実施形態1.1~1.303のいずれか1つに記載の化合物。

【0070】

プロドラッグ

実施形態1.1~1.168のいずれか1つに定義される式(1)又は(1a)の化合物は、プロドラッグの形態で提示されてもよい。「プロドラッグ」とは、例えば、実施形態1.1~1.168のいずれか1つに定義されるような式(1)の生物学的に活性のある化合物に、in vivoで変換される任意の化合物を意味する。

【0071】

例えば、いくつかのプロドラッグは、活性化合物のエステル(例えば、生理学的に許容される代謝的に不安定なエステル)である。代謝中、エステル基(-C(=O)OR)が切断されて活性薬剤が生じる。このようなエステルは、例えば、親化合物中に存在する任意のヒドロキシル基を、必要に応じて親化合物中に存在する任意の他の反応性基を保護した後にエステル化し、続いて必要に応じて脱保護することによって形成され得る。

【0072】

また、いくつかのプロドラッグを酵素的に活性化させて、活性化合物、又は更なる化学反応によって活性化合物を生成する化合物(例えば、ADEPT、GDEPT、LIDEP-Tなど)を得る。例えば、プロドラッグは、糖誘導体又は他のグリコシド結合体であってもよく、又はアミノ酸エステル誘導体であってもよい。

【0073】

したがって、別の実施形態(実施形態1.500)では、本発明は、化合物が、生理学的条件下で変換可能でありヒドロキシル基又はアミノ基を形成する官能基を含有する、実施形態1.1~1.168のいずれか1つに定義される化合物のプロ-ドラッグを提供する。

【0074】

錯体及び包接体

実施形態1.1~1.168の式(1)に更に包含されるのは、実施形態1.1~1.168の化合物の錯体(例えば、シクロデキストリンなどの化合物との包接錯体若しくは包接外、又は金属との錯体)である。

【0075】

したがって、別の実施形態(実施形態1.600)では、本発明は、錯体又は包接体の形態である実施形態1.1~1.168のいずれか1つに記載の化合物を提供する。

【0076】

生物活性及び治療用途

本発明の化合物は、ムスカリーンM₁受容体アゴニストとしての活性を有する。化合物のムスカリーン活性は、以下の実施例Aに記載のホスホ-ERK1/2アッセイを使用して決定することができる。

【0077】

本発明の化合物の重要な利点は、M₁受容体に対して、M₂及びM₃受容体サブタイプよりも選択性が高いことである。本発明の化合物は、M₂及びM₃受容体サブタイプのアゴニストではない。例えば、本発明の化合物が、実施例Aに記載の機能アッセイにおいて、

10

20

30

40

50

典型的には、少なくとも 6 (好ましくは少なくとも 6 . 5) の p E C 5 0 値、及び 8 0 超 (好ましくは 1 0 0 超) の E m a x 値を M 1 受容体に対して有するのに対し、実施例 A に記載の機能アッセイにおいて、5 未満の p E C 5 0 値及び 2 0 % 未満の E m a x 値を M 2 及び M 3 サブタイプに対して試験したときに有する。

【 0 0 7 8 】

本発明のいくつかの化合物はまた、M 1 受容体に対して M 4 受容体よりも選択性が高い。このような化合物の例としては、1 - 1 、 1 - 3 、 1 - 4 、 1 - 9 、 1 - 1 0 、 2 - 1 、 2 - 3 、 2 - 4 、 2 - 5 、 2 - 7 、 2 - 8 、 2 - 1 0 、 2 - 1 7 、 3 - 1 9 、 3 - 2 0 、 3 - 3 1 、 3 - 3 2 、 4 - 7 、 4 - 1 2 及び 5 - 1 が挙げられる。

【 0 0 7 9 】

本発明の他の化合物は、M 1 及び M 4 受容体の両方において活性を有する。このような化合物の例としては、3 - 2 、 3 - 3 、 3 - 6 、 3 - 8 、 3 - 1 6 、 3 - 1 7 、 4 - 6 、 6 - 2 、 1 2 - 1 、 1 2 - 2 及び 1 3 - 1 が挙げられる。

【 0 0 8 0 】

したがって、実施形態 2 . 1 ~ 2 . 1 7 では、本発明は以下を提供する。

2 . 1 医薬品において使用するための、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 6 0 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2 . 2 ムスカリン M 1 受容体アゴニストとして使用するための、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 6 0 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2 . 3 ムスカリン M 1 受容体アゴニストであって、本明細書の実施例 A のアッセイ、又はこれに実質的に類似するアッセイにおいて、6 . 0 ~ 1 0 . 0 の範囲の p E C 5 0 、及び、少なくとも 9 0 の E m a x を、M 1 受容体に対して有する、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 6 0 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2 . 4 ムスカリン M 1 受容体アゴニストであって、6 . 5 ~ 1 0 . 0 の範囲の p E C 5 0 を有する、実施形態 2 . 3 に記載の化合物。

2 . 5 ムスカリン M 1 受容体アゴニストであって、6 . 8 ~ 7 . 9 の範囲の p E C 5 0 を有する、実施形態 2 . 3 に記載の化合物。

2 . 6 ムスカリン M 1 受容体アゴニストであって、7 . 1 ~ 7 . 9 の範囲の p E C 5 0 を有する、実施形態 2 . 3 に記載の化合物。

2 . 7 少なくとも 9 5 の E m a x を、M 1 受容体に対して有する、実施形態 2 . 3 ~ 2 . 6 に記載の化合物。

2 . 8 ムスカリン M 4 受容体アゴニストであって、本明細書の実施例 A のアッセイ、又はこれに実質的に類似するアッセイにおいて、6 . 0 ~ 9 . 0 の範囲の p E C 5 0 、及び、少なくとも 9 0 の E m a x を、M 4 受容体に対して有する、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 6 0 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2 . 9 ムスカリン M 4 受容体アゴニストであって、6 . 5 ~ 9 . 0 の範囲の p E C 5 0 を有する、実施形態 2 . 8 に記載の化合物。

2 . 1 0 少なくとも 9 5 の E m a x を、M 4 受容体に対して有する、実施形態 2 . 8 又は実施形態 2 . 9 に記載の化合物。

2 . 1 1 M 1 受容体に対して、ムスカリン M 2 及び M 3 受容体と比較して選択性である、実施形態 2 . 3 ~ 2 . 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2 . 1 2 5 未満の p E C 5 0 及び 5 0 未満の E m a x を、ムスカリン M 2 及び M 3 受容体サブタイプに対して有する、実施形態 2 . 3 ~ 2 . 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2 . 1 3 4 . 5 未満の p E C 5 0 及び 3 0 未満の E m a x を、ムスカリン M 2 及び M 3 受容体サブタイプに対して有する、実施形態 2 . 1 2 に記載の化合物。

2 . 1 4 ムスカリン M 1 受容体によって媒介される疾患又は状態の治療に使用するための、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 6 0 0 及び実施形態 2 . 3 ~ 2 . 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

2 . 1 5 M 1 受容体に対して、ムスカリン M 2 、 M 3 、及び M 4 受容体と比較して選択性である、実施形態 1 . 1 ~ 1 . 6 0 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

2.16 5未満のpEC₅₀及び50未満のEmaxを、ムスカリノンM₂、M₃、及びM₄受容体サブタイプのそれぞれに対して有する、実施形態2.15に記載の化合物。

2.17 4.5未満のpEC₅₀及び/又は30未満のEmaxを、ムスカリノンM₂、M₃、及びM₄受容体サブタイプのそれぞれに対して有する、実施形態2.16に記載の化合物。

2.18 M₁及びM₄受容体に対して、ムスカリノンM₂及びM₃受容体と比較して選択的である、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物。

2.19 5未満のpEC₅₀及び50未満のEmaxを、ムスカリノンM₂及びM₃受容体サブタイプのそれぞれに対して有する、実施形態2.18に記載の化合物。

2.20 4.5未満のpEC₅₀及び30未満のEmaxを、ムスカリノンM₂及びM₃受容体サブタイプのそれぞれに対して有する、実施形態2.19に記載の化合物。 10

【0081】

これらのムスカリノンM₁及び/又はM₄受容体アゴニスト活性により、本発明の化合物は、アルツハイマー病、統合失調症及びその他精神障害、認知障害、並びにムスカリノンM₁及び/又はM₄受容体によって媒介される他の疾患の治療に使用することができ、様々な種類の疼痛の治療にも使用することができる。

【0082】

したがって、実施形態2.21~2.42では、本発明は以下を提供する。

2.21 認知障害又は精神障害の治療に使用するための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物。 20

2.22 認知障害又は精神障害が、認知機能障害、軽度認知障害、前頭側頭型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、初老期認知症、老人性認知症、フリートライヒ運動失調症、ダウン症候群、ハンチントン舞蹈病、運動過剰症、躁病、トウレット症候群、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、注意、指示、学習障害、記憶（すなわち、記憶障害、記憶喪失、健忘症、一過性全健忘症候群、及び加齢性記憶障害）、及び言語機能などの認知機能の障害；脳卒中、ハンチントン病、ピック病、エイズ関連認知症、又は、多発脳梗塞性認知症、アルコール性認知症、甲状腺機能低下症関連認知症などの他の認知症状体、並びに、小脳萎縮及び筋萎縮性側索硬化症などの他の変性疾患に関連する認知症の結果としての認知障害；せん妄又はうつ病（仮性認知症状態）外傷、頭部外傷、加齢性認知低下、脳卒中、神経変性、薬物誘発状態、神経毒性剤、加齢性認知障害、自閉症関連認知障害、ダウン症候群、精神病に関連する認知障害、及び電気ショック治療後関連認知障害などの認知低下を引き起こし得る他の急性又は亜急性の状態；ニコチン、大麻、アンフェタミン、コカインなどの薬物乱用又は薬物離脱による認知障害、注意欠陥多動性障害（ADHD）、並びに、パーキンソン病、神経遮断薬誘発性パーキンソニズム、及び遅発性ジスキネジアなどの運動障害性疾患、統合失調症、統合失調症様疾患、精神病症うつ病、躁病、急性躁病、偏執症、幻覚障害及び妄想性障害、人格障害、強迫性障害、統合失調性障害、妄想性障害、悪性腫瘍、代謝障害、内分泌疾患又はナルコレプシーによる精神病、薬物乱用又は薬物離脱による精神病、双極性障害、てんかん、並びに統合失調性感情障害から選択される状態を含む、又はこれらから生じる、又はこれらに関連する、実施形態2.21に記載の用途用の化合物。 30

2.23 アルツハイマー病の治療に使用するための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物。

2.24 精神分裂病の治療に使用するための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物。

2.25 被験体（例えば、ヒト、例えば、このような治療を必要とするヒトなどの哺乳類患者）における認知障害の治療方法であって、治療有効用量の、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の投与を含む、方法。

2.26 認知障害が、実施形態2.22に定義されるような状態を含む、又はそれらから生じる、又はそれらに関連する、実施形態2.25に記載の方法。

2.27 認知障害が、アルツハイマーから生じる、又はこれに関連する、実施形態2. 50

2.6 に記載の方法。

2.28 認知障害が統合失調症である、実施形態2.27に記載の方法。

2.29 認知障害の治療のための薬剤の製造のための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の使用。

2.30 認知障害が、実施形態2.22に定義されるような状態を含む、又はそれから生じる、又はそれらに関連する、実施形態2.29に記載の使用。

2.31 認知障害が、アルツハイマーから生じる、又はこれに関連する、実施形態2.30に記載の使用。

2.32 認知障害が統合失調症である、実施形態2.30に記載の使用。

2.33 急性、慢性、神経因性、又は炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身神経痛、内臓痛、変形性関節炎痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭頸部痛、激しい難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、又は癌性疼痛の治療又はこれらの重篤度を軽減するための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物。

2.34 急性、慢性、神経因性、又は炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身神経痛、内臓痛、変形性関節炎痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭頸部痛、激しい難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、又は癌性疼痛の治療又はこれらの重篤度を軽減するであって、治療有効用量の、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の投与を含む、方法。

2.35 緑内障における眼内圧の低下、並びにシェーグレン症候群などのドライアイ及びドライマウスの治療などの、末梢性障害の治療のための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物。

2.36 緑内障における眼内圧の低下、並びにシェーグレン症候群などのドライアイ及びドライマウスの治療などの、末梢性障害の治疗方法であって、治療有効用量の、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の投与を含む、方法。

2.37 急性、慢性、神経因性、若しくは炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身神経痛、内臓痛、変形性関節炎痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭頸部痛、激しい難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、若しくは癌性疼痛の治療若しくはこれらの重篤度を軽減するための、又は、緑内障における眼内圧の低下、並びにシェーグレン症候群などのドライアイ及びドライマウスの治療などの、末梢性障害を治療するための、薬剤を製造するための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の使用。

2.38 例えれば、尋常性天疱瘡、疱瘡状皮膚炎、類天疱瘡、及びその他水疱形成性皮膚状態による皮膚病変の治療に使用のための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の使用。

2.39 機能性消化不良症、過敏性腸症候群、胃食道酸逆流症(GER)、並びに食道運動障害、胃不全麻痺及び慢性下痢の症状などの消化管機能及び運動の変化に関連する状態の治療、予防、寛解、又は回復に使用のための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の使用。

2.40 Bosma-Henkink-Christiansen症候群、化学中毒(例えればセレン及び銀)、下垂体低下症、カルマン症候群、頭蓋骨折、腫瘍治療及び甲状腺機能低下などの嗅覚障害の治療に使用のための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の使用。

2.41 依存症の治療に使用するための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の使用。

2.42 パーキンソン病、ADHD、ハンチントン病、トゥレット症候群、及び、疾患を活性化する潜在的病原因子としてドバミン作動性機能不全が関連する他の症候群などの運動障害の治療のための、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに記載の化合物の使用。

10

20

30

40

50

【0083】

式(1)の化合物の調製方法

式(1)の化合物は、当業者に周知の合成方法に従って、及び本明細書に記載されるように調製することができる。

【0084】

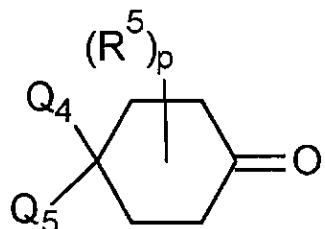
したがって、別の実施形態(実施形態3.1)では、本発明は、実施形態1.1~1.168のいずれか1つに定義される化合物の調製プロセスを提供し、このプロセスは以下を含む。

(A) Q¹が窒素である式(1)の化合物を調製する必要がある場合、式(10)の化合物の、

10

【0085】

【化18】



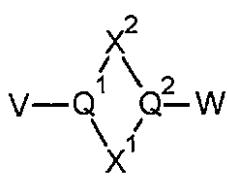
(10)

20

式(11)の化合物との、

【0086】

【化19】



(11)

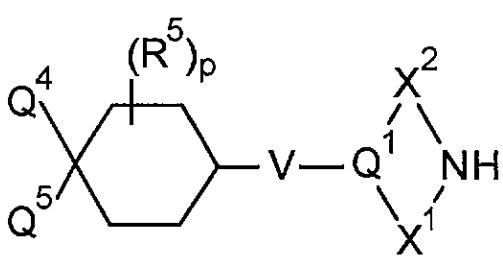
還元型アミノ化条件下での反応であって、p、Q¹、Q²、Q⁴、Q⁵、R⁵、V、W、X¹及びX²が、実施形態1.1~1.168のいずれか1つに定義されるものである反応、又は、

(B) Q²が窒素であり、Wが-Q³C(O)YCH₂R⁴であり、Q³が結合である式(1)の化合物を調製する必要がある場合、式(12)の化合物の、

30

【0087】

【化20】



(12)

40

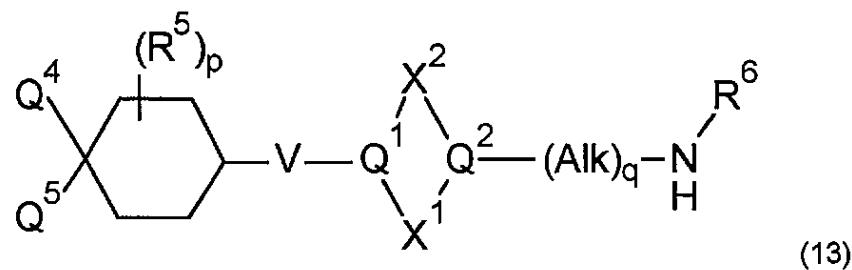
式C1-C(=O)-O-CH₂-R⁴の化合物との反応であって、p、Q¹、Q⁴、Q⁵、R⁴、R⁵、V、X¹及びX²が、実施形態1.1~1.168のいずれか1つに定義されるものである反応、又は、

(C) Q²が窒素であり、Wが-Q³C(O)YCH₂R⁴であり、Q³が基-(A1k)q-NR⁶である式(1)の化合物を調製する必要がある場合、式(13)の化合物の、

50

【0088】

【化21】



式 C₁ - C(=O) - O - CH₂ - R⁴ の化合物との反応であって、p、Q¹、Q²、Q⁴、Q⁵、R⁴、R⁵、R⁶、V、X¹ 及び X² が、実施形態 1.1 ~ 1.168 のいずれか 1 つに定義されるものである反応、

及び任意に、

(D) 式(1)の 1 つの化合物の式(1)の別の化合物への変換。

【0089】

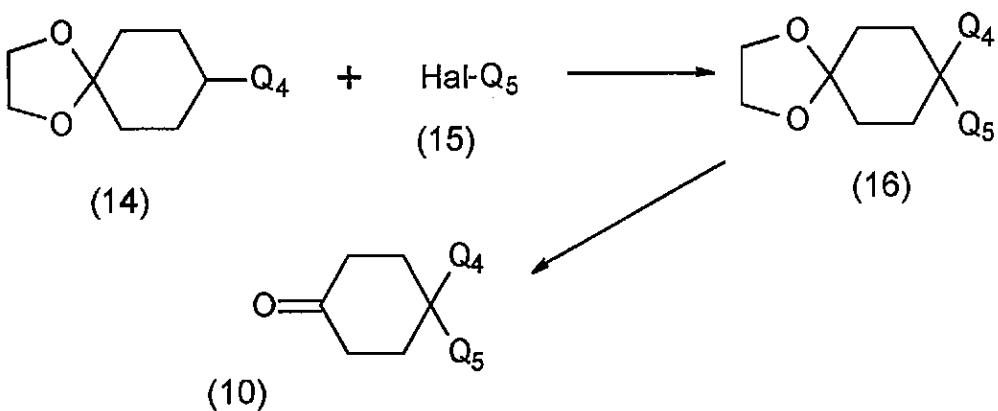
プロセス変更例(A)において、モノ保護されたジアミン(11)を、還元型アミノ化条件下で置換シクロヘキサノン(10)と反応させる。還元型アミノ化反応は、典型的には、周囲温度から穏やかな加熱(例えば、約 20 ~ 約 70 の温度)において、ジクロロメタン又はジクロロエタン含有酢酸などの溶媒中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素還元剤、又は、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの塩化亜鉛との組み合わせ、又は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムのチタンイソプロポキシドとの組み合わせのいずれかを用いて行われる。

【0090】

式(10)の置換シクロヘキサノンは、以下のスキーム 1 に示される一連の反応によって調製することができる。すなわち、保護された置換シクロヘキサノン(14)を、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、ナトリウムヘキサメチルジシラザン(NaHMDS)、又はカリウムヘキサメチルジシラザン(KHMDS)などの好適な塩基を用いて脱プロトン化し、次いでアニオンを好適な反応性有機ハロゲン化物(15)と反応させて、保護された置換シクロヘキサノン(16)を得る。次いで、スキーム 1 に示されるように、ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸などの有機酸、又はジオキサン中 HCl などの無機酸を使用して環状アセタール基を除去することによって脱保護し、置換シクロヘキサノン(10)を得る。

【0091】

【化22】



スキーム1

【0092】

10

20

30

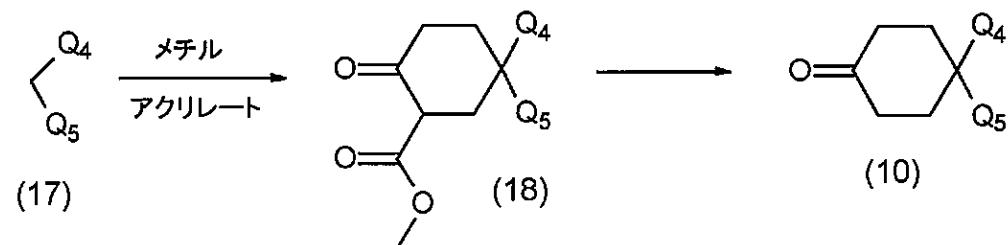
40

50

式(10)の置換シクロヘキサンへの代替経路をスキーム2に示す。式(17)のアルキル化合物を、*t*BuOK、NaHMDS又はKHMDsなどの好適な塩基を用いて脱プロトン化し、次いでアニオンをメチルアクリレートと反応させて、保護された置換シクロヘキサン(18)を得ることができる。これらを、*t*BuOK、LiOH又はNaOHなどの好適な塩基で処理し、続いて加熱することによって脱段酸化し、置換シクロキサン(10)を得ることができる。

【0093】

【化23】



10

スキーム2

【0094】

形成後、式(1)の1つの化合物、又はその保護された誘導体を、当業者に周知の方法によって式(1)の別の化合物に変換することができる。1つの官能基を別の官能基に変換する合成手順の例は、Advanced Organic Chemistry及びOrganic Syntheses(上記参考文献参照)又はFiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1~17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)などの標準的テキストに述べられている。

20

【0095】

上記の反応の多くにおいて、反応が分子上の望ましくない位置で起こるのを防ぐために、1つ以上の基の保護が必要な場合がある。保護基の例、及び官能基の保護及び脱保護法の例は、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)に記載されている。

30

【0096】

前述の方法によって作製された化合物を、当業者に周知の様々な方法のいずれかによって単離及び精製してもよく、このような方法の例としては、カラムクロマトグラフィー(例えば、フラッシュクロマトグラフィー)及びHPLCなどの再結晶化及びクロマトグラフ法が挙げられる。

【0097】

形成後、式(1)の1つの化合物、又はその保護された誘導体を、当業者に周知の方法によって式(1)の別の化合物に変換することができる。1つの官能基を別の官能基に変換する合成手順の例は、Advanced Organic Chemistry及びOrganic Syntheses(上記参考文献参照)又はFiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1~17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)などの標準的テキストに述べられている。

40

【0098】

上記の反応の多くにおいて、反応が分子上の望ましくない位置で起こるのを防ぐために、1つ以上の基の保護が必要な場合がある。保護基の例、及び官能基の保護及び脱保護法の例は、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wil

50

ey and Sons, 1999)に記載されている。

【0099】

前述の方法によって作製された化合物を、当業者に周知の様々な方法のいずれかによって単離及び精製してもよく、このような方法の例としては、カラムクロマトグラフィー(例えば、フラッシュクロマトグラフィー)及びHPLCなどの再結晶化及びクロマトグラ法が挙げられる。

【0100】

式(1a)の化合物の調製方法

式(1a)の化合物は、当業者に周知の合成方法に従って、及び本明細書に記載されるように調製することができる。

10

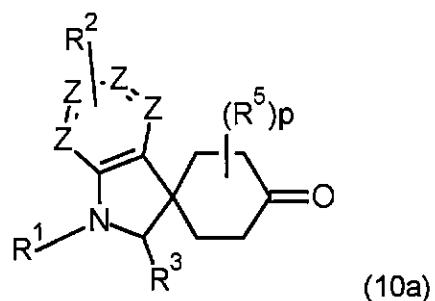
【0101】

したがって、別の実施形態(実施形態3.2)では、本発明は、実施形態1.20~1.168のいずれか1つに定義される化合物の調製プロセスを提供し、このプロセスは以下を含む。

(A) Q¹が窒素である式(1a)の化合物を調製する必要がある場合、式(10a)の化合物の、

【0102】

【化24】



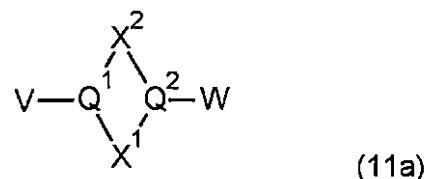
20

式(11a)の化合物との、

【0103】

【化25】

30



還元型アミノ化条件下での反応であって、p、Z、Q¹、Q²、Q³、R¹、R²、R³、R⁵、V、W、X¹及びX²が、実施形態1.20~1.168のいずれか1つに定義されるものである反応、又は、

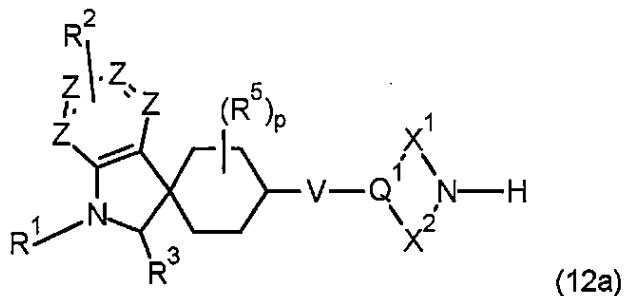
(B) Q²が窒素であり、Wが-Q³C(O)YCH₂R⁴であり、Q³が結合である式(1a)の化合物を調製する必要がある場合、式(12a)の化合物の、

40

【0104】

50

【化26】



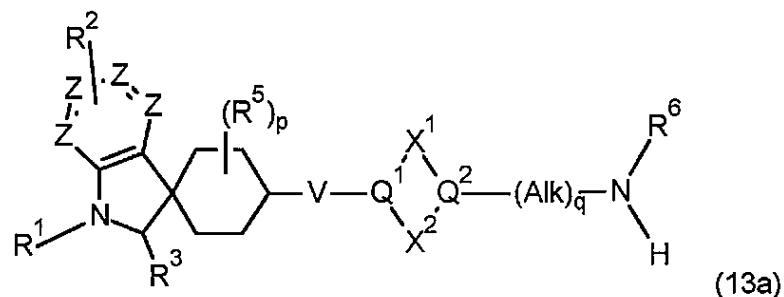
10

式 C₁ - C(=O) - O - CH₂ - R₄ の化合物との反応であって、p、Z、Q₁、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、V、X₁ 及び X₂ が、実施形態 1.20 ~ 1.168 のいずれか 1 つに定義されるものである反応、又は、

(C) Q₂ が窒素であり、W が -Q₃C(=O)YCH₂R₄ であり、Q₃ が基-(A₁k)_q-NR₆ である式(1a)の化合物を調製する必要がある場合、式(13a)の化合物の、

【0105】

【化27】



20

式 C₁ - C(=O) - O - CH₂ - R₄ の化合物との反応であって、p、q、Z、Q₁、Q₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、V、X₁ 及び X₂ が、実施形態 1.1 ~ 1.168 のいずれか 1 つに定義されるものである反応、

30

及び任意に、

(D) 式(1a)の 1 つの化合物の式(1a)の別の化合物への変換。

【0106】

プロセス変更例(A)において、モノ保護されたジアミン(11a)を、還元型アミノ化条件下で置換シクロヘキサン(10a)と反応させる。還元型アミノ化反応は、典型的には、周囲温度から穏やかな加熱(例えば、約 20 ~ 約 70 の温度)において、ジクロロメタン又はジクロロエタン含有酢酸などの溶媒中のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素還元剤、又は、シアノ水素化ホウ素ナトリウムの塩化亜鉛との組み合わせ、又は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムのチタンイソプロポキシドとの組み合わせのいずれかを用いて行われる。

40

【0107】

上記の反応の多くにおいて、反応が分子上の望ましくない位置で起こるのを防ぐために、1 つ以上の基の保護が必要な場合がある。保護基の例、及び官能基の保護及び脱保護法の例は、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999) に記載されている。

【0108】

前述の方法によって作製された化合物を、当業者に周知の様々な方法のいずれかによって単離及び精製してもよく、このような方法の例としては、カラムクロマトグラフィー(例えば、フラッシュクロマトグラフィー)及び HPLC などの再結晶化及びクロマトグラフ

50

法が挙げられる。

【0109】

形成後、式(1a)の1つの化合物、又はその保護された誘導体を、当業者に周知の方法によって式(1a)の別の化合物に変換することができる。1つの官能基を別の官能基に変換する合成手順の例は、Advanced Organic Chemistry及びOrganic Syntheses(上記参考文献参照)又はFiesers' Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1 - 17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)などの標準的テキストに述べられている。

【0110】

10

製剤処方

活性化合物を単独で投与することが可能であるが、医薬組成物(例えば、製剤)として提示することが好ましい。

【0111】

したがって、本発明の別の実施形態(実施形態4.1)では、実施形態1.1~1.600のいずれか1つに定義される式(1)の少なくとも1つの化合物を、少なくとも1つの薬剤として許容される賦形剤と共に含む、医薬組成物が提供される。

【0112】

一実施形態(実施形態4.2)では、組成物は錠剤組成物である。

【0113】

20

別の実施形態(実施形態4.3)では、組成物はカプセル組成物である。

【0114】

薬剤として許容される賦形剤は、例えば、担体(例えば、固体、液体又は半固体担体)、補助剤、希釈剤(例えば、充填剤又は增量剤などの固体希釈剤、並びに、溶媒及び共溶媒などの液体希釈剤)、造粒剤、バインダー、流動助剤、コーティング剤、放出制御剤(例えば、放出減速又は遅延ポリマー又はワックス)、結合剤、崩壊剤、緩衝剤、潤滑剤、防腐剤、抗真菌剤及び抗菌剤、酸化防止剤、緩衝剤、浸透圧調整剤、増粘剤、香味剤、甘味料、顔料、可塑剤、味覚マスキング剤、安定剤、又は医薬組成物に従来使用されている任意の他の賦形剤から選択できる。

【0115】

30

本明細書で使用するとき、用語「薬剤として許容される」は、良識ある医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症がなく、妥当なリスクベネフィット比に見合う、被検体(例えば、ヒト被検体)と接触させて使用するのに好適な、化合物、材料、組成物、及び/又は剤形を意味する。各賦形剤はまた、製剤の他の成分と相溶するという意味で「許容され」なければならない。

【0116】

式(1)の化合物を含有する医薬組成物は、既知の手法に従って配合でき、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USAを参照されたい。

【0117】

40

医薬組成物は、経口、非経口、局所、鼻腔内、気管支内、舌下、点眼、点耳、直腸、膣内、又は経皮投与に好適な任意の形態であり得る。

【0118】

経口投与に好適な医薬剤形としては、錠剤(コーティング錠又は素錠)、カプセル(ハード又はソフトシェル)、カプレット、丸剤、トローチ、シロップ、液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤及び懸濁剤、舌下錠剤、口腔内崩壊錠(ウエハー)、又はパッカルパッチなどのパッチが挙げられる。

【0119】

錠剤組成物は、単位用量の活性化合物を、糖又は糖アルコール、例えばラクトース、スクロース、ソルビトール若しくはマンニトールなどの不活性希釈剤又は担体、並びに/又は

50

、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、又は、微結晶セルロース（M C C）、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びトウモロコシデンプンなどのデンプンといったセルロース若しくはその誘導体などの非糖由来希釈剤と共に含有できる。錠剤はまた、ポリビニルピロリドンなどの結合剤及び造粒剤、崩壊剤（例えば、架橋カルボキシメチルセルロースなどの膨潤性架橋ポリマー）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸塩）、防腐剤（例えば、パラベン）、酸化防止剤（例えば、B H T）、緩衝剤（例えば、リン酸又はクエン酸緩衝剤）、及びクエン酸／重炭酸混合物などの発泡剤などの標準的な成分を含有してもよい。このような賦形剤は周知であり、ここで詳細に説明する必要はない。

【0120】

10

錠剤は、胃液と接触すると薬物を放出する（即時放出錠剤）か、長期間又はG I管の特定の領域において制御された様式で放出する（制御放出錠剤）かのいずれかに設計されてもよい。

【0121】

医薬組成物は、典型的には、約1%（w/w）～約95%の好ましくは活性成分の%（w/w）と、99%（w/w）～5%（w/w）の薬剤として許容される賦形剤（例えば、上記に定義されたもの）又はかかる賦形剤の組み合わせを含む。好ましくは、組成物は、約20%（w/w）～約90%（w/w）の活性成分と、80%（w/w）～10%の薬学的賦形剤又は賦形剤の組み合わせを含む。医薬組成物は、約1%～約95%、好ましくは約20%～約90%の活性成分を含む。本発明による医薬組成物は、例えば、アンプル、バイアル、坐剤、プレフィルドシリンジ、糖衣錠、散剤、錠剤、又はカプセルの形態などの単位用量形態であってよい。

20

【0122】

錠剤及びカプセルは、例えば、0～20%の崩壊剤、0～5%の潤滑剤、0～5%の流動助剤、及び／又は0～99%（w/w）充填剤／又は增量剤（薬物用量による）を含有してもよい。これらはまた、0～10%（w/w）のポリマー結合剤、0～5%（w/w）の酸化防止剤、0～5%（w/w）の顔料を含有してもよい。徐放性錠剤は、典型的には、0～99%（w/w）の放出制御（例えば、遅延）ポリマー（用量に応じて）を更に含有する。錠剤又はカプセルのフィルムコーティングは、典型的には、0～10%（w/w）のポリマー、0～3%（w/w）の顔料、及び／又は0～2%（w/w）の可塑剤を含有する。

30

【0123】

非経口製剤は、典型的には、0～20%（w/w）の緩衝剤、0～50%（w/w）の共溶媒、及び／又は0～99%（w/w）の注射用水（W F I）（用量に応じて、かつ凍結乾燥した場合）を含有する。筋肉内デポー製剤は、0～99%（w/w）の油も含有してよい。

【0124】

製剤処方は、单一のパッケージ、通常はプリスター・パック内に全治療行程を含む、「患者用パック」に入れて患者に提示され得る。

40

【0125】

式（1）の化合物は、一般に単位剤形で提示され、したがって、典型的には、所望のレベルの生物活性を提供するのに十分な化合物を含有する。例えば、製剤は、1ナノグラム～2グラムの活性成分、例えば1ナノグラム～2ミリグラムの活性成分を含有してもよい。これらの範囲内で、化合物の特定の部分範囲は、0.1ミリグラム～2グラムの活性成分（より通常は10ミリグラム～1グラム、例えば50ミリグラム～500ミリグラム）、又は1マイクログラム～20ミリグラム（例えば、1マイクログラム～10ミリグラム、例えば0.1ミリグラム～2ミリグラムの活性成分）である。

【0126】

経口組成物の場合、単位剤形は、1ミリグラム～2グラム、より典型的には10ミリグラム～1グラム、例えば50ミリグラム～1グラム、例えば100ミリグラム～1グラムの

50

活性化合物を含有し得る。

【0127】

活性化合物は、所望の治療効果を達成するのに十分な量（有効量）で、それを必要とする患者（例えば、ヒト又は動物患者）に投与される。投与される化合物の正確な量は、標準的な手順に従って、監督医師によって決定され得る。

【実施例】

【0128】

ここで、以下の実施例に記載される特定の実施形態を参照することにより本発明を例示するが、これらに限定されない。

【0129】

実施例1-1～25-1

以下の表1に示す実施例1-1～25-1の化合物を調製した。出発物質及び中間体を表2に記載する。実施例1-1～25-1の化合物のNMR及びLCMS特性、並びにそれらの調製に使用した方法を表3に示す。

【0130】

10

20

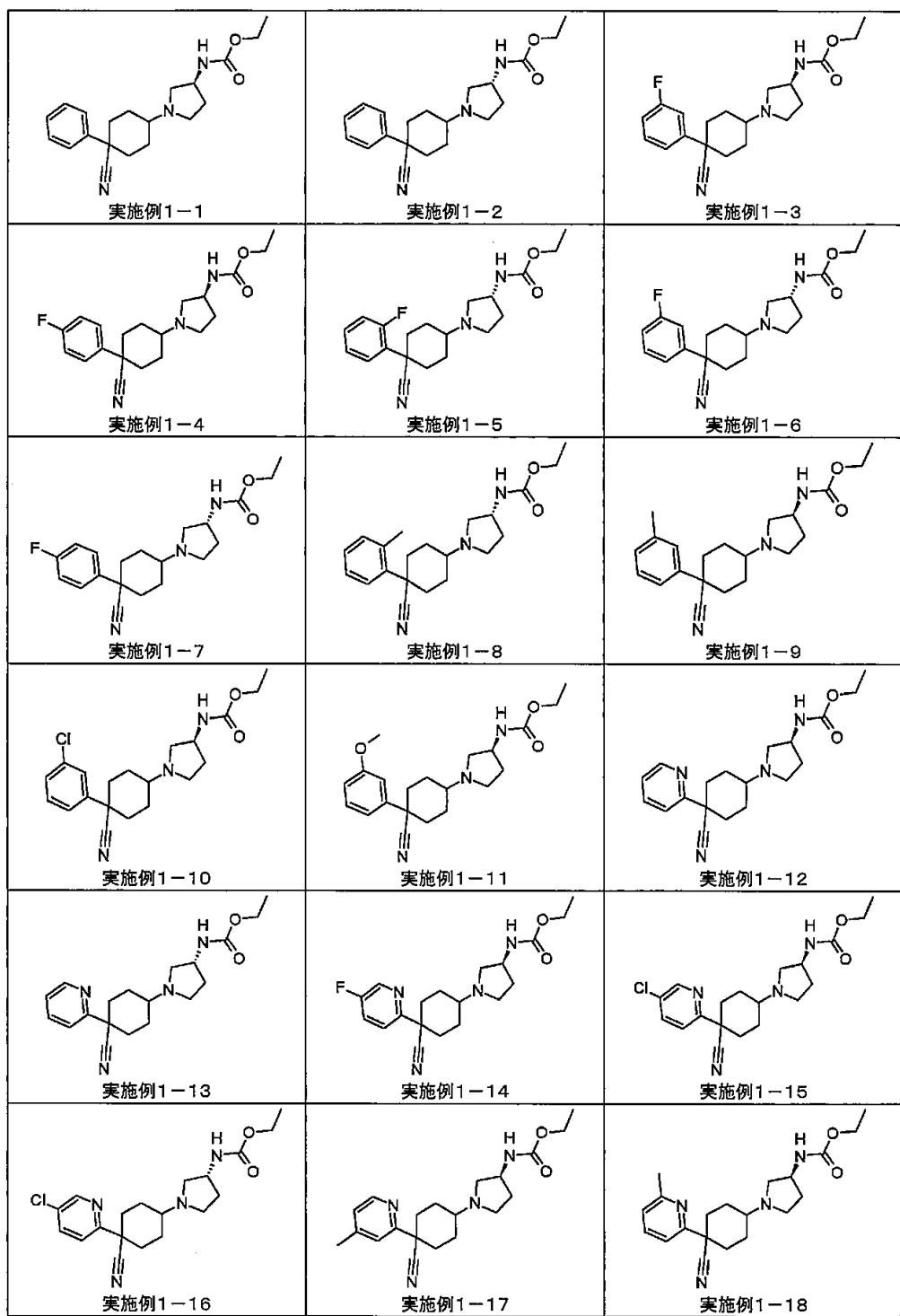
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1



【0 1 3 1】

10

20

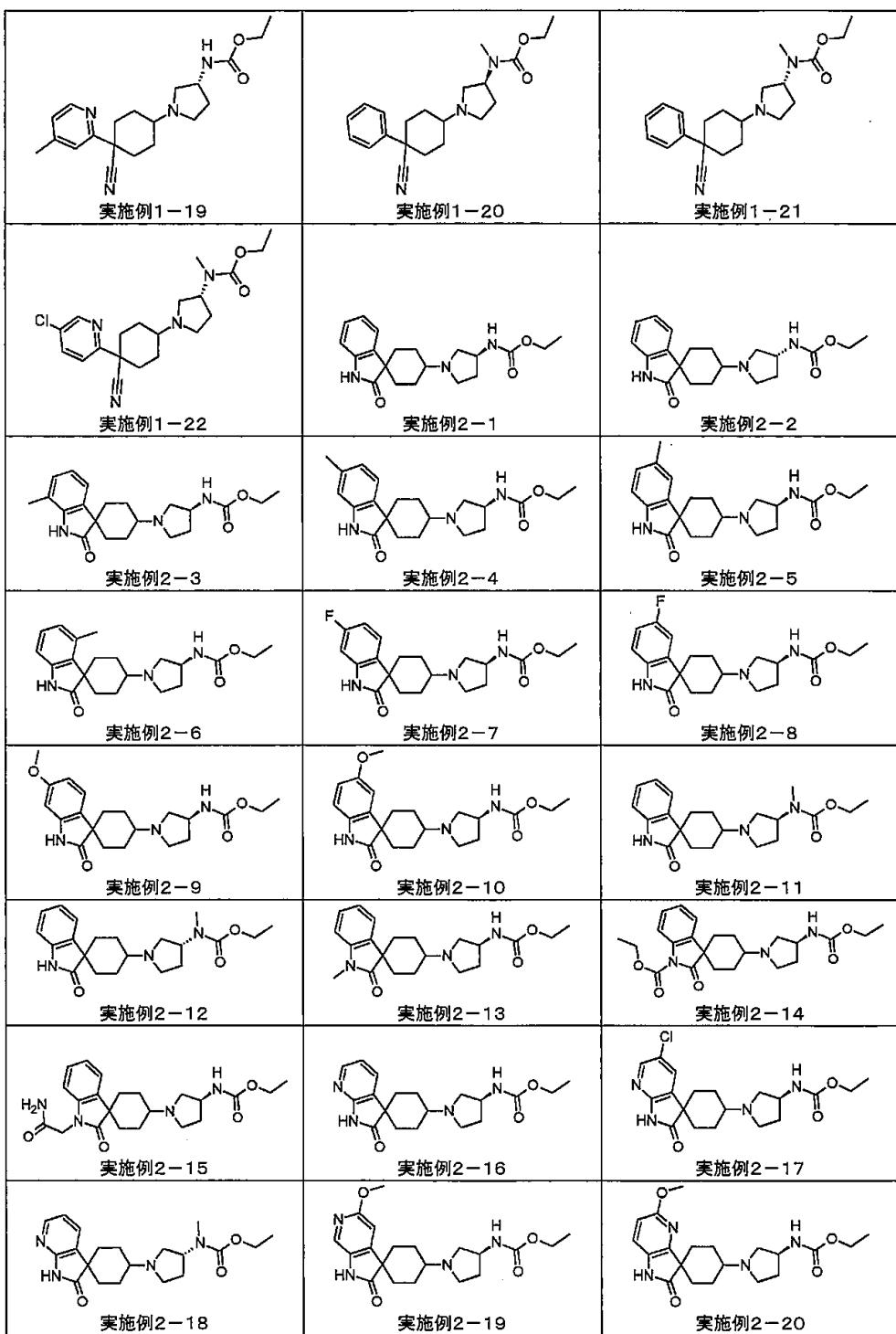
30

40

50

【表1 - 2】

(表1の続き)



10

20

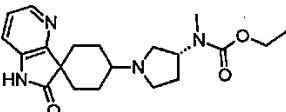
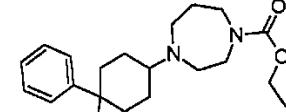
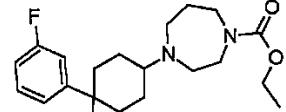
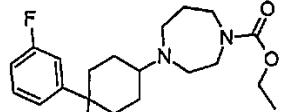
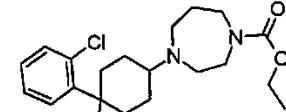
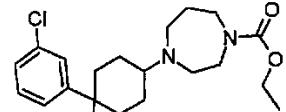
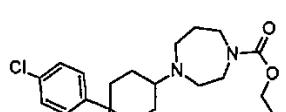
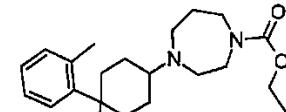
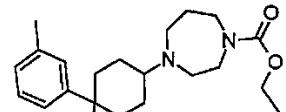
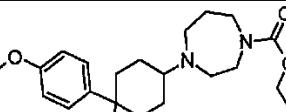
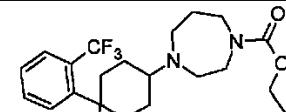
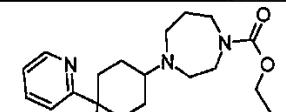
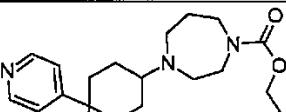
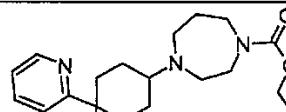
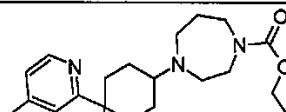
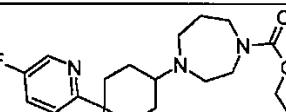
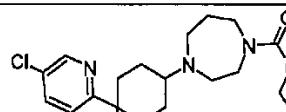
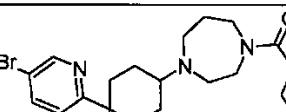
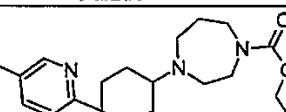
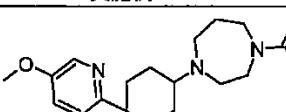
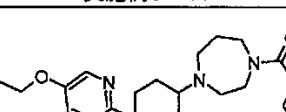
30

40

【0 1 3 2】

【表1 - 3】

(表1の続き)

【0133】

10

20

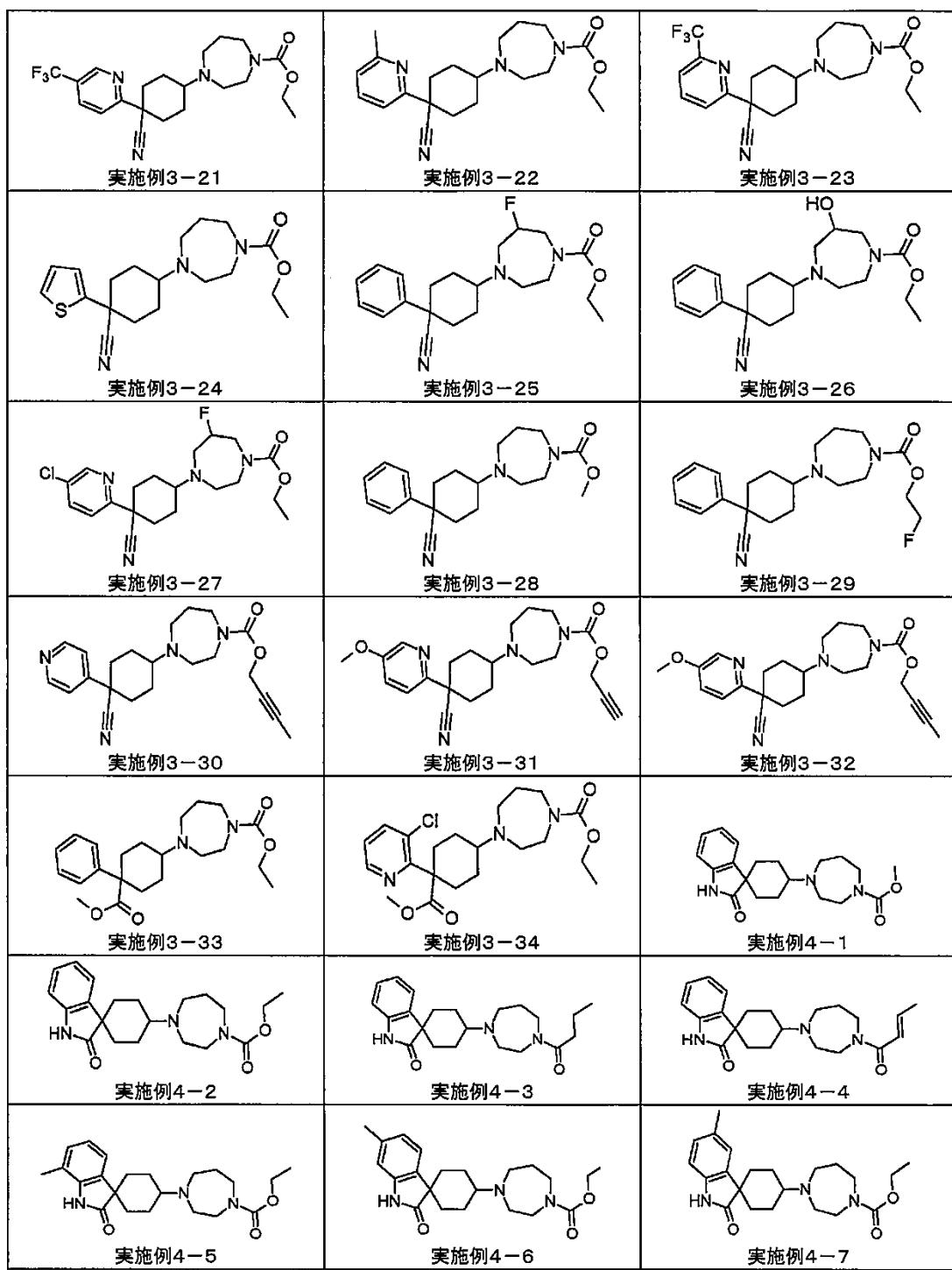
30

40

50

【表1 - 4】

(表1の続き)



【0134】

10

20

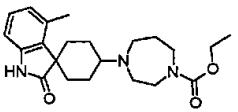
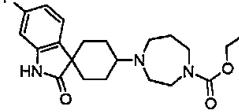
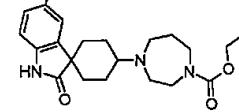
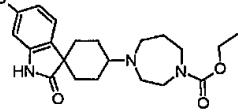
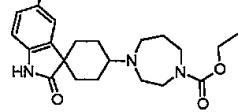
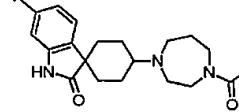
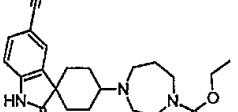
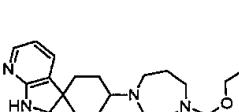
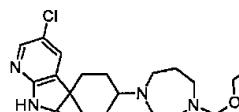
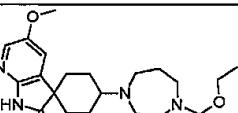
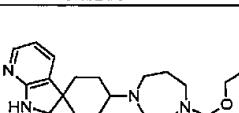
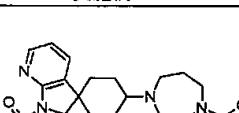
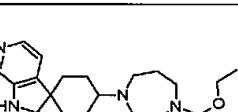
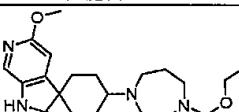
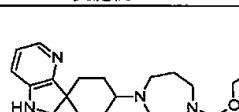
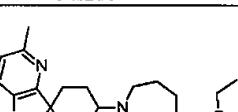
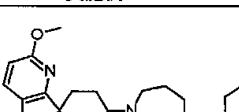
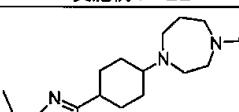
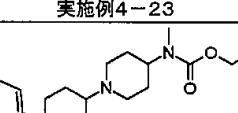
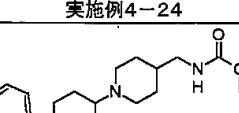
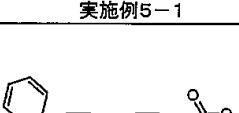
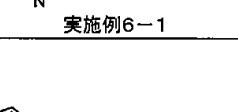
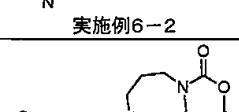
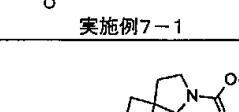
30

40

50

【表1 - 5】

(表1の続き)

 実施例4-8	 実施例4-9	 実施例4-10
 実施例4-11	 実施例4-12	 実施例4-13
 実施例4-14	 実施例4-15	 実施例4-16
 実施例4-17	 実施例4-18	 実施例4-19
 実施例4-20	 実施例4-21	 実施例4-22
 実施例4-23	 実施例4-24	 実施例5-1
 実施例6-1	 実施例6-2	 実施例7-1
 実施例7-2	 実施例8-1	 実施例9-1

【0 1 3 5】

10

20

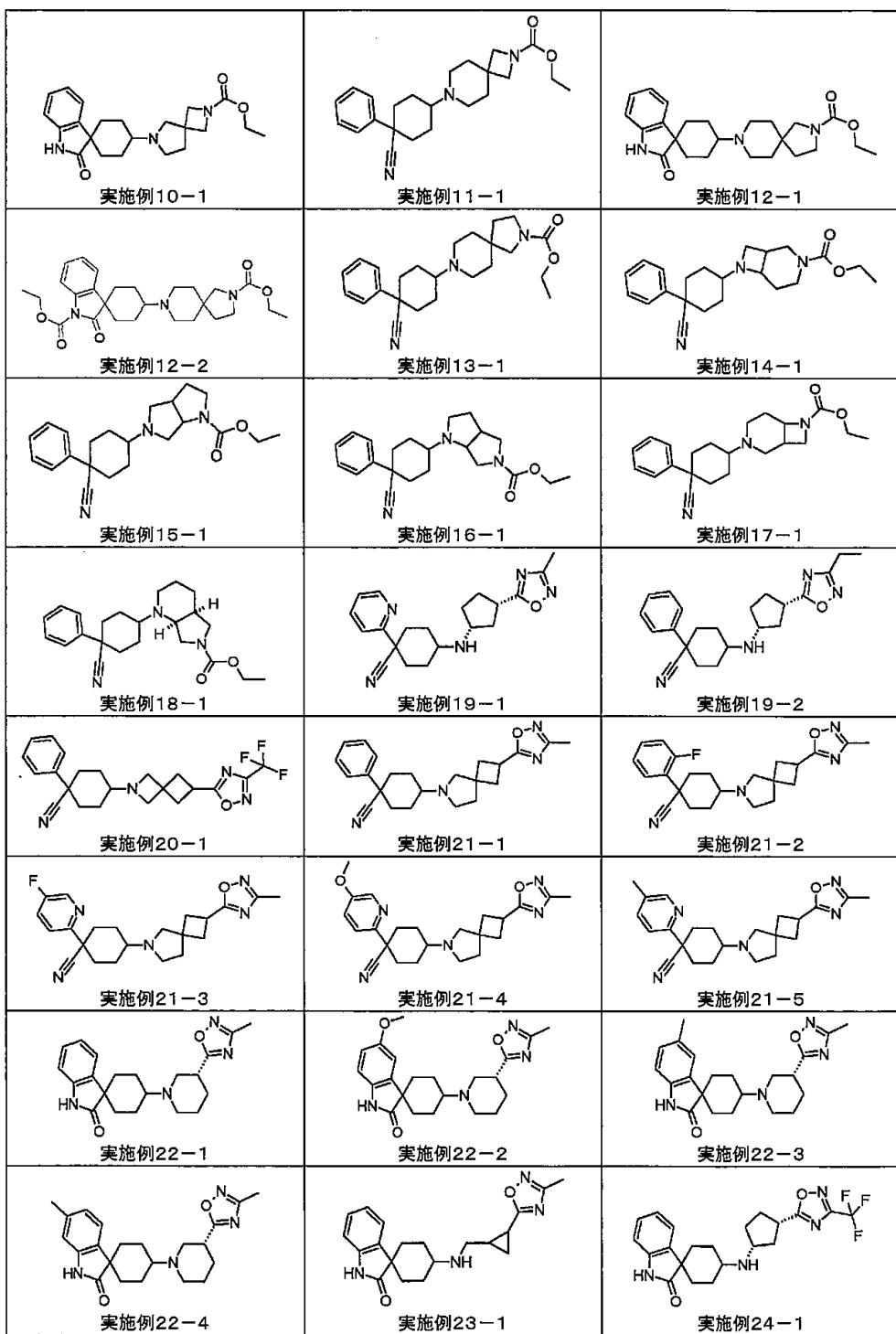
30

40

50

【表1 - 6】

(表1の続き)



【0136】

10

20

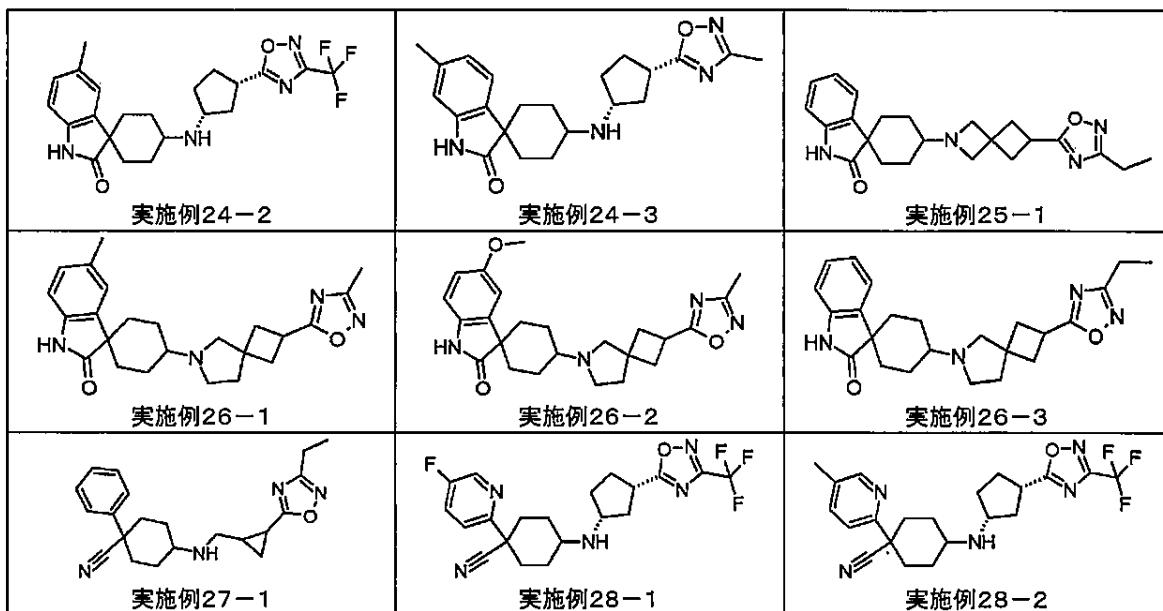
30

40

50

【表1 - 7】

(表1の続き)



【0137】

10

一般的手順

調製経路が含まれていない場合、それに関する中間体は市販されている。市販の試薬は、更に精製することなく利用した。室温(*r t*)は、約20~27を指す。¹H NMRスペクトルは、Bruker又はJeolの装置のいずれかにおいて400MHzで記録した。化学シフト値は、百万分率(ppm)、すなわち()-値で表される。以下の略語は、NMRシグナルの多重度について使用される：s=一重線、br=ブロード、d=二重線、t=三重線、q=四重線、quint=四重線、td=二重線の三重線、tt=三重線の三重線、ddd=二重線の二重線の二重線、ddt=二重線の二重線の三重線、m=多重線。結合定数は、Hz単位で測定したJ値として記載される。NMR及び質量分析結果を補正して、バックグラウンドピークを計算した。クロマトグラフィーは、60~120メッシュのシリカゲルを使用して行われ、窒素圧(フラッシュクロマトグラフィー)条件下で実行されるカラムクロマトグラフィーを指す。反応をモニタリングするためのTLCは、特定の移動相及びMerckのシリカゲルF254を固定相として使用するTLCを指す。マイクロ波媒介反応は、Biotope Initiator又はCEM Discoverのマイクロ波反応装置で実施した。

20

【0138】

30

質量分析は、詳細な実験項において各化合物について指定されるようにエレクトロスプレーパー条件を使用して、Shimadzu LC-2010 EV、Waters ZQ-2000、UPLC-Mass SQD-3100又はApplied Biosystem API-2000分光計で実施した。

30

【0139】

分取HPLCは、典型的には以下の条件下で実施した。(Waters HPLC)：カラム：XSelect CSH Prep C-18、19×50mm、5μm；移動相：水及びMeCNの勾配(各0.1%ギ酸含有)；28mL/分にて、水中の0.1HCOOH中5% MeCN(30秒)、5%~40%(7分かける)、次に水中の0.1HCOOH中95% MeCN(1分)、次に水中の0.1HCOOH中5% MeCN(1.5分)の勾配。

40

【0140】

加えて、分取HPLCはまた、以下の方法Aを使用して実施した。

【0141】

50

分取HPLC法A

装置：321ポンプ、Gilson Trilutionソフトウェアを備えるGX-271 Liquid Handler、及び、Gilson 171 DADを含むGilson Semi Preparative HPLCシステム、特に明記しない限り205nmで収集；カラム：Phenomenex Gemini-NX C-18、5マイクロメートル、 $30 \times 100\text{ mm}$ ；流速：30mL/分；溶媒：溶媒C = 2.5Lの水及び5mLの28%アンモニア水溶液、溶媒D = 2.5Lのアセトニトリル；勾配：全ての急な勾配は同じプロファイルに従うが、以下には、[時間(分) / C% : D%]の形式で5~95%について例示している、12.5分、5~95%勾配：[0.00 / 95 : 5]、[0.3 / 95 : 5]、[9.0 / 5 : 95]、[9.5 / 5 : 95]、[9.7 / 0 : 100]、[10.7 / 0 : 100]、[10.9 / 95 : 5]、[11.5 / 95 : 5]

【0142】

LCMS実験は、典型的には、以下の条件下で各化合物について指定したエレクトロスプレー条件を用いて実施した。

【0143】

方法A

装置：Waters Alliance 2795、Waters 2996 PDA検出器、Micromass ZQ；カラム：Waters X-Bridge C-18、2.5マイクロメートル、 $2.1 \times 20\text{ mm}$ 、又はPhenomenex Gemini-NX C-18、3マイクロメートル、 $2.0 \times 30\text{ mm}$ ；勾配 [時間(分) / C中溶媒D (%)]：方法A：0.00 / 2、0.10 / 2、2.50 / 95、3.50 / 95、3.55 / 2、4.00 / 2；溶媒：溶媒C = 2.5L H₂O + 2.5mLアンモニア溶液；溶媒D = 2.5L MeCN + 13.5mL H₂O + 2.5mLアンモニア溶液；注入量3μL；UV検出230~400nm；カラム温度45；流速1.5mL/分。

【0144】

方法B

装置：Waters Alliance 2795、Waters 2996 PDA検出器、Micromass ZQ；カラム：Waters X-Bridge C-18、2.5マイクロメートル、 $2.1 \times 20\text{ mm}$ 、又はPhenomenex Gemini-NX C-18、3マイクロメートル、 $2.0 \times 30\text{ mm}$ ；勾配 [時間(分) / C中溶媒D (%)]：0.00 / 2、0.10 / 2、8.40 / 95、9.40 / 95、9.50 / 2、10.00 / 2；溶媒：溶媒C = 2.5L H₂O + 2.5mLアンモニア溶液；溶媒D = 2.5L MeCN + 13.5mL H₂O + 2.5mLアンモニア溶液；注入量3μL；UV検出230~400nm；カラム温度45；流速1.5mL/分。

【0145】

方法C

装置：Diode Array Detectorを備えたAgilent 1260 Infinity LC、API-ES Sourceを備えたAgilent 6120B Single Quadrupole MS；カラム：Phenomenex Gemini-NX C-18、3マイクロメートル、 $2.0 \times 30\text{ mm}$ ；勾配 [時間(分) / A中溶媒B (%)]：方法：0.00 / 5、2.00 / 95、2.50 / 95、2.60 / 5、3.00 / 5；溶媒：溶媒A = 2.5L H₂O + 2.5mLの(28% NH₃/H₂O)；溶媒B = 2.5L MeCN + 12.9mL H₂O + 2.7mLの(28% NH₃/H₂O)；注入量0.5μL；UV検出190~400nm；カラム温度40；流速1.5mL/分。

【0146】

方法D

装置：SQ detectorを備えたWaters Acuity H-class UPLC、BEH C18 ($50 \times 2.1\text{ mm id } 1.7\mu\text{m}$)、及び移動相として水

10

20

30

40

50

(0.1%水酸化アンモニウム)及びMeCN(0.1%水酸化アンモニウム)を使用。溶出勾配プログラムは、MeCN(0.1%水酸化アンモニウム)を2.5分で10%～100%、100% MeCN(0.1%水酸化アンモニウム)を2分間、MeCN(0.1%水酸化アンモニウム)を0.5分で100%～10%とした。流速は0.3mL/分であった。

【0147】

方法E

装置：G1315A DAD、Micromass ZQを備えたHP 1100、カラム：Waters X-Bridge C-18、2.5マイクロメートル、 $2.1 \times 20\text{ mm}$ 、又はPhenomenex Gemini-NX C-18、3マイクロメートル、 $2.0 \times 30\text{ mm}$ ；勾配[時間(分)/C中溶媒D(%)]:0.00/2、0.10/2、8.40/95、10.00/95；溶媒：溶媒C=2.5L H₂O+2.5mL 28%アンモニアH₂O溶液；溶媒D=2.5L MeCN+135mL H₂O+2.5mL 28%アンモニアH₂O溶液)；注入量1μL；UV検出230～400nm；質量検出130～800AMU(+ve及び-veエレクトロスプレー)；カラム温度45；流速1.5mL/分。

10

【0148】

方法F

装置：Waters Acuity H Class、Photo Diode Array、SQ Detector；カラム：BEH C18、1.7マイクロメートル、 $2.1 \times 50\text{ mm}$ ；勾配[時間(分)/A中溶媒B(%)]:0.00/5、0.40/5、0.8/35、1.20/55、2.50/100、3.30/100 4.00/5；溶媒：溶媒A=5mM酢酸アンモニウム及びH₂O中0.1%ギ酸；溶媒B=MeCN中0.1%ギ酸注入量2μL；UV検出200～400nm；質量検出100～1200AMU(+veエレクトロスプレー)；周囲温度のカラム；流速0.5mL/分。

20

【0149】

方法G

装置：Waters 2695、Photo Diode Array、ZQ-2000 Detector；カラム：X-Bridge C18、5マイクロメートル、 $150 \times 4.6\text{ mm}$ ；勾配[時間(分)/A中溶媒B(%)]:0.00/10、5.00/90、7.00/100、11.00/100、11.01/10 12.00/10；溶媒：溶媒A=H₂O中0.1%アンモニア；溶媒B=MeCN中0.1%アンモニア注入量10μL；UV検出200～400nm；質量検出60～1000AMU(+veエレクトロスプレー)；周囲温度のカラム；流速10.mL/分。

30

【0150】

方法H

装置：Waters 2695、Photo Diode Array、ZQ-2000 Detector；カラム：X-Bridge C18、5マイクロメートル、 $150 \times 4.6\text{ mm}$ ；勾配[時間(分)/A中溶媒B(%)]:0.00/100、7.00/50、9.00/0、11.00/0、11.01/100、12.00/100；溶媒：溶媒A=H₂O中0.1%アンモニア；溶媒B=MeCN中0.1%アンモニア注入量10μL；UV検出200～400nm；質量検出60～1000AMU(+veエレクトロスプレー)；周囲温度のカラム；流速10.mL/分。

40

【0151】

方法I

装置：Waters 2695、Photo Diode Array、ZQ-2000 Detector；カラム：X-Bridge C18、3.5マイクロメートル、 $150 \times 4.6\text{ mm}$ ；勾配[時間(分)/C中溶媒D(%)]:0.00/5、5.00/90、5.80/95、10/95；溶媒：溶媒A=H₂O中0.1%アンモニア；溶媒B=MeCN中0.1%アンモニア注入量10μL；UV検出200～400nm；質量検

50

出 60 ~ 1000 AMU (+ve エレクトロスプレー) ; 周囲温度のカラム ; 流速 10 . mL / 分。

【0152】

方法 K

装置 : Waters 2695、Photo Diode Array、ZQ - 2000 Detector ; カラム : X - Bridge C18、3.5マイクロメートル、50 × 4.6 mm ; 勾配 [時間 (分) / A 中溶媒 B (%)] : 0.01 / 0、0.20 / 0、5.00 / 90、5.80 / 95、7.20 / 95、7.21 / 100、10.00 / 100 ; 溶媒 : 溶媒 A = H₂O 中 0.1% アンモニア ; 溶媒 B = MeCN 中 0.1% アンモニア注入量 10 μL ; UV 検出 200 ~ 400 nm ; 質量検出 60 ~ 1000 AMU (+ve エレクトロスプレー) ; 周囲温度のカラム ; 流速 10 . mL / 分。 10

【0153】

方法 L

装置 : Waters Acuity UPLC、Waters 3100 PDA Detector、SQD ; カラム : Acuity BEH C - 18、1.7マイクロメートル、2.1 × 100 mm ; 勾配 [時間 (分) / A 中溶媒 B (%)] : 0.00 / 2、2.00 / 2、7.00 / 50、8.50 / 80、9.50 / 2、10.0 / 2 ; 溶媒 : 溶媒 A = 水中 5 mM 酢酸アンモニウム ; 溶媒 B = アセトニトリル ; 注入量 1 μL ; 検出波長 214 nm ; カラム温度 30 ; 流速 0.3 mL / 分。 20

【0154】

方法 O

装置 : Waters Acuity UPLC、Waters 3100 PDA Detector、SQD ; カラム : Acuity HSS-T3、1.8マイクロメートル、2.1 × 100 mm ; 勾配 [時間 (分) / A 中溶媒 B (%)] : 0.00 / 10、1.00 / 10、2.00 / 15、4.50 / 55、6.00 / 90、8.00 / 90、9.00 / 10、10.00 / 10 ; 溶媒 : 溶媒 A = 水中 0.1% トリフルオロ酢酸 ; 溶媒 B = アセトニトリル ; 注入量 1 μL ; 検出波長 214 nm ; カラム温度 30 ; 流速 0.3 mL / 分。 20

【0155】

方法 P

装置 : Waters Acuity H Class、Waters 3100 PDA Detector、SQD ; カラム : BEH C18 2.1 × 50 mm、1.7マイクロメートル ; 勾配 [時間 (分) / A 中溶媒 B (%)] : 0.00 / 5、0.40 / 5、2.50 / 95、3.50 / 95、3.51 / 5、4.00 / 5 ; 溶媒 : 溶媒 A = 5 mM 酢酸アンモニウム及び水中 0.1% ギ酸 ; 溶媒 B = アセトニトリル中 0.1% ギ酸。 30

【0156】

方法 Q

装置 : Waters Acuity H Class、Waters 3100 PDA Detector、SQD ; カラム : BEH C18 2.1 × 50 mm、1.7マイクロメートル ; 勾配 [時間 (分) / A 中溶媒 B (%)] : 0.00 / 5、0.40 / 5、0.80 / 35、1.20 / 55、2.70 / 95、3.30 / 95、3.31 / 5、4.00 / 5 ; 溶媒 : 溶媒 A = 5 mM 酢酸アンモニウム及び水中 0.1% ギ酸 ; 溶媒 B = アセトニトリル中 0.1% ギ酸。 40

【0157】

方法 R

装置 : Shimadzu Nexera、Photo Diode Array、LCMS - 2020 Detector ; カラム : X - Bridge C18、3.5マイクロメートル、50 × 4.6 mm ; 勾配 [時間 (分) / A 中溶媒 B (%)] : 0.01 / 5、5.00 / 90、5.80 / 95、7.20 / 95、7.21 / 100、10.00 / 100 ; 溶媒 : 溶媒 A = H₂O 中 0.1% アンモニア ; 溶媒 B = MeCN 中 0.1% アンモニア 50

注入量 10 μL ; UV 検出 200 ~ 400 nM ; 質量検出 60 ~ 1000 AMU (+ve エレクトロスプレー) ; 周囲温度のカラム ; 流速 10 . mL / 分。

【0158】

方法 S

装置 : Agilent 6120 Mass detector を備えた Agilent 1290 RRLC、Photo Diode Array、Agilent 6120 Detector、カラム : X-Bridge C18、3.5 マイクロメートル、50 × 4.6 mm ; 勾配 [時間 (分) / A 中溶媒 B (%)] : 0.01 / 5、5.00 / 90、5.80 / 95、7.20 / 95、7.21 / 100、10.00 / 100 ; 溶媒 : 溶媒 A = H₂O 中 0.1 % アンモニア ; 溶媒 B = MeCN 中 0.1 % アンモニア 注入量 10 μL ; UV 検出 200 ~ 400 nM ; 質量検出 60 ~ 1000 AMU (+ve エレクトロスプレー) ; 周囲温度のカラム ; 流速 10 . mL / 分。

10

【0159】

実験項の LCMS データは、質量イオン、保持時間、UV 活性の形式で記載される。

【0160】

【数1】

略語

AcOH	=	酢酸	
aq.	=	水性	20
d	=	日	
DCM	=	ジクロロメタン	
DIPEA	=	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	=	ジメチルホルムアミド	
DMSO	=	ジメチルスルホキシド	
ES	=	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	=	酢酸エチル	
h	=	時間	
HATU	=	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	30
HCl	=	塩化水素、塩酸	
HPLC	=	高速液体クロマトグラフィー	
LC	=	液体クロマトグラフィー	
MeCN	=	アセトニトリル	
MeOH	=	メタノール	
min, mins	=	分	
MS	=	質量分析	
NMR	=	核磁気共鳴	
rt, RT	=	室温	40
sat.	=	飽和	
sol.	=	溶液	
STAB	=	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
TFA	=	トリフルオロ酢酸	
THF	=	テトラヒドロフラン	
TLC	=	薄層クロマトグラフィー	

【0161】

50

接頭辞 n - 、 s - 、 i - 、 t - 及び t e r t - は、通常の、ノルマル、第二級、イソ、及び第三級の意味を有する。

【0162】

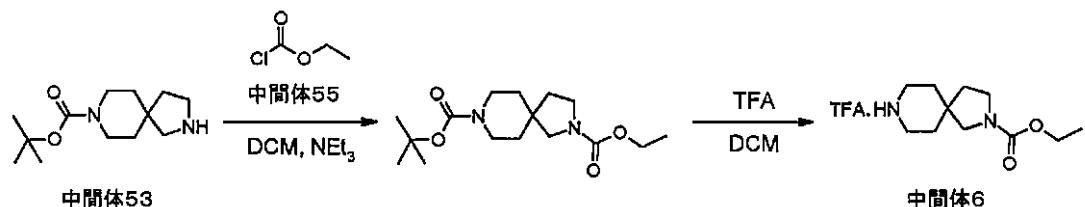
中間体の合成：

経路 1

中間体 6、エチル 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレートのトリフルオロ酢酸塩の調製によって例示されるアミン調製の典型的手順

【0163】

【化28】



【0164】

t e r t - ブチル 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボキシレート (48 1 mg、2 . 0 mmol) を D C M (2 0 . 0 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0 . 61 g、0 . 84 mL、6 . 0 mmol) を加えた。反応混合物を 0 °C に冷却し、クロロギ酸エチル (0 . 33 g、0 . 29 mL、3 . 0 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (2 0 mL) と D C M (2 0 mL) に分配し、水層を D C M (3 × 2 0 mL) で更に抽出し、有機層を合わせて乾燥させた (N a 2 S O 4)。溶媒を減圧下で除去して、粗 8 - t e r t - ブチル 2 - エチル 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 , 8 - ジカルボキシレートを無色ゴムとして得て、これを更に精製することなく直接使用した。

【0165】

L C M S (方法 C) : m / z 313 (M + H) + (E S +)、1 . 45 分、 U V 不活性。

【0166】

8 - t e r t - ブチル 2 - エチル 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 , 8 - ジカルボキシレート (想定 2 . 0 mmol) を D C M (5 mL) に溶解し、0 °C に冷却し、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をトルエン (2 0 mL) に溶解させ、次いで減圧下で濃縮し (3 回)、無色ゴムとしてエチル 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩 (0 . 65 g、99 %) を得て、これを更に精製することなく直接使用した。

【0167】

中間体 6 のデータを表 2 に示す。

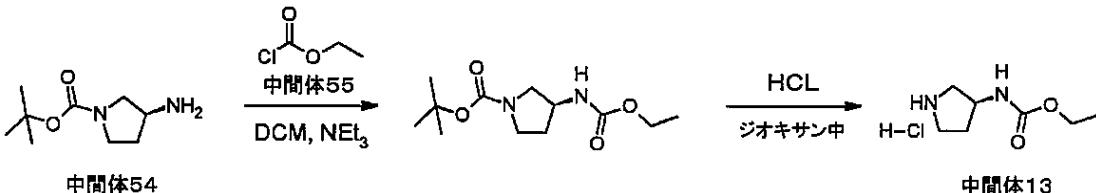
【0168】

経路 2

中間体 13、エチル (3 S) - ピロリジン - 3 - イルカルバメート塩酸塩の調製によって例示されるアミン調製の典型的手順

【0169】

【化29】



【0170】

10

20

30

40

50

tert-ブチル(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート(1.00 g、5.37 mmol)をDCM(25.0 mL)に溶解し、NET₃(1.63 g、16.12 mmol)を加えた。得られた反応混合物を0℃に冷却し、クロロギ酸エチル(0.70 g、6.45 mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、水(25 mL)とEtOAc(30 mL)に分配し、水層をEtOAc(2×30 mL)で更に抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去して、無色ゴムとして*tert*-ブチル(3S)-3-[エトキシカルボニル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(1.3 g、94.2%)を得た。

【0171】

質量: (ESI+ve): 259 (M+H)⁺。

10

【0172】

tert-ブチル(3S)-3-[エトキシカルボニル]アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(1.3 g、5.03 mmol)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解し、1,4-ジオキサン中HCl(20.0 mL、1.0 M)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をアセトン(2×10 mL)で粉碎することによって精製して、エチル(3S)-ピロリジン-3-イルカルバメート塩酸塩(0.5 g、62.8%)を白色固体として得た。

【0173】

中間体13のデータを表2に示す。

20

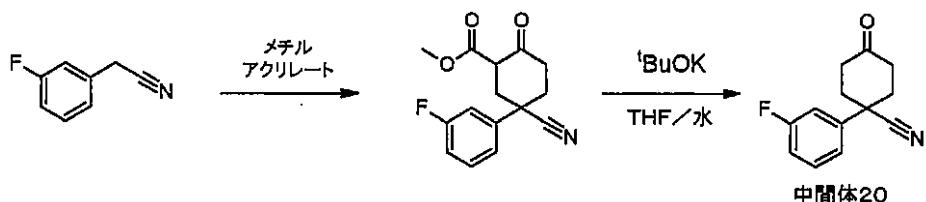
【0174】

経路3

中間体20、1-(3-フルオロフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリルの調製によって例示される置換アリール基を含有するシクロヘキサン調製の典型的手順

【0175】

【化30】



30

【0176】

2-(3-フルオロフェニル)アセトニトリル(2.0 g、14.8 mmol)及びメチルアクリレート(2.67 g、31.07 mmol)をTHF(70 mL)に溶解した。反応混合物を0℃に冷却し、*t*-BuOK(THF中1.0 M、17.73 mL、17.75 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、氷冷水でクエンチし、pHを8%のクエン酸水溶液(54 mL)でpH 4に調整した。反応混合物をEtOAc(4×75 mL)で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(順相、シリカ、60~120 メッシュ、勾配ヘキサン中EtOAc 0%~5%)によって精製して、5-シアノ-5-(3-フルオロフェニル)-2-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(3.2 g、78.8%)を灰白色固体として得た。

40

【0177】

質量: (ESI+ve): 276 (M+H)⁺。

【0178】

メチル5-シアノ-5-(3-フルオロフェニル)-2-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(1.05 g、3.81 mmol)をTHF/水(2:1)(36 mL)に溶解し、*t*-BuOK(514 mg、4.58 mmol)を室温で加えた。反応混合物を105℃で5時間加熱した後室温まで冷却し、EtOAc(100 mL)と水(50 mL)とに分配した。水層をEtOAc(2×100 mL)で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させ

50

た (Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（順相、シリカ、ヘキサン中 $\text{EtOAc} 0\sim11\%$ ）により精製して、1-(3-フルオロフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル (0.51 g, 64.6%) を灰白色固体として得た。

【0179】

中間体20のデータを表2に示す。

【0180】

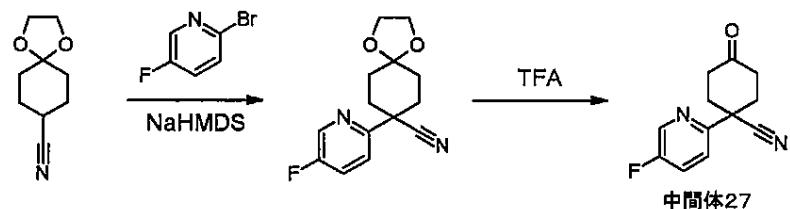
経路4

中間体27、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリルの調製によって例示される置換ピリジル基を含有するシクロヘキサン調製の典型的手順

10

【0181】

【化31】



20

【0182】

1,4-ジオキサスピロ-(4,5)-デカン-8-カルボニトリル (2.0 g, 11.9 mmol) を PhMe (20.0 mL) に溶解し、2-ブロモ-5-フルオロピリジン (2.0 g, 11.9 mmol) を加えた。反応混合物を -78 に冷却し、NaHMDS (5.47 g, 29.9 mL THF 中 1.0 M, 29.9 mmol) を加えた。反応混合物を -78 で 30 分間攪拌し、室温まで一晩加温し、次いで水 (100 mL) でクエンチした。反応混合物を PhMe (100 mL) と水 (50 mL) に分配し、水層を PhMe (2 × 100 mL) で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた (Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（順相、シリカ、60~120 メッシュ、ヘキサン中 $\text{EtOAc} 0\% \sim 12\%$ ）によって精製して、8-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル (1.2 g, 40%) を得た。

30

【0183】

8-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル (1.0 g, 3.81 mmol) を DCM (5.0 mL) に溶解し、TFA (3.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を DCM (100 mL) と水 (50 mL) とに分配し、水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出し、有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させた (Na_2SO_4)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（順相、シリカ、60~120 メッシュ、ヘキサン中 $\text{EtOAc} 0\% \sim 10\%$ ）によって精製して、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル (0.8 g, 96%) を得た。

40

【0184】

中間体27のデータを表2に示す。

【0185】

反応性基質が少ない場合、工程1で加熱条件が必要な場合がある。

【0186】

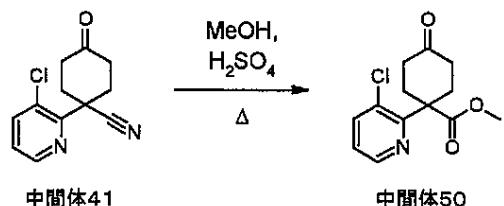
経路5

中間体50、メチル1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレートの調製によって例示される置換ピリジル基を含有するシクロヘキサンカルボキシレート調製の典型的手順

50

【 0 1 8 7 】

【化 3 2】



【 0 1 8 8 】

1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル (4 . 0 g、17.1 mmol) を MeOH (40 mL) に溶解し、H₂SO₄ (20 mL) を加えた。反応混合物を 100 °C で 16 時間加熱し、室温まで冷却し、DCM (100 mL) 及び水 (50 mL) を加えた。pH を、固体 NaHCO₃ の添加により pH 8 に調整した。水層を DCM (2 × 50 mL) で抽出し、有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、60 ~ 120 メッシュ、ヘキサン中 EtOAc 0 % ~ 20 %) によって精製して、メチル 1 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボキシレート (0.4 g、8.8 %) を得た。

[0 1 8 9]

中間体 5-0 のデータを表 2 に示す。

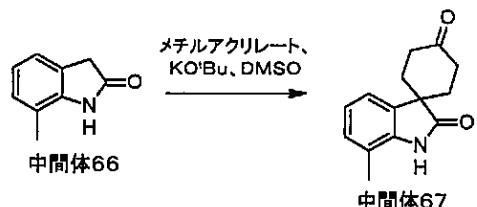
【 0 1 9 0 】

経路 6

中間体 6-7、7' - メチル - 4H - スピロ [シクロヘキサン - 1,3' - インドール] - 2',4(1'H) - ジオンの調製によって例示される対応するオキシインドールからのスピロケトン調製の典型的手順

(0 1 9 1)

【化 3 3】



【 0 1 9 2 】

7 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン (2 . 0 0 g, 1 3 . 5 m mol) 及び無水カリウム t e r t - ブトキシド (0 . 0 8 g, 0 . 7 mm o l) を、 N 2 下で D M S O (1 0 mL) に溶解した。メチルアクリレート (3 . 5 0 g, 4 0 . 7 m mol) を 3 0 分かけて滴下し、反応混合物を 4 5 度で 1 5 分間攪拌した。無水カリウム t e r t - ブトキシド (3 . 0 5 g, 2 7 . 2 mm o l) を 4 0 分かけて少しづつ加え、反応混合物を 6 0 度で 2 時間攪拌させた。水 (2 0 mL) を反応混合物に加え、 8 0 度で 8 時間更に攪拌した。混合物を水 (2 5 0 mL) で希釈し、 E t O A c (3 × 1 0 0 mL) で抽出し、有機相を合わせて乾燥させ (N a 2 S O 4) 、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、中性シリカゲル、 6 0 ~ 1 2 0 メッシュ、ヘキサン中 E t O A c 0 ~ 3 0 %) によって精製して、 7 ' - メチルスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 - インドリン] - 2 ' , 4 - ジオン (2 3 0 mg, 7 %) を褐色固体として得た。

【 0 1 9 3 】

中間体 6, 7 のデータを表 2 に示す。

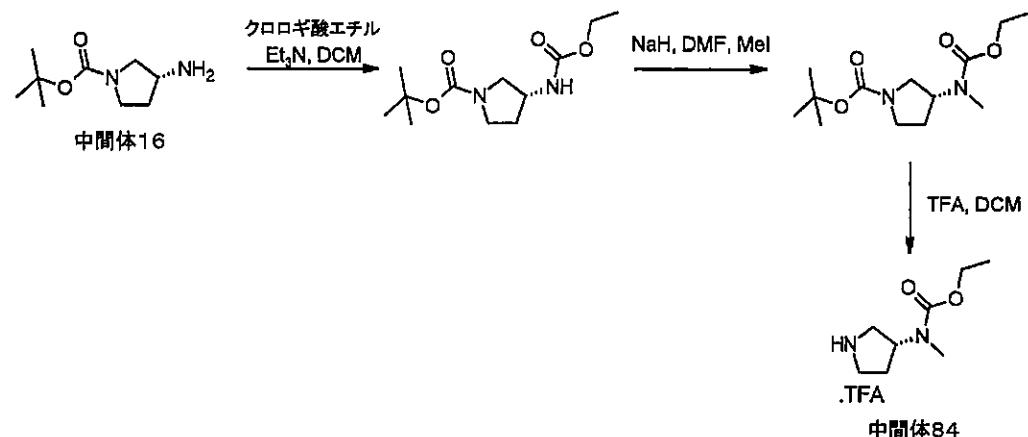
【 0 1 9 4 】

経路 7

中間体 84、エチルメチル [(3 R) - ピロリジン - 3 - イル] カルバメートトリフルオロ酢酸塩の調製によって例示されるピロリジンの調製手順

【 0 1 9 5 】

【 化 3 4 】



【 0 1 9 6 】

(R) - t e r t - ブチル 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 5 g 、 8 . 0 m m o l) 、 E t 3 N (3 . 4 m L 、 2 4 . 1 m m o l) の D C M 溶液 (2 0 m L) に、 クロロギ酸エチル (1 . 1 m L 、 1 2 . 0 m m o l) を 0 °C で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、冷 H 2 O (2 5 m L) と D C M (5 0 m L) とに分配し、水層を D C M (2 × 5 0 m L) で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、溶媒を減圧下で除去した。

【 0 1 9 7 】

粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、 D C M 中 M e O H 0 ~ 6 %) によって精製し、 (R) - t e r t - ブチル 3 - (エトキシカルボニルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 0 g 、 4 9 %) を帯赤色ゴムとして得た。

【 0 1 9 8 】

L C M S (方法 F) : m / z 2 5 9 (M + H) + (E S +) 、 2 . 0 5 分、 U V 活性。

【 0 1 9 9 】

(R) - t e r t - ブチル 3 - (エトキシカルボニルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (5 0 0 m g 、 1 . 9 m m o l) 及び N a H (鉛油中 6 0 % w / w 、 9 2 m g 、 2 . 3 m m o l) の D M F 溶液 (1 0 m L) に、 ヨウ化メチル (2 3 0 μ L 、 3 . 7 m m o l) を室温で加え、反応物を 1 時間攪拌した。混合物を冷 H 2 O (1 0 0 m L) と E t O A c (1 0 0 m L) とに分配し、水層を E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、溶媒を減圧下で除去して、帯赤色ゴムとして t e r t - ブチル (R) - 3 - ((エトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (5 0 0 m g 、 9 7 %) を得た。

【 0 2 0 0 】

L C M S (方法 F) : m / z 2 1 7 [M + H - 5 6] + (E S +) 、 2 . 2 3 分、 U V 活性。

【 0 2 0 1 】

(R) - t e r t - ブチル 3 - (エトキシカルボニル (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (6 5 0 m g 、 2 . 3 m m o l) の D C M 溶液 (2 0 m L) に、 0 °C で T F A (5 4 0 μ L 、 7 . 1 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、 (R) - エチルメチル (ピロリジン - 3 - イル) カルバメート (4 0 0 m g 、 6 1 %) を帯赤色ゴムとして得た。

【 0 2 0 2 】

10

20

30

40

50

中間体 8-4 のデータを表 2 に示す。

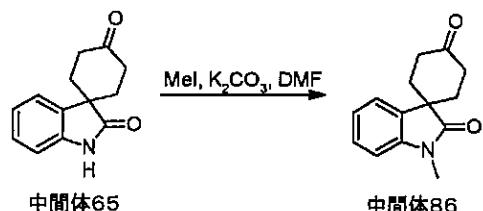
【 0 2 0 3 】

経路 8

中間体 8 6、1' - メチル - 4 H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - インドール] - 2', 4 (1' H) - ジオンの調製によって例示される N - アルキル化オキシインドール調製の典型的手順

[0 2 0 4]

【化 3 5】



【 0 2 0 5 】

4 H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' , 4 (1 ' H) - ジオン (3.95 mg 、 1.8 mmol) 及び K₂CO₃ (5.07 mg 、 3.7 mmol) の DMF 溶液 (5 mL) に、ヨウ化メチル (2.86 mg 、 2.0 mmol) を室温で滴下し、反応混合物を 100 ℃ まで 16 時間加熱した。混合物を氷冷水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL) で抽出し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 EtOAc 0 ~ 10 %) を使用して精製し、1' - メチル - 4 H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 2 ' , 4 (1 ' H) - ジオン (2.50 mg 、 5.7 %) を灰白色固体として得た。

【 0 2 0 6 】

中間体 8-6 のデータを表 2 に示す。

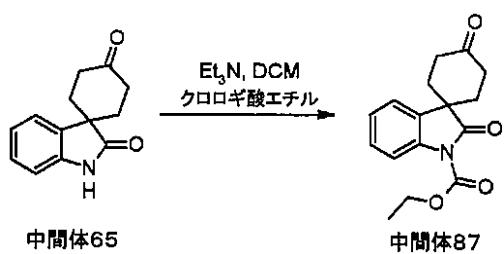
【 0 2 0 7 】

経路 9

中間体 8 7 、エチル 2 ' , 4 - ジオキソスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドール] - 1 ' (2 ' H) - カルボキシレートの調製によって例示されるオキシインドールカルバメート調製の典型的手順

【 0 2 0 8 】

【化 3 6】



【 0 2 0 9 】

スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリン]-2',4-ジオン(100mg、0.5mmol)及びEt₃N(200μL、1.4mmol)のDCM溶液(5mL)に、クロロギ酸エチル(60μL、0.6mmol)を0℃で加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、混合物を冷H₂O(25mL)とDCM(50mL)とに分配し、水層をDCM(2×50mL)で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(順相、シリカ、DCM中MeOH 0~6%)によって精製し、エチル2',4-ジオキソスピロ[シクロヘ

キサン - 1 , 3 ' - インドリン] - 1 ' - カルボキシレート (117 mg 、 87 %) を帯赤色ゴムとして得た。

【 0210 】

中間体 87 のデータを表 2 に示す。

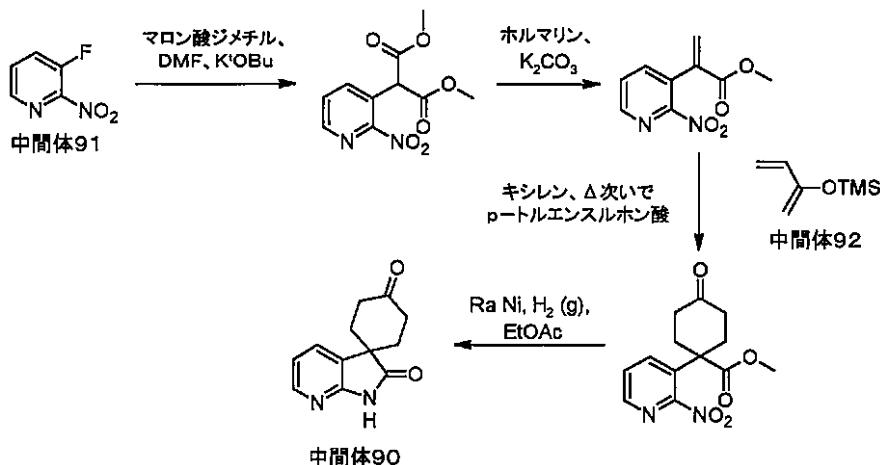
【 0211 】

経路 1 0

中間体 90 、 4 H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン] - 2 ' , 4 (1 ' H) - ジオンの調製によって例示されるフルオロピリジンからのオキシイントール調製の典型的手順

【 0212 】

【 化 37 】



10

20

【 0213 】

0 の密閉したチューブ内の D M F (10 mL) 中マロン酸ジメチル (8.0 mL 、 70 . 0 mmol) に、カリウム t - プトキシド (4.1 g 、 36.9 mmol) を加え、反応混合物を 90 で 10 分間攪拌した。次いで、混合物を室温まで冷却した後、 3 - フルオロ - 2 - ニトロピリジン (2.5 g 、 17.1 mmol) を加え、 90 で 2 時間加熱した。反応混合物を冷 5 % H C l 水溶液 (100 mL) に注ぎ、有機層を E t O A c (50 mL) で抽出した。水層を E t O A c (2 × 100 mL) で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 E t O A c 0 ~ 18 %) を用いて精製し、ジメチル 2 - (2 - ニトロピリジン - 3 - イル) マロネート (3.0 g 、 67 %) を黄色液体として得た。

30

【 0214 】

L C M S (方法 F) : m / z 255 (M + H) + (E S +) 、 1.87 分、 U V 活性。

【 0215 】

室温の密閉したチューブ内のジメチル 2 - (2 - ニトロピリジン - 3 - イル) マロネート (5.8 g 、 22.8 mmol) 及び 37 ~ 41 % ホルマリン (43.5 mL) に、 K 2 C O 3 (4.7 g 、 34.0 mmol) の水溶液 (17.4 mL) を加えた。反応混合物を 60 で 2 時間攪拌し、氷冷水 (250 mL) で希釈し、 E t O A c (250 mL) で抽出して、水層を E t O A c で更に抽出した (2 × 150 mL) 。合わせた有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 E t O A c 0 ~ 14 %) によって精製し、メチル 2 - (2 - ニトロピリジン - 3 - イル) アクリレート (1.5 g 、 31 %) を黄色液体として得た。

40

【 0216 】

L C M S (方法 F) : m / z 209 (M + H) + (E S +) 、 1.87 分、 U V 活性。

【 0217 】

キシレン (10 mL) 中メチル 2 - (2 - ニトロピリジン - 3 - イル) アクリレート (1

50

.48 g、7.11 mmol) 及び 2-トリメチルシリルオキシ 1,3-ブタジエン (1.86 g、13.09 mmol) を、密閉したチューブ内で 160 °C で 20 時間攪拌した。得られた反応混合物を室温まで冷却した後、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.08 g、5.68 mmol) を加え、更に 70 °C で 4 時間加熱した。反応混合物を氷冷水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL) で抽出し、水層を EtOAc で更に抽出した (2 × 100 mL)。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 EtOAc 0 ~ 10 %) により精製して、メチル 1-(2-ニトロピリジン-3-イル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレート (0.40 g、20 %) を黄色液体として得た。

【 0 2 1 8 】

L C M S (方法F) : m/z 279 (M+H)⁺ (ES⁺)。

[0 2 1 9]

E t O A c (7 m L) 中メチル 1 - (2 - ニトロピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1 4 6 m g 、 0 . 5 2 m m o l) に、 R a n e y - N i (1 4 6 m g 、 w / w) を N₂ 下で加え、 反応混合物を 2 4 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、 濾液を減圧下で濃縮し、 残留物をジエチルエーテル中で粉碎してスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン] - 2 ' , 4 (1 ' H) - ジオン (6 0 m g 、 5 3 %) を灰白色固体として得た。

[0 2 2 0]

中間体 9-0 のデータを表 2 に示す。

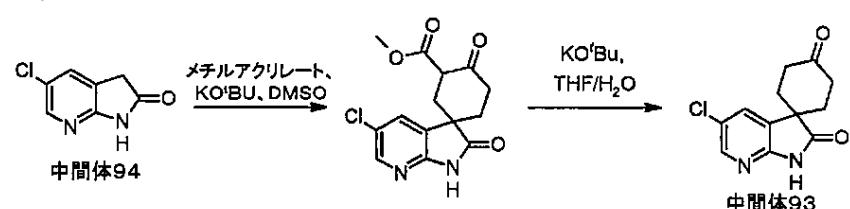
[0 2 2 1]

经路 1 1

中間体 9-3', 5'-クロロ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ピロ[2, 3-b]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオンの調製によって例示される対応するオキシインドールからのスピロオキシンドール調製の典型的手順

【0222】

【化 3 8】



[0 2 2 3]

5 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - オン (1 . 0 0 g 、 5 . 9 mmol) 、カリウム t - ブトキシド (0 . 67 g 、 5 . 9 mmol) 及び DMSO (5 mL) を 45 ℃ で加熱した後、 20 分かけてメチルアクリレート (1 . 66 mL 、 18 . 3 mmol) を滴下した。反応温度を 55 ℃ 未満に維持しながら、反応混合物を 45 ℃ で 30 分間攪拌した後、カリウム t - ブトキシド (1 . 33 g 、 11 . 9 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を 100 ℃ で 2 時間加熱した後、水を加え、更に 85 ℃ で 4 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、 16 時間攪拌させて、氷冷水 (100 mL) で希釈し、 EtOAc (50 mL) で抽出した。水層を更に EtOAc (2 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、ヘキサン中 EtOAc 0 ~ 30 %) で精製して、メチル 5' - クロロ - 2' , 4 - ジオキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3' - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン] - 3 - カルボキシレート (0 . 45 g 、 25 %) を白色固体として得た。

【 0 2 2 4 】

L C M S (方法 F) : m/z 309 (M + H)⁺ (ES⁺)、2.02分、UV活性。

【0225】

メチル5'-クロロ-2',4-ジオキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロ口[2,3-b]ピリジン]-3-カルボキシレート(450mg、1.5mmol)のTHF/H₂O 2:1(12mL)溶液に、カリウムt-ブトキシド(205mg、1.8mmol)を室温で加え、反応物を105まで5時間加熱した。反応物を室温まで冷却した後、水を加え、EtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去して、5'-クロロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロ口[2,3-b]ピリジン]-2',4(1'H)-ジオン(210mg、57%)を白色固体として得た。粗生成物を次の工程に直接採用した。

【0226】

中間体93のデータを表2に示す。

10

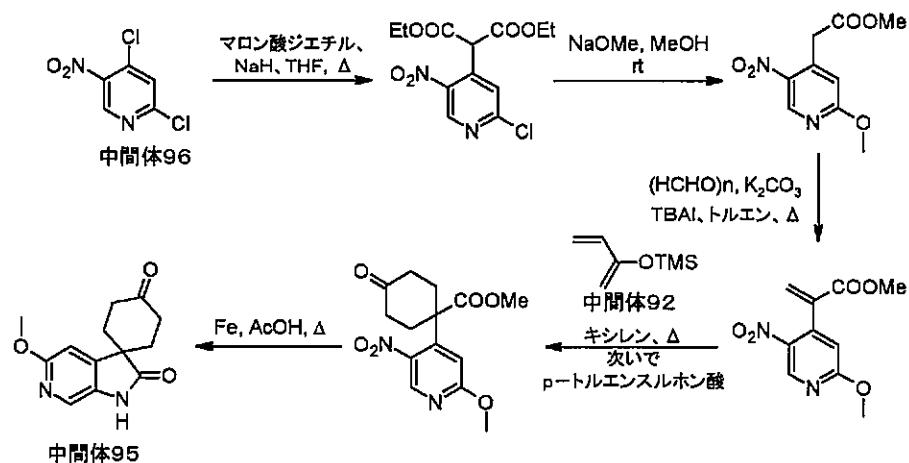
【0227】

経路12

中間体95、5'-メトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロ口[2,3-c]ピリジン]-2',4(1'H)-ジオンの調製によって例示されるスピロオキシシンドール調製の典型的手順

【0228】

【化39】



20

【0229】

乾燥THF(300mL)中マロン酸ジエチル(8.7mL、57.3mmol)の搅拌溶液に、水素化ナトリウム(2.3g、鉛油中60%w/w、57.3mmol)を0で少しづつ加え、1時間搅拌した。反応混合物を室温にし、2,4-ジクロロ-5-ニトロピリジン(10.0g、52.0mmol)を加え、14時間還流させた。0に冷却した後、反応混合物を氷冷水で慎重にクエンチし、EtOAc(3×200mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライントで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[順相、シリカゲル(100~200メッシュ)、勾配ヘキサン中EtOAc 10%~15%]により精製して、2-(2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル)マロネート(11.1g、68%)を黄色液体として得た。

30

【0230】

MS(ESI-ve): 315

【0231】

MeOH(50mL)中2-(2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-イル)マロネート(6.1g、19.3mmol)の搅拌溶液に、ナトリウムメトキシド(48.3mL、MeOH中2M、96.6mmol)を0で滴下した。反応混合物を室温で16時間搅拌した。完了後、揮発物を減圧下で除去し、水(100mL)を加えて、水層をEtOAc(3×200mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライントで洗浄し、乾燥させ(Na

40

50

SO_4^2-)、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [順相、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 、勾配ヘキサン中 EtOAc 2 % ~ 5 %] により精製して、メチル 2 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) アセテート (2.0 g 、 46 %) を黄色固体として得た。

【 0232 】

MS (ESI + ve) : 227

【 0233 】

メチル 2 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) アセテート (6.1 g 、 26.9 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液にパラホルムアルデヒド (2.3 g 、 75.0 mmol) 、 K_2CO_3 (11.1 g 、 80.3 mmol) 及び触媒テトラブチルアンモニウムヨウ化物 (0.3 g) を加え、 30 分間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、 EtOAc (100 mL) で洗浄した。水 (50 mL) を濾液に加え、有機層を分離した。水層を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、減圧下で濃縮した。残留物を Et_2O で粉碎し、メチル 2 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) アクリレート (4.0 g 、 62 %) を暗褐色固体として得た。これを更に精製することなく次の工程に使用した。

10

【 0234 】

MS (ESI + ve) : 239.

【 0235 】

メチル 2 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) アクリレート (1.0 g 、 4.2 mmol) のキシレン (65 mL) 中懸濁液に、 2 - (トリメチルシリルオキシ) - 1 , 3 - ブタジエン (3.3 mL 、 18.9 mmol) を室温で加え、反応混合物を 24 時間還流させた。室温まで冷却した後、触媒 pTSA (0.1 g) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (30 mL) を加え、有機層を分離した。水層を EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、減圧下で濃縮して、粗メチル 1 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1.2 g 、 93 %) を明褐色半固体として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。

20

【 0236 】

MS (ESI + ve) : 309.

【 0237 】

メチル 1 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 4 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (800 mg 、 2.6 mmol) の酢酸 (15 mL) 溶液に、鉄粉末 (695 mg 、 12.4 mmol) を室温で加え、 3 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、エタノール (50 mL) で洗浄した。濾液から揮発物を除去した後、水 (50 mL) を加え、有機層を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4) 、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [順相、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) 、勾配ヘキサン中 EtOAc 2 % ~ 3 %] により精製して、 5 ' - メトキシスピロ - [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン] - 2 ' , 4 (1 ' H) - ジオン (500 mg 、 2 工程で 73 %) を黄色固体として得た。

30

【 0238 】

中間体 95 のデータを表 2 に示す。

【 0239 】

経路 1 3

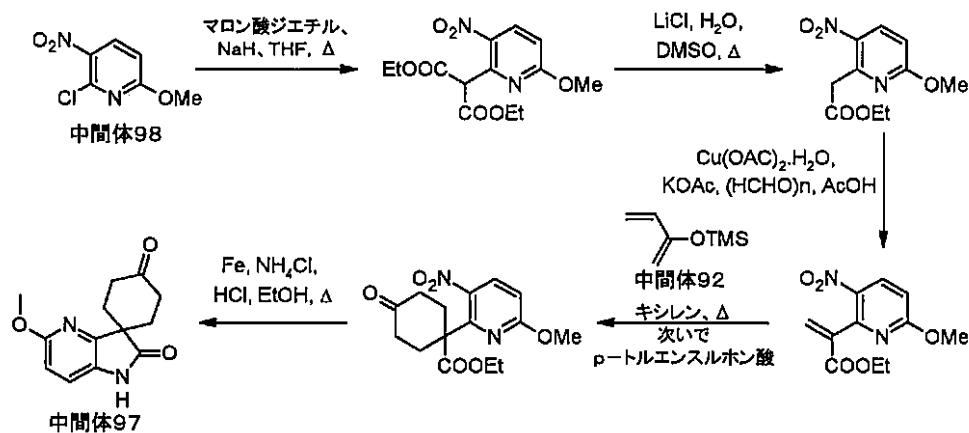
中間体 97 、 5 ' - メトキシ - 4H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン] - 2 ' , 4 (1 ' H) - ジオンの調製によって例示されるスピロオキシインドール調製の典型的手順

40

50

【0240】

【化40】



【0241】

T H F (8 0 m L) 中 N a H (4 . 2 4 g 、 鉛油中 6 0 % w / w 、 1 0 6 . 0 m m o l) に、 0 度でマロン酸ジエチル (1 6 . 1 6 m L 、 1 0 6 . 0 m m o l) を滴下し、 反応混合物を 1 時間攪拌した。 T H F (2 0 m L) 中 2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン (1 0 . 0 0 g 、 5 3 . 0 m m o l) を滴下し、 得られた混合物を 8 0 度で 1 6 時間攪拌した。 反応混合物を冷 H 2 O (2 5 0 m L) と E t O A c (1 0 0 m L) とに分配し、 水層を E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で更に抽出し、 合わせた有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、 溶媒を減圧下で除去した。 粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、 シリカ、 ヘキサン中 E t O A c 0 ~ 2 0 %) によって精製し、 ディエチル 2 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) マロネート (1 3 . 2 1 g 、 8 0 %) を明緑色固体として得た。

【0242】

L C M S (方法 F) : m / z 3 1 3 (M + H) + (E S +) 、 2 . 4 3 分、 U V 活性。

【0243】

ジエチル 2 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) マロネート (1 3 . 0 g 、 4 1 . 6 m m o l) 、 L i C l (4 . 4 g 、 1 0 4 . 0 m m o l) 、 及び H 2 O (0 . 6 7 m L 、 3 7 . 2 m m o l) を D M S O (1 3 0 m L) に溶解し、 混合物を 1 0 0 度で 1 6 時間攪拌した。 反応混合物を冷 H 2 O (1 5 0 m L) と E t O A c (7 5 m L) とに分配し、 水層を E t O A c (2 × 7 5 m L) で更に抽出し、 合わせた有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、 溶媒を減圧下で除去した。 粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、 シリカ、 ヘキサン中 E t O A c 0 ~ 1 2 %) によって精製し、 エチル 2 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アセテート (1 . 7 g 、 1 7 %) を黄色ゴムとして得た。

【0244】

L C M S (方法 F) : m / z 2 4 1 (M + H) + (E S +) 、 2 . 3 3 分、 U V 活性。

【0245】

酢酸銅一水和物 (0 . 1 2 g 、 0 . 6 m m o l) 、 酢酸カリウム (0 . 9 2 g 、 9 . 4 m m o l) 、 パラホルムアルデヒド (1 . 8 7 g 、 6 2 . 3 m m o l) 及びエチル 2 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アセテート (1 . 5 0 g 、 6 . 2 m m o l) に、 N 2 下で酢酸 (5 m L) を加え、 この溶液を 1 5 分間脱気した後、 1 0 0 度で 2 時間攪拌した。 反応混合物を氷冷水 (2 0 m L) で希釈し、 N a O H 水溶液で塩基性化した。 反応混合物を冷 H 2 O (2 5 m L) と E t O A c (2 0 m L) とに分配し、 水層を E t O A c (2 × 2 0 m L) で更に抽出し、 合わせた有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、 溶媒を減圧下で除去した。 粗生成物をカラムクロマトグラフィー (順相、 シリカ、 ヘキサン中 E t O A c 0 ~ 1 0 %) によって精製し、 エチル 2 - (6 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アクリレート (1 . 5 0 g 、 9 6 %) を黄色ゴムとして得た。

10

20

30

40

50

【0246】

L C M S (方法F) : m/z 253 (M+H)⁺ (ES⁺)、2.41分、UV活性。

【0247】

脱気したエチル2-(6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)アクリレート(1.50g、5.9mmol)のキシレン(5mL)溶液に、2-トリメチルシリルオキシル-1,3-ブタジエン(3.1mL、17.8mmol)を加え、混合物を150~160で21時間攪拌した。続いて、混合物にpTSA(0.52g、3.0mmol)を加え、100で更に4時間加熱した。反応混合物を冷H₂O(25mL)とEtOAc(15mL)とに分配し、水層をEtOAc(2×15mL)で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(順相、シリカ、ヘキサン中EtOAc 0~20%)によって精製し、エチル1-(6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレート(0.83g、43%)を黄色ゴムとして得た。
10

【0248】

L C M S (方法F) : m/z 323 (M+H)⁺ (ES⁺)、2.31分、UV活性。

【0249】

エチル1-(6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサン-1-カルボキシレート(0.55g、1.7mmol)、Fe粉末(0.48g、8.5mmol)、NH₄Cl(0.27g、5.1mmol)、H₂O(2mL)及びエタノール(8mL)中濃HCl(0.50mL)を、密閉したチューブ内で90で16時間攪拌した。反応混合物を冷H₂O(25mL)とEtOAc(15mL)とに分配し、水層をEtOAc(2×15mL)で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去して、5'-メトキシスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロ口[3,2-b]ピリジン]-2'、4(1'H)-ジオン(320mg、76%)を黄色固体として得た。
20

【0250】

中間体97のデータを表2に示す。

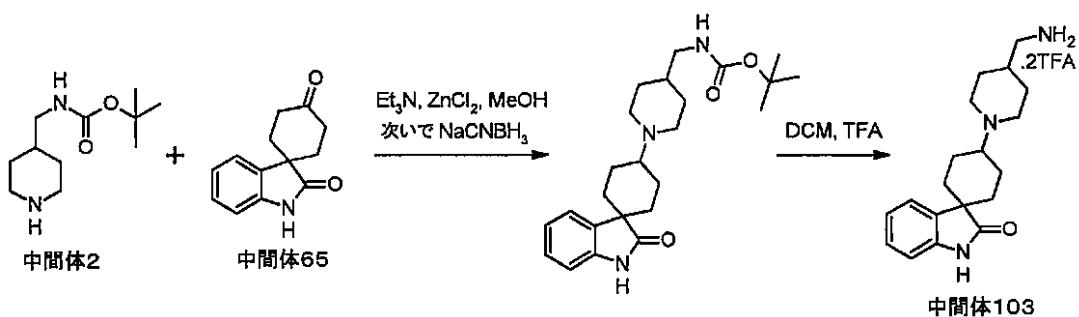
【0251】

経路14

中間体103、4-[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]スピロ[シクロヘキサン-1,3-インドール]-2'(1'H)-オンジ-トリフルオロ酢酸塩(2つの異性体の混合物)の調製によって例示されるピペリジン調製の典型的手順
30

【0252】

【化41】



【0253】

スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドリン]-2',4-ジオン(200mg、0.9mmol)、tert-ブチルピペリジン-4-イルメチルカルバメート(218mg、1.0mmol)、ZnCl₂(37mg、0.3mmol)及びMeOH(10mL)中Et₃N(470mg、4.6mmol)を、50で1時間攪拌した。混合物を0に冷却した後、NaBH₃CN(243mg、3.9mmol)を少しづつ加え、更に50で7時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をH₂O(80mL)と
40

10

20

40

50

E t O A c (5 0 m L) とに分配し、水層を E t O A c (2 × 5 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、メッシュサイズ 6 0 ~ 1 2 0 、 D C M 中 M e O H 0 % ~ 2 %) によって精製して、 t e r t - ブチル (1 - (2 ' - オキソスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドリン] - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバメート (3 0 0 m g 、 7 8 %) を黄色ゴムの異性体混合物として得た。

【 0 2 5 4 】

L C M S (方法 F) : m / z 4 1 4 (M + H) + (E S +) 、 1 . 7 8 分 (異性体 1) 及び 1 . 8 2 分 (異性体 2) 、 U V 活性。

【 0 2 5 5 】

t e r t - ブチル (1 - (2 ' - オキソスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドリン] - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチルカルバメート (3 0 0 m g 、 0 . 7 m m o l) の D C M (2 0 m L) 溶液に、 0 ° 、 N 2 下で T F A (2 4 8 m g 、 2 . 2 m m o l) を加え、反応混合物を 2 時間かけて室温まで加温した。溶媒を減圧下で除去して、 4 - (4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - インドリン] - 2 ' - オンジ - T F A 塩 (2 0 0 m g 、 5 3 %) を無色液体の異性体混合物として得た。中間体 1 0 3 のデータを表 2 に示す。

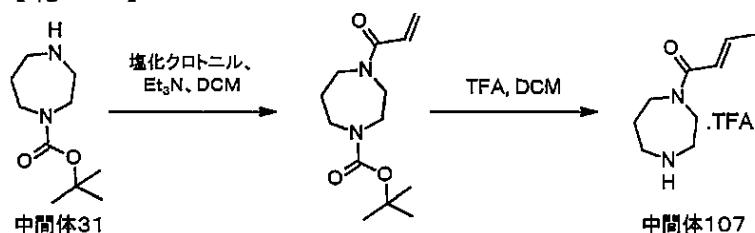
【 0 2 5 6 】

経路 1 5

中間体 1 0 7 、 1 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オントリフルオロ酢酸塩の調製によって例示される 1 , 4 - ジアゼパン調製の典型的手順

【 0 2 5 7 】

【 化 4 2 】



【 0 2 5 8 】

t e r t - ブチル 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (1 . 5 0 g 、 7 . 5 m m o l) 及び E t 3 N (2 . 2 8 g 、 2 2 . 5 m m o l) の D C M (5 m L) 溶液に、 0 ° で塩化クロトニル (1 . 1 8 g 、 1 1 . 3 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を、冷 H 2 O (2 5 m L) と E t O A c (1 5 m L) とに分配し、水層を更に E t O A c (2 × 1 5 m L) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、溶媒を減圧下で除去して、 t e r t - ブチル 4 - ブタ - 2 - エノイル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (1 . 8 0 g 、 9 0 %) を褐色液体として得た。

【 0 2 5 9 】

L C M S (方法 F) : m / z 2 6 9 (M + H) + (E S +) 、 1 . 9 5 分、 U V 活性。

【 0 2 6 0 】

t e r t - ブチル 4 - ブタ - 2 - エノイル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (1 . 8 g 、 6 . 7 m m o l) の D C M (2 0 m L) 溶液に、 0 ° で T F A (1 0 m L) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、アセトン (3 × 1 0 m L) で粉碎して、 1 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ブタ - 2 - エン - 1 - オントリフルオロ酢酸塩 (1 . 0 g 、 5 3 %) を褐色液体として得た。

【 0 2 6 1 】

中間体 1 0 7 のデータを表 2 に示す。

【 0 2 6 2 】

経路 1 6

10

20

30

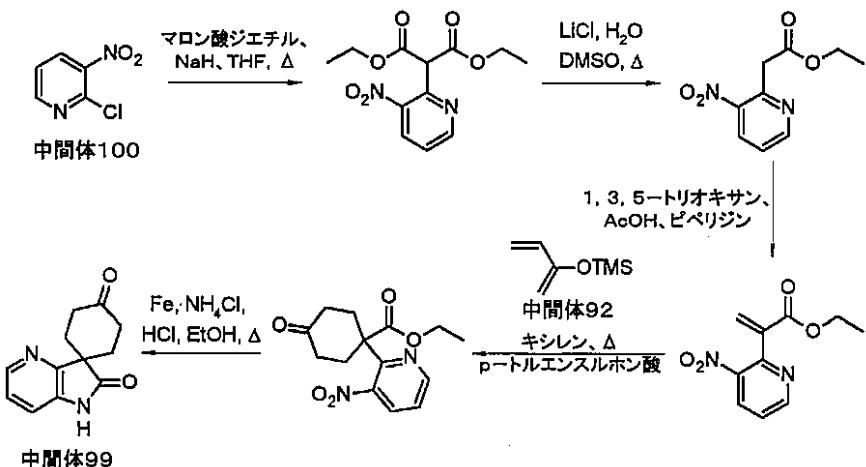
40

50

中間体 99、4 H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロ口 [3 , 2 - b] ピリジン] - 2 ' , 4 (1 ' H) - ジオンの調製によって例示されるスピロオキシンドール調製の典型的手順

【 0 2 6 3 】

【 化 4 3 】



【 0 2 6 4 】

0 の T H F (3 0 0 m L) 中 N a H (鉛油中 6 0 % 、 5 1 g 、 1 . 3 m o l) に、 温度を 0 ~ 1 0 の間に維持しながらマロン酸ジエチル (2 0 2 g 、 1 . 3 m o l) を滴下し、 水素放出が止まるまで、 得られた混合物を 0 ~ 1 0 で 1 時間攪拌した。 2 - クロ口 - 3 - ニトロピリジン (1 0 0 g 、 0 . 6 m o l) の乾燥 T H F (3 0 0 m L) 溶液を滴下し、 得られた溶液を一晩還流させた。 溶媒を減圧下で除去し、 残留物を E t O A c (1 0 L) に溶解し、 濾過し、 有機相を水 (5 × 1 L) で洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、 減圧下で濃縮して、 粗ジエチル (3 - ニトロピリジン - 2 - イル) - マロネート (5 0 g 、 2 8 %) を得て、 これを精製することなく次の工程で使用した。

【 0 2 6 5 】

ジエチル (3 - ニトロピリジン - 2 - イル) マロネート (1 2 . 5 g 、 4 4 m m o l) の D M S O (1 5 0 m L) 溶液に、 室温、 N 2 下で水 (0 . 8 m L 、 4 4 m m o l) 及び塩化リチウム (4 . 7 g 、 1 1 0 m m o l) を加え、 反応混合物を 1 0 0 で 1 2 時間加熱した。 次いで、 第 2 のバッチの塩化リチウム (1 . 0 g 、 2 4 m m o l) を加え、 混合物を 5 時間加熱し、 室温まで冷却し、 ブライン (1 5 0 m L) で希釈した。 次いで、 水層を E t O A c (3 × 2 7 5 m L) で抽出し、 合わせた有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、 溶液を減圧下で濃縮し、 得られた固体をジエチルエーテルで粉碎して、 エチル 2 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アセテート (8 . 6 g 、 9 3 %) を得た。

【 0 2 6 6 】

エチル 2 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アセテート (5 0 g 、 0 . 2 4 m o l) のベンゼン (1 L) 溶液に、 酢酸 (5 m L) 、 ピペリジン (5 m L) 及び 1 , 3 , 5 - トリオキサン (6 2 g 、 0 . 6 9 m o l) を加えた。 反応フラスコにディーン・スターク管を取り付け、 黄色溶液を還流下で 2 4 時間加熱した。 熱い溶液に、 更に 1 , 3 , 5 - トリオキサン (6 0 g) を加え、 得られた混合物を更に 2 4 時間加熱した。 溶媒を減圧下で除去し、 残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、 ヘキサン / E t O A c = 9 : 1) により精製して、 エチル 2 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アクリレート (3 4 g 、 6 4 %) を得た。

【 0 2 6 7 】

エチル 2 - (3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アクリレート (5 . 0 g 、 2 2 . 5 m m o l) 、 2 - トリメチルシリルオキシ - 1 , 3 - ブタジエン (4 . 8 g 、 3 3 . 7 m m o l) 、 及びキシレン (5 0 m L) との混合物を、 1 3 0 で 2 0 時間、 密閉したチューブ内で加熱した。 次いで、 混合物を室温まで冷却した後、 p - トルエンスルホン酸一水和物 (

10

20

30

40

50

0.5 g、2.6 mmol)を加え、更に2時間攪拌した。続いて、混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、水(1×50mL)及びブライン(1×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/ヘキサン1:9~EtOAc/ヘキサン2:3)により精製して、エチル1-(3-ニトロピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(5.0g、76%)を得た。

【0268】

EtOH(80mL)中エチル1-(3-ニトロピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(2.5g、8.6mmol)に、NH₄Cl(0.1g、1.9mmol)、H₂O(0.5mL)、濃HCl(0.5mL)及び鉄粉末(2.5g、44.6mmol)を加えた。反応混合物を還流下で2時間加熱し、水酸化ナトリウム水溶液(2N)でpH8に中和し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をH₂Oで粉碎して、所望の生成物(1.0g、54%)を得た。

10

【0269】

中間体99のデータを表2に示す。

【0270】

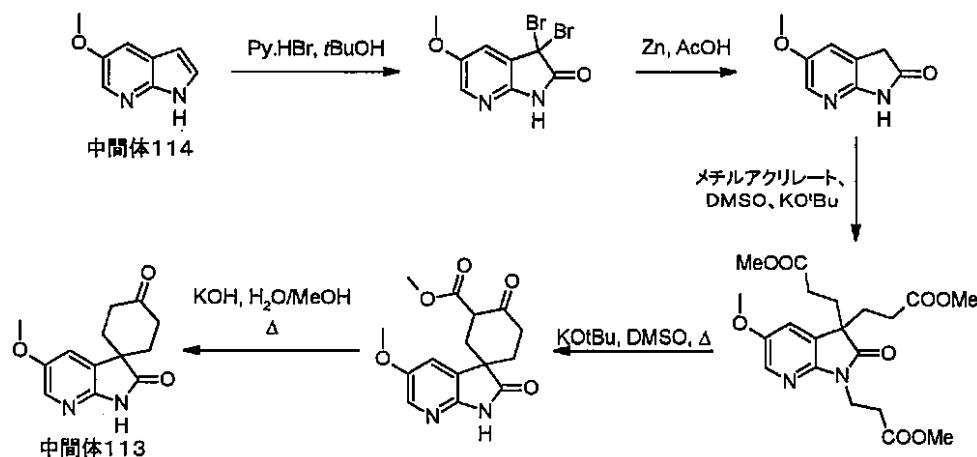
経路17

中間体113、5'-メトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロ口[2,3-b]ピリジン]-2',4(1'H)-ジオンの調製によって例示されるスピロオキシインドール調製の典型的手順

20

【0271】

【化44】



30

【0272】

5-メトキシ-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン(1.00g、6.8mmol)のt-BuOH(60mL)溶液に、ピリジニウムトリブロミド(6.48g、20.3mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAc(50mL)に溶解した。水(50mL)を加え、有機層を分離した。水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル(1×10mL)で粉碎して、3,3-ジブロモ-5-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-2-オン(1.5g、69%)を褐色固体として得た。この生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。

40

【0273】

3,3-ジブロモ-5-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-2-オン(3.0g、9.3mmol)のAcOH(60mL)溶液に、亜鉛末(6.1g、93.2mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトパ

50

ツドを通して濾過し、EtOAc (2 × 100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc (100 mL) に溶解し、10% ロッセル塩水溶液 (20 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル (2 × 20 mL) で粉碎して、5-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン (0.9 g, 59%) を褐色固体として得た。この粗生成物を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【0274】

MS (ESI + ve) : 165

【0275】

5-メトキシ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン (2.00 g, 12.2 mmol) の DMSO (20 mL) 溶液に、tBuOK (0.54 g, 4.8 mmol) を室温で加え、10分間攪拌した。メチルアクリレート (3.0 mL, 33.1 mmol) をゆっくり加え、反応混合物を45℃で1時間攪拌した。反応混合物を AcOH (3 mL) でクエンチし、氷水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー [順相、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ)、勾配ヘキサン中 EtOAc 1% ~ 5%] によって精製して、トリメチル3',3'',3'''-(5-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1,3,3-トリイル) トリプロピオネート (1.8 g, 35%) を液体として得た。10

【0276】

MS (ESI + ve) : 423

【0277】

トリメチル3',3'',3'''-(5-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1,3,3-トリイル) トリプロピオネート (500 mg, 1.18 mmol) の DMSO (10 mL) 溶液に、tBuOK (500 mg, 4.45 mmol) を室温で加え、反応混合物を75℃まで1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を AcOH (5 mL) でクエンチし、氷水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc で抽出した (3 × 15 mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、メチル5'-メトキシ-2',4-ジオキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-3-カルボキシレート (300 mg, 83%) を淡黄色固体として得た。この粗生成物を、更に精製することなく次の工程に使用した。30

【0278】

MS (ESI + ve) : 305

【0279】

メチル5'-メトキシ-2',4-ジオキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-3-カルボキシレート (800 mg, 2.63 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に、KOH 水溶液 (1 M, 10 mL) を室温で加え、反応混合物を7時間還流させた。揮発物を除去した後、水 (20 mL) を残留物に加え、EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、メチル5'-メトキシ-2',4-ジオキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-3-カルボキシレート (503 mg, 78%) を淡黄色固体として得た。この粗生成物を、更に精製することなく次の工程に使用した。40

【0280】

中間体113のデータを表2に示す。

【0281】

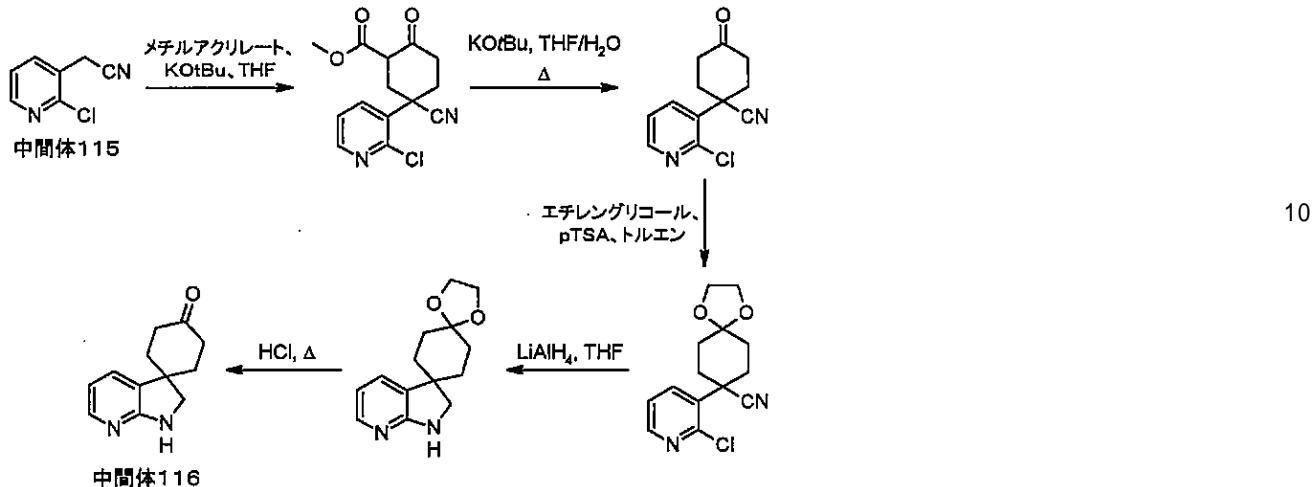
経路18

中間体116、1',2'-ジヒドロ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[50

2 , 3 - b] ピリジン] - 4 - オンの調製によって例示されるスピロオキシンドール調製の典型的手順

[0 2 8 2]

【化 4 5】



〔 0 2 8 3 〕

2 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) アセトニトリル (1 . 0 g、 6 . 6 mmol) 及びメチルアクリレート (1 . 8 mL、 19 . 9 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、 0 °C でカリウム *tert* - ブトキシド (8 . 6 mL、 8 . 6 mmol, THF 中 1 M) を加え、 得られた反応混合物を 25 °C で 3 時間攪拌した。混合物を H₂O (100 mL) と EtOAc (80 mL) とに分配し、水層を EtOAc (2 × 80 mL) で更に抽出し、 合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、メッシュサイズ : 60 ~ 120, DCM 中 MeOH 0 % ~ 0 . 5 %) によって精製して、メチル 5 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - シアノ - 2 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1 . 2 g、 63 %) を黄色液体として得た。

[0 2 8 4]

L C M S (方法 F) : m/z 293 (M + H)⁺ (ES⁺)、1.97分、UV活性。

〔 0 2 8 5 〕

メチル 5 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - シアノ - 2 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (1 . 2 0 g、 4 . 1 m m o l) の T H F (5 m L) 溶液に、 水 (1 0 m L) 中カリウム t e r t - プトキシド (1 . 0 3 g、 9 . 2 m m o l) を加え、 得られた混合物を 8 0 ° で 1 7 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、 残留物を H 2 O (1 2 0 m L) と E t O A c (8 0 m L) とに分配した。水層を E t O A c (2 × 8 0 m L) で抽出し、 合わせた有機層を乾燥させ (N a 2 S O 4) 、 残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、 シリカ、 メッシュサイズ： 6 0 ~ 1 2 0 、 D C M 中 M e O H 1 . 0 % ~ 1 . 5 %) により精製して、 1 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボニトリル (8 0 0 m g、 8 3 %) を黄色固体として得た。

[0 2 8 6]

L C M S (方法 H) : m/z 235 (M + H)⁺ (ES⁺)、7.19分、UV活性。

【 0 2 8 7 】

1 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサン - 1 - カルボニトリル (800 mg, 3.4 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、 p - トルエンスルホン酸 (152 mg, 0.9 mmol) 及びエチレングリコール (500 μ L, 9.0 mmol) を加え、得られた混合物を 100 度 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を H₂O (100 mL) と EtOAc (70 mL) とに分配した。水層を EtOAc (2 × 70 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄), 残留物をカラム

ムクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ: 60~120、DCM中MeOH H 1.0%~1.5%)により精製して、8-(2-クロロピリジン-3-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(900mg、95%)を黄色固体として得た。

【0288】

LCMS(方法F): m/z 279 (M+H)⁺ (ES⁺)、1.99分、UV活性。

【0289】

THF(10mL)中8-(2-クロロピリジン-3-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(1.0g、3.6mmol)に、0でLiA1H4(9.9mL、9.9mmol、THF中1M)を滴下し、得られた混合物を25で3時間攪拌した。反応混合物をH2O(100mL)とEtOAc(70mL)とに分配し、水層をEtOAc(2×70mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na2SO4)、溶媒を減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ: 60~120、DCM中MeOH 2.0%~3.5%)により精製して、1,2-ジヒドロジスロ[ピロロ[2,3-b]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン-4',2''-[1,3]ジオキソラン](700mg、79%)を明黄色固体として得た。

【0290】

LCMS(方法F): m/z 247 (M+H)⁺ (ES⁺)、1.53分、UV活性。

【0291】

(1,2-ジヒドロジスロ[ピロロ[2,3-b]ピリジン-3,1'-シクロヘキサン-4',2''-[1,3]ジオキソラン](700mg、2.8mmol)の6N HCl(10mL)溶液を、50で16時間攪拌した。続いて、溶媒を減圧下で除去し、残留物をH2O(80mL)とEtOAc(50mL)とに分配した。水層をEtOAc(2×50mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na2SO4)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ: 60~120、DCM中MeOH 3.0%~3.5%)によって精製し、1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-オン(500mg、87%)を黄色固体として得た。

【0292】

中間体116のデータを表2に示す。

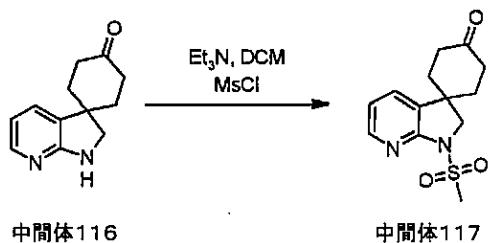
【0293】

経路19

中間体117、1'--(メチルスルホニル)-1',2'-ジヒドロ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-オンの調製によって例示されるスルホンアミド調製の典型的手順

【0294】

【化46】



【0295】

1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-オン(400mg、2.0mmol)及びEt3N(600μL、4.3mmol)のDCM(5mL)溶液に、0でメタンスルホニルクロリド(200μL、2.6mmol)を滴下し、得られた混合物を25で1時間攪拌した。反応混合物をH2O(7

10

20

30

40

50

0 mL) と EtOAc (50 mL) とに分配し、水層を EtOAc (2 × 50 mL) で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、メッシュサイズ: 60 ~ 120、DCM 中 MeOH 0.5% ~ 1.0%) によって精製して、1' - (メチルスルホニル) - 1', 2' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 3' - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン] - 4 - オン (400 mg、72%) を黄色ゴムとして得た。

【 0 2 9 6 】

中間体 1-1-7 のデータを表 2 に示す。

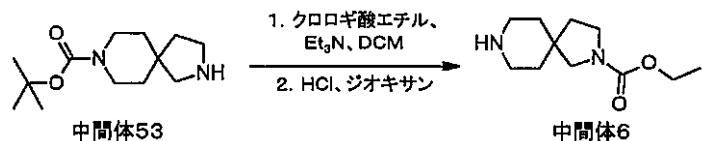
【 0 2 9 7 】

経路 20

中間体6、エチル2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレートの調製によって例示されるエチルカルバメート調製の典型的手順

【 0 2 9 8 】

【化 4 7】



[0 2 9 9]

tert-ブチル $2,8$ -ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート(0.96 g, 4 mmol)のDCM(25 mL)溶液に、室温でEt₃N(2.78 mL, 20 mmol)及びクロロギ酸エチル(0.71 mL, 7 mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。次に、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)を加え、層を分離した。水層をDCM(4 × 25 mL)で抽出し、合わせた有機層をBiotope Phase Separatorカートリッジによって乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物にエーテル(50 mL)及びジオキサン中4 M HCl(5 mL)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をMeOH(8 mL)に溶解し、この溶液に、K₂CO₃(607 mg)を水(2 mL)溶液として加え、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCMに懸濁し、濾過して濾過し、溶媒を減圧下で除去して、エチル $2,8$ -ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート(0.23 g, 27%)を得た。

【 0 3 0 0 】

中間体 6 のデータを表 2 に示す。

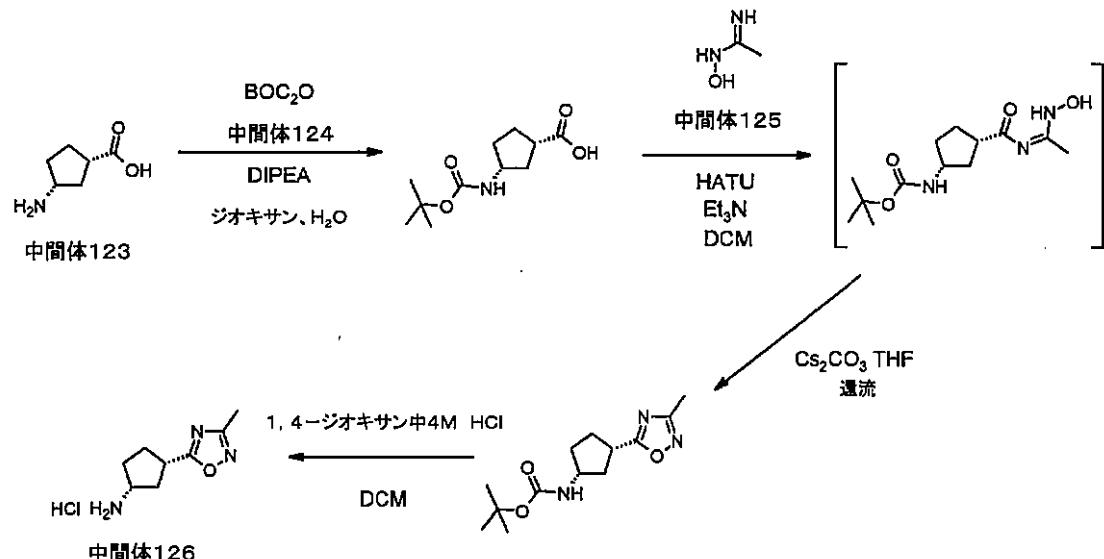
【 0 3 0 1 】

経路 2 1

中間体 126、(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩の調製によって例示される1,2,4-オキサジアゾール調製の典型的手順

【 0 3 0 2 】

【化48】



【0303】

ジ-*tert*-ブチルジカルボネート(1.25 g、5.75 mmol)及びD I P E A (2.61 mL、15.0 mmol)を、(1S,3R)-3-アミノシクロペンタンカルボン酸(0.646 g、5.0 mmol)の1,4-ジオキサン(5 mL)及び水(5 mL)溶液に加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を、1 M HCl水溶液を用いてpH~2まで酸性化し、DCMで抽出した(×4)。合わせた有機抽出物を相分離カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、(1S,3R)-3-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロペンタンカルボン酸(1.13 g、99%)を得た。

【0304】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 1.44(s, 9H)、1.56~2.06(m, 5H)、2.16~2.33(m, 1H)、2.79~2.93(m, 1H)、3.87~4.18(m, 1H)、4.86(br.s., 1H)。1つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

【0305】

トリエチルアミン(2.1 mL、15.0 mmol)及びHATU(2.09 g、5.5 mmol)を、(1S,3R)-3-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロペンタンカルボン酸(1.13 g、5.0 mmol)及びN-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.37 g、5.0 mmol)のDCM(25 mL)溶液に加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、DCMで抽出した(×3)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、粗非環化生成物を得、これをTHF(50 mL)に直ちに溶解して、Cs₂CO₃(3.26 g、10 mmol)で処理し、70°Cで一晩加熱還流した。反応混合物を濃縮してTHFを除去し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAcとに分配した。相を分離し、水相をEtOAcで更に抽出した(×2)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ: 60~120、DCM中MeOH 0%~10%)によって精製して、*tert*-ブチル[(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]カルバメート(1.15 g、87%)を得た。

【0306】

LCMS(方法C) : m/z 168 [M - BOC + H]⁺ (ES⁺)、1.23分、UV活性。

【0307】

10

20

30

40

50

tert-ブチル[(1*R*, 3*S*) - 3 - (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]カルバメート(1.15 g, 4.32 mmol)をDCM(22 mL)に溶解し、1, 4-ジオキサン(5.4 mL, 21.6 mmol)中4.0 M HClで処理した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈して固体を沈殿させ、これを濾過により回収して、(1*R*, 3*S*) - 3 - (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンタノンアミン塩酸塩(0.655 g, 91%)を白色固体として得た。

【0308】

中間体126のデータを表2に示す。

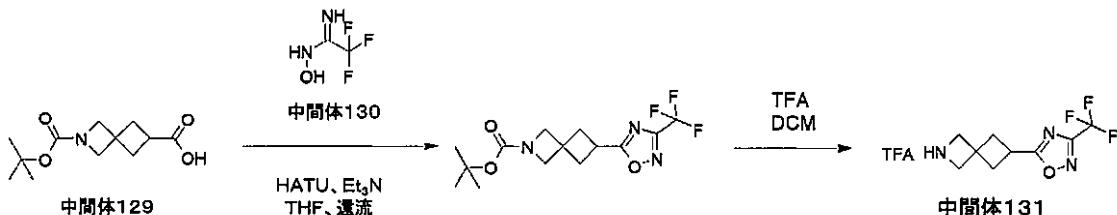
【0309】

経路22

中間体131、6-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタントリフルオロ酢酸塩の調製によって例示される1, 2, 4-オキサジアゾール調製の典型的手順

【0310】

【化49】



【0311】

トリエチルアミン(1.67 mL, 12.0 mmol)及びHATU(1.67 g, 4.4 mmol)を、2-(*tert*-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸(0.965 g, 4.0 mmol)及び2, 2, 2-トリフルオロ-*N*-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.512 g, 4.0 mmol)のTHF(20 mL)溶液に加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌した後、80°で一晩加熱還流した。反応混合物を濃縮してTHFを除去し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液(Na₂CO₃を多少含有)とDCMとに分配した。相を分離し、水相をDCMで更に抽出した(x2)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッッシュサイズ: 60~120, DCM中MeOH 0%~10%)によって精製して、不純物を含む*tert*-ブチル6-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(2.05 g, >100%)を得た。

【0312】

LCMS(方法C): m/z 278 [M-⁺Bu+H]⁺(ES⁺)、1.59分、UV活性。

【0313】

tert-ブチル6-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(2.05 gの粗物、想定4.0 mmol)をDCM(20 mL)に溶解し、TFA(5 mL)で処理した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物をDCMに再溶解し、濃縮して、6-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタントリフルオロ酢酸塩(>100%)を得た。

【0314】

中間体131のデータを表2に示す。

【0315】

経路23

10

20

30

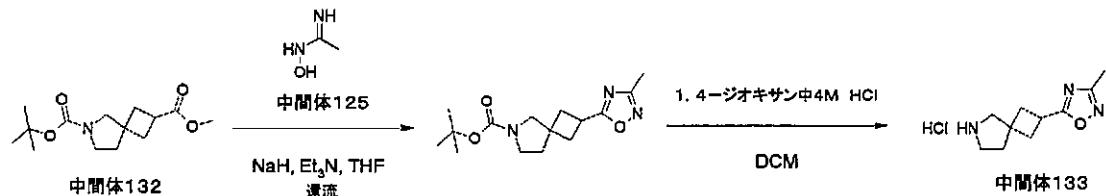
40

50

中間体 133、2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩の調製によって例示される1,2,4-オキサジアゾール調製の典型的手順

【0316】

【化50】



10

【0317】

鉱油中60%水素化ナトリウム懸濁液(160mg、4.0mmol)を、6-tert-ブチル2-メチル6-アザスピロ[3.4]オクタン-2,6-ジカルボキシレート(0.539g、2.0mmol)、N-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.148g、2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.60mL、4.0mmol)のTHF(20mL)溶液に加えた。反応混合物を80℃で一晩還流させながら加熱した後に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した(×3)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ:60~120、DCM中MeOH 0%~10%)によって精製して、tert-ブチル2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(0.384g、65%)を得た。

20

【0318】

LCMS(方法C): m/z 238 [M-tBu+H]⁺(ES⁺)、1.43分、UV活性。

【0319】

tert-ブチル2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(0.384g、1.3mmol)をDCM(13mL)に溶解し、1,4-ジオキサン(1.7mL、6.5mmol)中4.0M HClで処理した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮して、2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3.4]オクタン塩酸塩(0.282g、94%)を得た。

30

【0320】

中間体133のデータを表2に示す。

【0321】

経路24

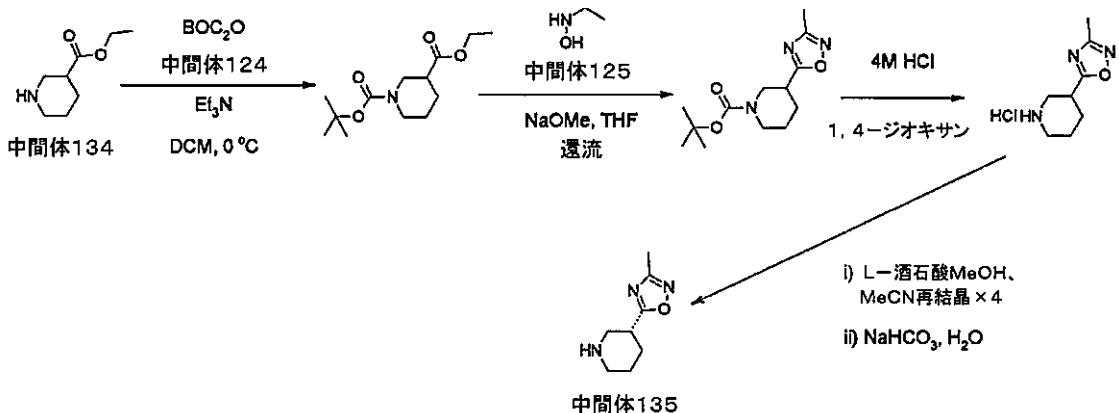
中間体135、(3R)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジンの調製によって例示される1,2,4-オキサジアゾール調製の典型的手順

【0322】

40

50

【化51】



【0323】

トリエチルアミン（36 mL、254 mmol）及びジ-tert-ブチルジカーボネート（41.6 mL、191 mmol）を、エチルピペリジン-3-カルボキシレート（20.0 g、127 mmol）のDCM（150 mL）溶液に加え、0℃に予冷却した。得られた反応混合物を0℃で2時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残留物をH₂O（400 mL）とEtOAc（250 mL）とに分配し、層を分離した。水層をEtOAc（2×250 mL）で更に抽出し、合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、溶媒を減圧下で除去して、1-tert-ブチル3-エチルピペリジン-1,3-ジカルボキシレート（32.0 g、98%）を液体として得た。

20

【0324】

LCMS（方法I）：m/z 258 (M+H)⁺ (ES⁺)、4.93分、UV活性。

【0325】

1-tert-ブチル3-エチルピペリジン-1,3-ジカルボキシレート（30.0 g、117.0 mmol）をTHF（200 mL）に溶解し、N-ヒドロキシエタンイミドアミド（10.36 g、140 mmol）で処理した。反応混合物を25℃で10分間攪拌した後、ナトリウムメトキシド（12.6 g、233 mmol）をゆっくり加えた。得られた反応混合物を65℃で6時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をH₂O（400 mL）とEtOAc（300 mL）とに分配した。層を分離し、水層をEtOAc（2×300 mL）で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー（順相、中性活性アルミナ、ヘキサン中EtOAc 10%～15%）によって精製して、tert-ブチル3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（15.80 g、51%）を得た。

30

【0326】

LCMS（方法F）：m/z 268 (M+H)⁺ (ES⁺)、2.12分、UV活性。

【0327】

tert-ブチル3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（15.5 g、58.0 mmol）を1,4-ジオキサン（40 mL）に溶解し、0℃に冷却した。1,4-ジオキサン（50 mL）中4.0 M HClを滴下し、得られた反応混合物を25℃で8時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル（3×20 mL）で粉碎することによって精製し、3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン塩酸塩（9.10 g、77%）を固体として得た。

40

【0328】

LCMS（方法I）：m/z 168 (M+H)⁺ (ES⁺)、2.61分、UV活性。

【0329】

3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン塩酸塩（5.

50

0 g、29.9 mmol)をアセトニトリル(250 mL)とMeOH(100 mL)の混合物に溶解した。L-酒石酸(4.49 g、29.9 mmol)を加え、混合物を還流下で15分間加熱した後、室温に冷却した。アセトニトリル(250 mL)を加え、混合物を25℃で16時間攪拌した。沈殿したアミン塩を濾過により除去し、MeOH(50 mL)のアセトニトリル(125 mL)溶液で洗浄し、乾燥させた。固体を、MeOH(50 mL)のアセトニトリル125 mL溶液から4回再結晶化し、濾過により単離し、乾燥させて、(3R)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジンL-酒石酸塩を得た。塩を飽和NaHCO₃水溶液に溶解し、DCM中10%MeOH溶液で抽出した(x3)。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去して、(3R)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン(980 mg、20%)を液体として得た。

【0330】

中間体135のデータを表2に示す。

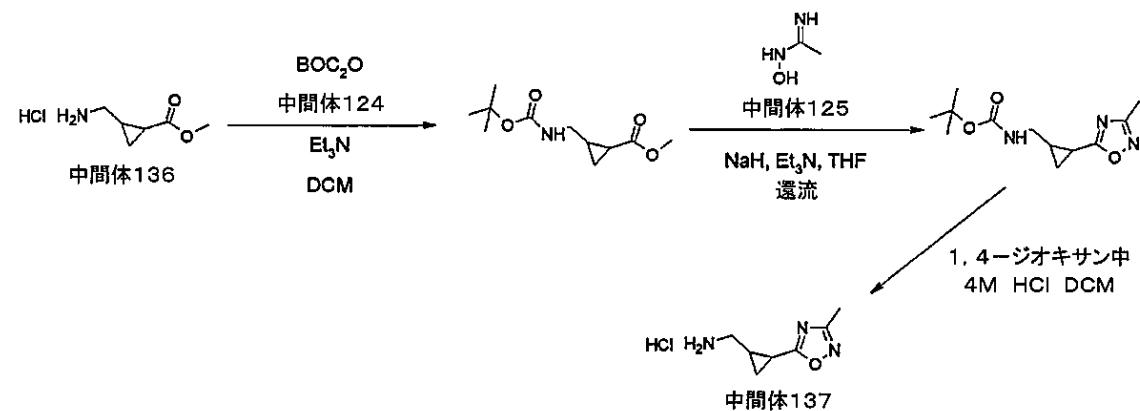
【0331】

経路25

中間体137、1-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メタンアミン塩酸塩の調製によって例示される1,2,4-オキサジアゾール調製の典型的手順

【0332】

【化52】



10

20

30

【0333】

トリエチルアミン(1.7 mL、12.0 mmol)及びジ-tert-ブチルジカーボネート(0.917 g、4.2 mmol)を、メチル2-(アミノメチル)シクロプロパンカルボキシレート塩酸塩(0.497 g、3.0 mmol)のDCM(30 mL)溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した(x3)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮して、メチル2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}シクロプロパンカルボキシレート(0.795 g、>100%)を得た。

40

【0334】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 0.80~0.89(m, 1H)、1.16~1.24(m, 1H)、1.45(s, 9H)、1.51~1.65(m, 2H)、2.96~3.09(m, 1H)、3.11~3.23(m, 1H)、3.68(s, 3H)、4.64(br.s., 1H)。

【0335】

2-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}シクロプロパンカルボキシレート(0.688 g、3.0 mmol)、N-ヒドロキシエタンイミドアミド(0.222 g、3.0 mmol)及びトリエチルアミン(0.90 mL、6.0 mmol)をTHF(30 mL)に溶解し、鉱油中60%水素化ナトリウム懸濁液(0.24 g、6.0

50

mmol)で処理した。得られた混合物を還流下で一晩加熱した後に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した(×3)。合わせた有機相を相分離カートリッジに通し、濃縮した。粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ:60~120、DCM中MeOH 0%~10%)によって精製して、tert-ブチル{[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メチル}カルバメート(0.378g、50%)を得た。

【0336】

LCMS(方法C): m/z 198 [M-tert-Bu+H]⁺(ES⁺)、1.19分、UV活性。

【0337】

tert-ブチル{[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メチル}カルバメート(0.378g、1.5mmol)をDCM(15mL)に溶解し、1,4-ジオキサン(1.9mL、7.5mmol)中4.0M HClで処理した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、1,4-ジオキサン(0.95mL、3.8mmol)中4.0M HClを更に加え、混合物を更に一晩攪拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、残留物をジエチルエーテルで粉碎して固体を得て、これを濾過により除去して、1-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メタンアミン塩酸塩(0.134g、47%)を得た。

【0338】

中間体137のデータを表2に示す。

【0339】

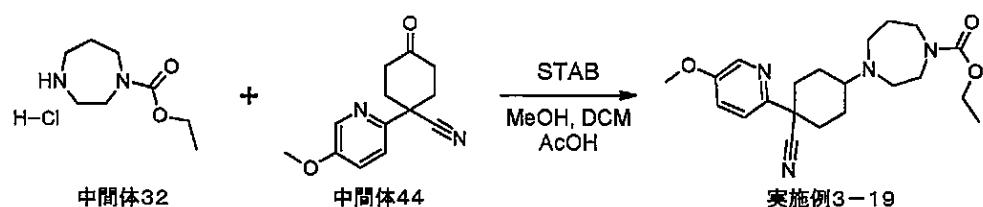
一般的合成手順:

経路a

実施例3-19、エチル4-[4-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの調製によって例示される中間体32及び中間体44を介するシクロヘキサン調製の典型的手順

【0340】

【化53】



【0341】

1-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル(0.20g、0.87mmol)及びエチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート塩酸塩(0.18g、1.01mmol)をDCM(20mL)及びMeOH(2mL)に溶解し、酢酸(5滴)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した後、0℃に冷却した。STAB(0.73g、3.47mmol)を少しづつ加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。NaHCO₃(飽和水溶液、40mL)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した後、DCM(4×40mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させた(MgSO₄)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(順相、[Biotage SNAPカートリッジKP-sil 25g、40~63μm、60℃、25mL/分、勾配DCM中0%~10% MeOH])により精製した。残留物を分取HPLC[逆相HPLC(X-Bridge、250×19mm、5μm、19mL/分、勾配35%(25分間)MeCN中0.1% NH₃/水)]により更に精製して、エチル4-[4-(5-メトキシピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例3-19異性体1)(0.05g、14.9%)を得た。

10

20

30

40

50

を淡黄色ゴムとして、及びエチル 4 - [4 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (実施例 3 - 19 異性体 2) (0 . 0 3 g 、 8 . 9 %) を淡黄色ゴムとして得た。

【 0 3 4 2 】

実施例 3 - 19 異性体 2 のデータを表 3 に示す。

【 0 3 4 3 】

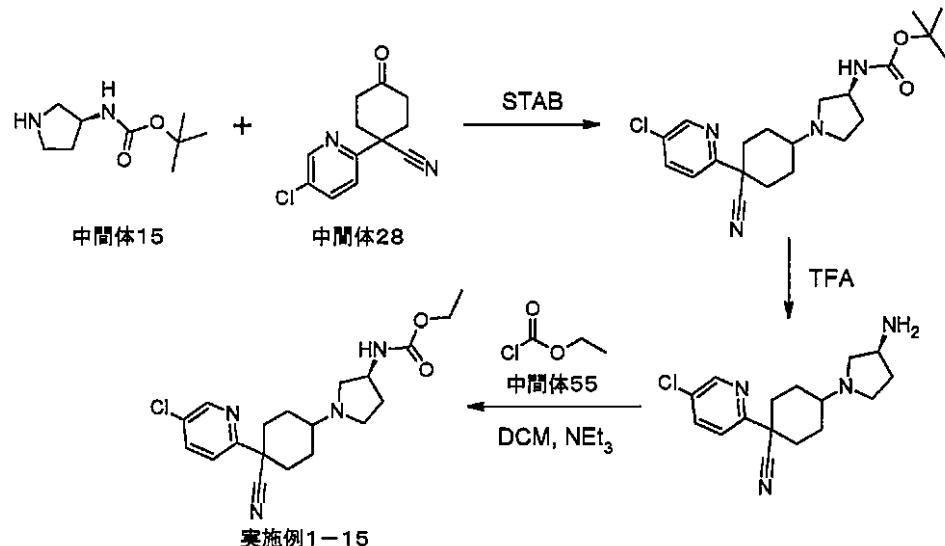
経路 b

実施例 1 - 15 、エチル { (3 S) - 1 - [トランス - 4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメートの調製によって例示される中間体 15 及び中間体 28 を介する置換シクロヘキシル誘導体調製の典型的手順

10

【 0 3 4 4 】

【 化 5 4 】



20

【 0 3 4 5 】

t *e* *r* *t* - プチル (3 S) - ピロリジン - 3 - イルカルバメート (0 . 7 5 m L 、 2 . 0 mmol) 及び 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソシクロヘキサンカルボニトリル (0 . 8 3 m L 、 2 . 2 mmol) を D C M (7 . 5 m L) に溶解し、酢酸 (5 ~ 1 0 滴) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、 0 °C に冷却した。 S T A B (0 . 6 4 g 、 3 . 0 mmol) を少しづつ加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。 N a H C O 3 (飽和水溶液、 3 0 m L) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、 D C M (4 × 3 0 m L) で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた (M g S O 4) 。溶媒を減圧下で除去して、 *t* *e* *r* *t* - プチル { (3 S) - 1 - [4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シアノシクロヘキシル] ピロリジン - 3 - イル } カルバメートの粗混合物を得て、これを更なる精製なしに直接使用した。残留物を D C M (1 0 m L) に溶解し、 0 °C に冷却し、トリフルオロ酢酸 (4 m L) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をトルエン (2 0 m L) に溶解させた後、減圧下で濃縮し (3 回) 、 4 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボニトリルジアステレオマーの混合物のトリフルオロ酢酸塩を得て、これを更なる精製なしに直接使用した。残留物の一部 (想定 0 . 7 5 m mol) を D C M (8 m L) に溶解し、 N E t 3 (0 . 5 2 m L 、 3 . 7 5 mmol) を加え、反応混合物を 0 °C に冷却し、クロロギ酸エチル (0 . 1 1 m L 、 1 . 1 3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで D C M (3 0 m L) と飽和 N a H C O 3 水溶液 (2 0 m L) とに分配し、水層を D C M (3 × 3 0 m L) で抽出し、有機層を合わせてブライン (2 5 m L) で洗浄し、乾燥させた (M g S O 4) 。残留物をカラムク

30

40

50

ロマトグラフィー(順相、[Biotope SNAPカートリッジKP-sil 50 g、40~63 μm、60、40 mL/分、勾配DCM中MeOH 0%~10%])により精製して、エチル{(3S)-1-[トランス-4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシリ]ピロリジン-3-イル}カルバメートを得、これを分取HPLC[(逆相、X-Bridge-C18、250×19×5 μm、流速：19 mL/分、勾配50%~100%(16分間)の後、50%(2分間)MeCN中0.1%NH3/水、波長202 nm]によって更に生成し、エチル{(3S)-1-[シス-4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシリ]ピロリジン-3-イル}カルバメート(実施例1-15異性体1)(104 mg、36.7%)を無色固体として、及びエチル{(3S)-1-[トランス-4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシリ]ピロリジン-3-イル}カルバメート(実施例1-15異性体2)(37 mg、13.0%)を無色ゴムとして得た。

【0346】

実施例1-15異性体1及び異性体2のデータを以下の表3に示す。

【0347】

異性体1の絶対立体化学的特徴は、小分子X線結晶解析によって決定された。異性体は、分取TLCによって分離することもできる。

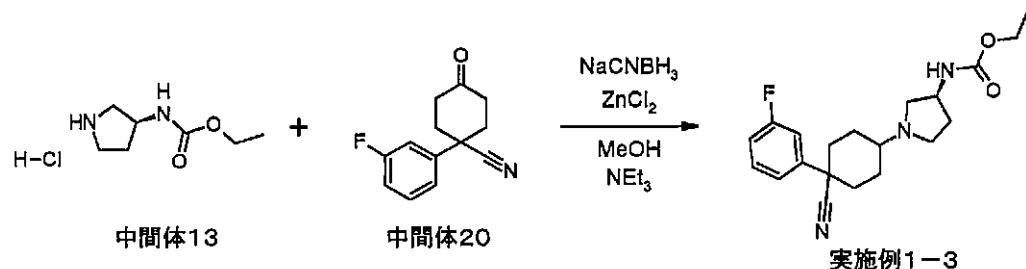
【0348】

経路c

実施例1-3、エチル{(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシリ]ピロリジン-3-イル}カルバメートの調製によって例示される中間体13及び中間体20を介する置換シクロヘキシリ誘導体調製の典型的手順

【0349】

【化55】



【0350】

1-1-(3-フルオロフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル(200 mg、0.92 mmol)及びエチル(3S)-ピロリジン-3-イルカルバメート塩酸塩(160 mg、1.01 mmol)をMeOH(6.5 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.64 mL、4.60 mmol)をN₂下で室温にて加えた。ZnCl₂(6.2 mg、0.046 mmol)を加え、反応混合物を55℃で1時間加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(289 mg、4.60 mmol)を3回に分けて加えた。次いで、反応混合物を室温まで加温し、室温で14時間攪拌した。反応混合物をH₂O(100 mL)とEtOAc(100 mL)とに分配し、水層をEtOAc(2×100 mL)で更に抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取TLCにより精製して、(エチル{(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシリ]ピロリジン-3-イル}カルバメート(実施例1-3異性体1)(95 mg、28.8%)を無色ゴムとして、及びエチル{(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシリ]ピロリジン-3-イル}カルバメート(実施例1-3異性体2)(55 mg、16.6%)を無色ゴムとして得た。

【0351】

10

20

30

40

50

実施例 1 - 3 異性体 2 のデータを表 3 に示す。

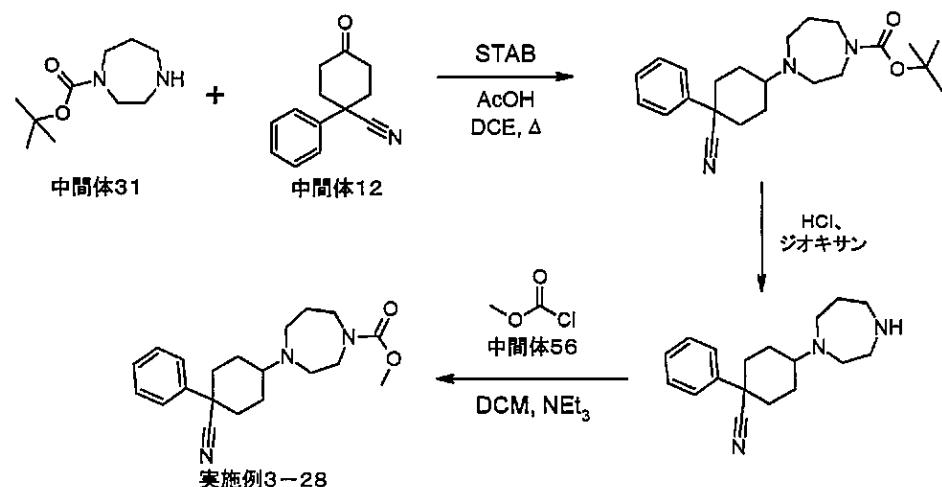
【0352】

経路 d

実施例 3 - 28、メチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシリル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレートの調製によって例示される中間体 31 及び中間体 12 を介するシクロヘキサン調製の典型的手順

【0353】

【化 56】



【0354】

4 - オキソ - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル (10.0 g、50.2 mmol) 、*tert* - ブチル 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (12.0 g、60.3 mmol) 、及び AcOH (3.44 mL、60.2 mmol) を DCE (100 mL) に溶解し、80 °C で 2 時間加熱した。STAB (16.0 g、75.4 mmol) を少しづつ加え、反応混合物を 16 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O (100 mL) と DCM (100 mL) とに分配した。水層を DCM (2 × 50 mL) で更に抽出し、有機抽出物を合わせ、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去して、*tert* - ブチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシリル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (5.50 g、28.6%) を黄色ゴムとして得た。

【0355】

質量 : (ESI + ve) : 384 (M + H)⁺

【0356】

tert - ブチル 4 - (4 - シアノ - 4 - フェニルシクロヘキシリル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (5.50 g、14.3 mmol) を 1 , 4 - ジオキサン (50 mL) に溶解し、1 , 4 - ジオキサン中 HCl (50 mL、1.0 M) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル (2 × 10 mL) で粉碎することによって精製して、4 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル塩酸塩 (1.18 g、25.7%) を白色固体として得た。

【0357】

質量 : (ESI + ve) : 284 (M + H)⁺

【0358】

4 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 1 - フェニルシクロヘキサンカルボニトリル塩酸塩 (0.50 g、1.56 mmol) 及び NEt₃ (0.3 mL、2.12 mmol) を DCM (5.0 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。メチルクロロホルム (0.17 g、2.12 mmol) の DCM (5.0 mL) 溶液を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (順相、シリカ、60

10

20

30

40

50

~120メッシュ、勾配DCM中MeOH(0%~5%)により精製し、メチル4-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシリル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例3-28)(0.035g、6.6%)を淡黄色ゴムとして得た。

【0359】

実施例3-28のデータを以下の表3に示す。

【0360】

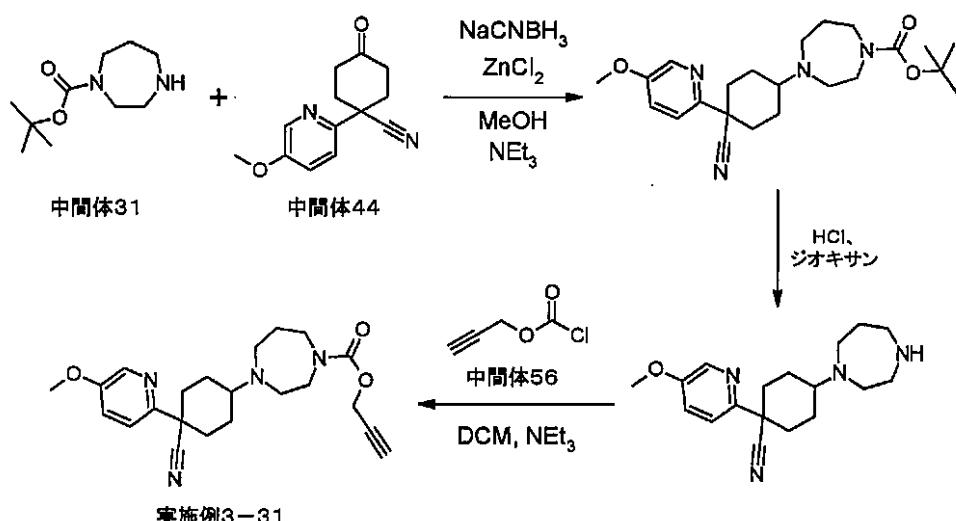
経路e

実施例3-31、プロパ-2-イン-1-イル4-[4-シアノ-4-(5-メトキスピリジン-2-イル)シクロヘキシリル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの調製によって例示される中間体31及び中間体44を介するシクロヘキサン調製の典型的手順

10

【0361】

【化57】



実施例3-31

20

【0362】

1-(5-メトキスピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル(632mg、2.75mmol)、tert-ブチル*1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(500mg、2.50mmol)、ZnCl₂(102mg、0.750mmol)及びNEt₃(1.8mL、12.5mmol)をMeOH(15mL)に溶解し、50℃で1時間攪拌した。NaBH₃CN(630mg、4.50mmol)を0℃で少しづつ加え、反応混合物を50℃で7時間攪拌した。反応混合物をH₂O(80mL)とEtOAc(50mL)とに分配し、水層をEtOAc(2×50mL)で更に抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去して、tert-ブチル4-[4-シアノ-4-(5-メトキスピリジン-2-イル)シクロヘキシリル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(800mg、77.3%)を淡黄色固体として得た。

30

【0363】

LCMS(方法C): m/z 415(M+H)⁺(ES⁺)、2.59分。

40

【0364】

tert-ブチル4-[4-シアノ-4-(5-メトキスピリジン-2-イル)シクロヘキシリル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(800mg、1.93mmol)を1,4-ジオキサン(5.0mL)に溶解し、1,4-ジオキサン中HCl(15mL、1.0M)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル(3×10mL)で粉碎することによって精製して、4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1-(5-メトキスピリジン-2-イル)シクロヘキサン-カルボニトリル(660mg、97.6%)を白色固体として得た。

50

【0365】

L C M S (方法C) : m/z 315 (M+H)⁺ (ES⁺)、1.98分。

【0366】

4-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-1-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリル(300mg、0.86mmol)、プロパ-2-イン-1-オール(0.1mL、1.55mmol)及びN-Et₃(0.5mL、3.43mmol)をトルエン(5mL)に溶解し、0で1時間攪拌した。トリホスゲン(306mg、1.03mmol)を少しずつ加え、反応混合物を25で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をH₂O(50mL)とEtOAc(30mL)とに分配した。水層をEtOAc(2×30mL)で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、粗反応混合物を分取HPLC[逆相HPLC(X-Bridg¹⁰e、250×19mm、5μm、19mL/分、勾配35%(25分間)MeCN中0.1%NH₃/水]により精製し、プロパ-2-イン-1-イル4-[4-シアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシリル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例3-31異性体1)(9mg、2.6%)を黄色ゴムとして、及びプロパ-2-イン-1-イル4-[4-シアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシリル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例3-31異性体2)(10mg、3.0%)を黄色ゴムとして得た。

【0367】

実施例3-31異性体1のデータを以下の表3に示す。

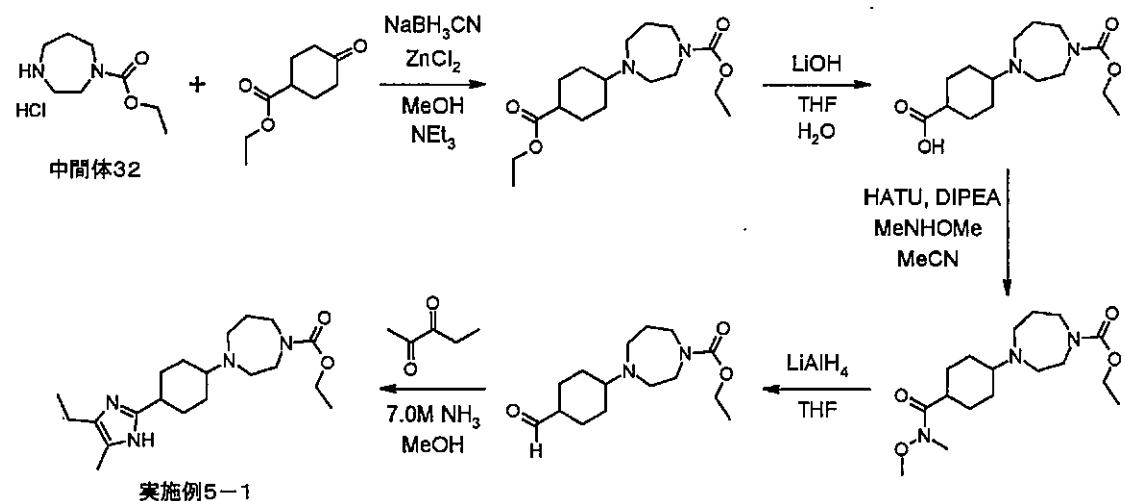
【0368】

経路f

実施例5-1、エチル4-[4-(4-エチル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)シクロヘキシリル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの調製によって例示される中間体32を介するイミダゾール調製の典型的手順

【0369】

【化58】



【0370】

エチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート塩酸塩(2.0g、9.66mmol)、エチル4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(1.80g、10.6mmol)、ZnCl₂(394mg、2.90mmol)、及びN-Et₃(6.9mL、48.3mmol)をMeOH(20mL)に溶解し、50で1時間攪拌した。反応混合物を0に冷却し、NaBH₃CN(2.43g、38.6mmol)を少しずつ加えた。反応混合物を50で7時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物をH₂O(100mL)とEtOAc(50mL)とに分配した。水層をEtOAc(2×50mL)で抽出し、有機層を合わせ、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ: 60~120、DCM中M⁴⁰

10

20

30

40

50

eOH 0% ~ 1.5%) によって精製し、エチル4-[4-(エトキシカルボニル)-シクロヘキシリ]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(1.80g、58.0%)を淡黄色ゴムとして得た。

【0371】

LCMS(方法C): m/z 327(M+H)⁺(ES⁺)、2.66分。

【0372】

エチル4-[4-(エトキシカルボニル)シクロヘキシリ]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(1.0g、3.07mmol)、LiOH(211mg、9.20mmol)及びH₂O(10mL)をTHF(10mL)に溶解した。反応混合物を80で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル(3×10mL)で粉碎することにより精製して、4-[4-(エトキシカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]シクロヘキサンカルボン酸リチウム塩(750mg、82.0%)を白色固体として得た。
10

【0373】

LCMS(方法C): m/z 299(M+H)⁺(ES⁺)、1.90分。

【0374】

4-[4-(エトキシカルボニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]シクロヘキサンカルボン酸リチウム塩(400mg、1.34mmol)、HATU(611mg、1.61mmol)、DIPPEA(0.7mL、4.02mmol)及び，O-ジメチルヒドロキシリアルアミン塩酸塩(156mg、1.61mmol)をアセトニトリル(10.0mL)に溶解した。反応混合物を25で4時間攪拌し、減圧下で溶媒を除去し、残留物をH₂O(50mL)とEtOAc(30mL)とに分配し、水層をEtOAcで抽出し(2×30mL)、有機層を合わせ、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(順相、シリカ、メッシュサイズ: 60~120、DCM中メタノール0%~1.5%)により精製して、エチル4-{4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]シクロヘキシリ}-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(300mg、66.0%)を黄色ゴムとして得た。
20

【0375】

LCMS(方法C): m/z 342(M+H)⁺(ES⁺)、2.31分。

【0376】

エチル4-{4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]シクロヘキシリ}-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(200mg、0.590mmol)をTHF(5mL)に溶解し、15分間0に冷却し、LiAlH₄(1.2mL、1.2mmol、THF中1.0M溶液)をゆっくりと加え、反応混合物を10で1時間攪拌した。次いで、反応物を飽和Na₂SO₄水溶液(15mL)でクエンチし、H₂O(30mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出して、有機層を合わせ、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、エチル4-(4-ホルミルシクロヘキシリ)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(110mg、66.0%)を淡黄色ゴムとして得た。
30

【0377】

LCMS(方法C): m/z 283(M+H)⁺(ES⁺)、2.24分。

【0378】

エチル4-(4-ホルミルシクロヘキシリ)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(100mg、0.354mmol)及びペンタン-2,3-ジオン(42mg、0.425mmol)をMeOH(2mL)に溶解し、7Mメタノールアンモニア(10mL)を加えた。反応混合物を窒素で脱気し、50で1時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC[逆相HPLC(UPLC BEH-C18、50×2.1mm、1.7μm、0.4mL/分、勾配10%~90%(3分間)、100%(1分)、その後10%(1分間)、MeCN中0.1%NH₃/水]により精製し、エチル4-[4-(4-エチル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)シクロヘキシリ]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例5-1異性体1)(8mg、6.2
40

50

50

50

50

%) を無色ゴムとして、エチル 4 - [4 - (4 - エチル - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) シクロヘキシリ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (実施例 5 - 1 異性体 2) (10 mg 、 8 . 0 %) を無色ゴムとして得た。

【 0379 】

実施例 5 - 1 異性体 2 のデータを以下の表 3 に示す。

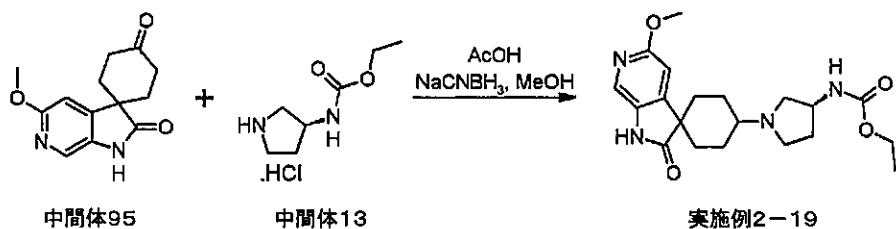
【 0380 】

経路 g

実施例 2 - 19 、エチル [(3 S) - 1 - (5 ' - メトキシ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート異性体 2 によって例示されるシアノ水素化ホウ素ナト 10 リウム媒介性還元型アミノ化によるピロリジン調製の典型的手順

【 0381 】

【 化 59 】



20

【 0382 】

5 ' - メトキスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン] - 2 ' , 4 (1 ' H) - ジオン (343 mg 、 1 . 4 mmol) 及びエチル (S) - ピロリジン - 3 - イル - カルバメート塩酸塩 (270 mg 、 1 . 4 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液に、触媒酢酸を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。 0 に冷却した後、 NaCNBH₃ (262 mg 、 4 . 2 mmol) を少しづつ加え、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去してから、水 (20 mL) 及び DCM (3 × 30 mL) を加え、層を分離した。 合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、減圧下で濃縮した。 残留物を分取 HPLC (逆相、 X BRIDGE SHIELD、 19 × 250 mm 、 5 μ 30 、勾配 0 . 1 % NH₄OH 含有水中 MeCN 10 % ~ 95 % 、 210 nm) で精製して、 エチル [(3 S) - 1 - (5 ' - メトキシ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート (実施例 2 - 19 異性体 1) (77 mg 、 14 %) を白色固体として、 及びエチル [(3 S) - 1 - (5 ' - メトキシ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 ' - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン] - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イル] カルバメート (実施例 2 - 19 異性体 2) (38 mg 、 7 %) を白色固体として 得た。

【 0383 】

実施例 2 - 19 異性体 1 のデータを以下の表 3 に示す。

40

【 0384 】

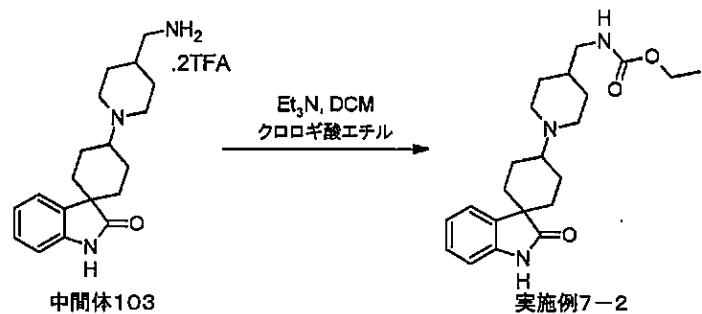
経路 h

実施例 7 - 2 、エチル { [1 - (2 ' - オキソ - 1 ' , 2 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 - インドール] - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } カルバメートの 調製によって例示されるエチルカルバメート調製の典型的手順

【 0385 】

50

【化 6 0】



10

【0386】

4 - (4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル) スピロ [シクロヘキサン - 1 , 3' - インドリン] - 2' - オンジ - TFA 塩 (200 mg、0 . 37 mmol) 、Et₃N (207 mg、2 . 05 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、0 °C でクロロギ酸エチル (103 mg、0 . 95 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を冷H₂O (25 mL) と EtOAc (3 × 15 mL) とに分配し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗化合物を分取HPLC (X-bride - C18、150 × 30 mm、19 mL / 分、勾配38% ~ 62% (13分間) の後 100% (2分)、MeCN 中 0 . 1% NH₃ / 水) により精製して、エチル ((1 - (2' - オキソスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 - インドリン] - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) カルバメート (実施例7-2異性体1) (21 mg、15%) を無色ゴムとして、及びエチル ((1 - (2' - オキソスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 - インドリン] - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) カルバメート (実施例7-2異性体2) (4 mg、3%) を無色ゴムとして得た。

20

【0387】

実施例7-2異性体1及び異性体2のデータを以下の表3に示す。

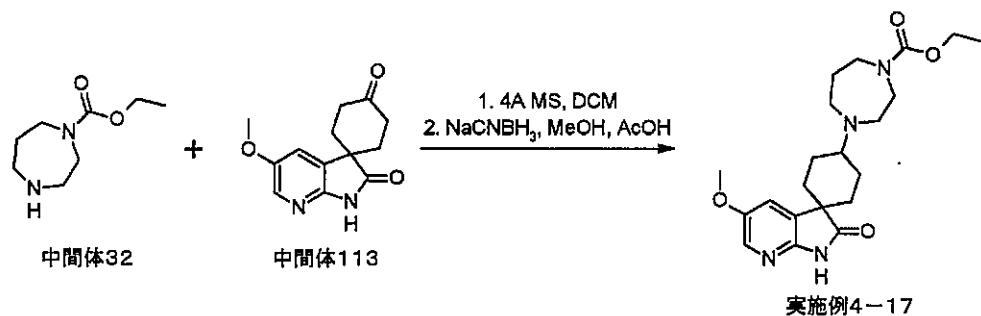
【0388】

経路 i

実施例4-17、エチル4 - (5' - メトキシ - 2' - オキソ - 1' , 2' - ジヒドロスピロ - 30 [シクロヘキサン - 1 , 3' - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン] - 4 - イル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレートの調製によって例示される1 , 4 - ジアゼパン調製の典型的手順

【0389】

【化61】



40

【0390】

5' - メトキスピロ [シクロヘキサン - 1 , 3 - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン] - 2' , 4 (1' H) - ジオン (230 mg、0 . 93 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、エチル1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート (160 mg、0 . 93 mmol) 及び活性化4Aモレキュラーシーブを加え、室温で16時間攪拌した。in vacuo で

50

濃縮後、残留物をメタノール(10mL)に溶解し、0℃に冷却した。反応混合物NaBH₃(175mg、2.78mmol)及び酢酸(触媒)を加え、室温で16時間攪拌した。揮発物を除去した後、水(20mL)を反応混合物に加え、DCM(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライントで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC(逆相、X BRIDGE C-18、19×250mm、5μ、勾配0.1%NH₄OH含有H₂O中MeCN 20%~95%、210nm)によって精製して、エチル4-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ-[シクロヘキサン-1,3'-ピロ口[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例4-17異性体1)(19mg、5%)及びエチル4-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ-[シクロヘキサン-1,3'-ピロ口[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(実施例4-17異性体2)(38mg、10%)を両方とも白色固体として得た。

【0391】

実施例4-17異性体1及び異性体2のデータを以下の表3に示す。

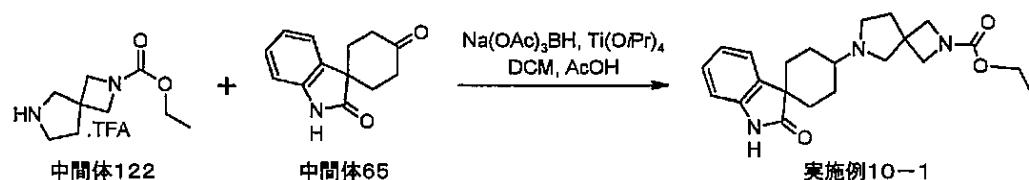
【0392】

経路j

実施例10-1、エチル6-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ-[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレートの調製によって例示されるトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及びイソプロポキシド還元型アミノ化によるオキシインドールの調製 20

【0393】

【化62】



【0394】

30

MeOH中エチル2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩(推定0.52mmol)に、K₂CO₃(0.52mmol)をH₂O(0.5mL)溶液として加えた。溶媒を減圧下で除去し、トルエン(3×5mL)と共に沸させた。残留物をDCM(10mL)で希釈し、混合物を4H-スピロ-[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2',4(1'H)-ジオン(112mg、0.52mmol)及びTi(O*i*Pr)₄(148mg、0.52mmol)で処理した。混合物を室温で2時間攪拌した後、STAB(220mg、1.04mmol)及び水酢酸(7滴)を加え、室温で更に16時間攪拌した。混合物に飽和NaHCO₃水溶液(10mL)を加え、層を分離した。水層を更にDCMで洗浄し、有機層を合わせ、ブライントで洗浄し、Biotope Phase Separatorカートリッジを通して乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗残留物を10gのSNAPカートリッジを用いて精製し、DCM中MeOH 0~7%で溶出させて、エチル6-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ-[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート(実施例10-1)(10mg、5%)を得た。 40

【0395】

実施例10-1の異性体混合物のデータを以下の表3に示す。

【0396】

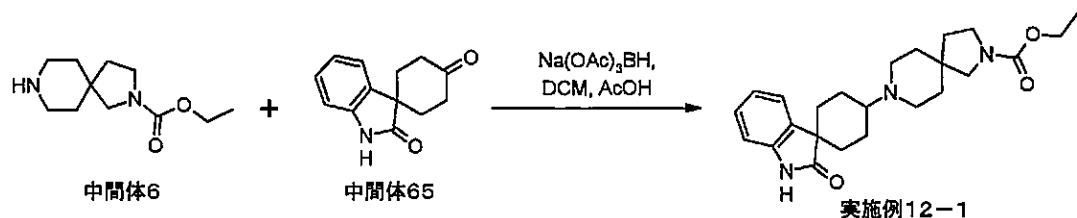
経路k

実施例12-1、エチル8-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ-[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カ 50

ルボキシレートの調製によって例示されるトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムによる還元型アミノ化を介するオキシインドールの調製手順

【0397】

【化63】



10

【0398】

エチル2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート(203mg、0.94mmol)及び4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3-インドール]-2'(41'H)-ジオン(200mg、0.94mmol)のDCM(5mL)溶液に、AcOH(5滴)を加え、混合物を4時間攪拌した。次いで、STAB(797mg、3.76mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物にNaOH(20mL)を加え、水層をDCMで抽出した(4×25mL)。合わせた有機層を乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残留物を25gのSNAPクロマトグラフィーカートリッジに乗せ、DCM中MeOH 0~10%で溶出して、エチル8-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート(実施例12-1異性体1)(3mg、1%)及びエチル8-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート(実施例12-1異性体2)(18mg、5%)を得た。

【0399】

実施例12-1異性体1及び異性体2のデータを以下の表3に示す。

【0400】

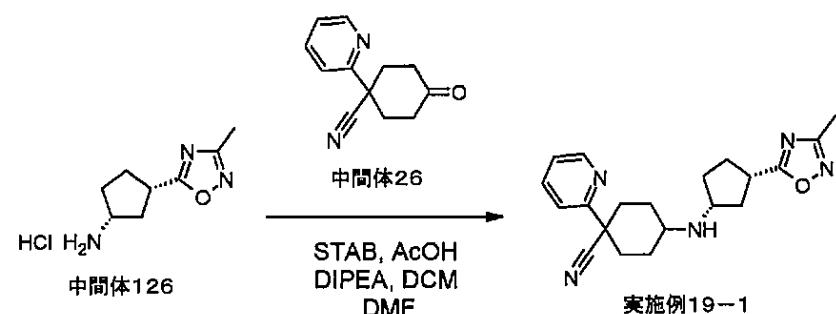
経路1

実施例19-1、4-{[(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]アミノ}-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリルの調製によって例示されるDMF中トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムによる還元型アミノ化を介するアミンの調製手順

30

【0401】

【化64】



40

【0402】

(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンタンアミン塩酸塩(41mg、0.20mmol)及び4-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリル(40mg、0.20mmol)をDMF(0.66mL)に溶解し、DIPEA(0.04mL、0.24mmol)、AcOH(0.08mL、1.4mmol)及びSTAB(85mg、0.40mmol)で処理し

50

た。得られた混合物を窒素雰囲気下で一晩攪拌した。水(10mL)を加え、混合物を濃縮した。残留物を、飽和NaHCO₃水溶液(Na₂CO₃を多少含有)とDCMとに分配した。相を分離し、水相をDCMで更に抽出した(×2)。合わせた有機相を相分離法-トリッジに通し、濃縮して、4-[[(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]アミノ]-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリルをジアステレオマーの混合物として得た(73mg、>100%)。異性体を分取HPLC(方法A、30~60%勾配)を用いて分離し、4-[[(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]アミノ]-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリル(実施例19-1異性体1)(39mg、55%)及び4-[[(1R,3S)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]アミノ]-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリル(実施例19-1異性体2)(18mg、25%)を得た。
10

【0403】

実施例19-1異性体2のデータを以下の表3に示す。

20

30

40

50

【表2 - 1】

表2 中間体

中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ
1	tert-ブチルメチル(ピペリジン-4-イル)カルバメート	-	-	CAS:108612-54-0 市販品、 市販品、
2	tert-ブチル(ピペリジン-4-イルメチル)カルバメート	-	-	CAS:135632-53-0 市販品、 市販品、
3	エチル1, 5-ジアクタン-1-カルボキシレートトリフルオロアセテート塩	1	55及び59	LCMS(方法A):m/z 187(M+H) ⁺ (ES+), 1. 02分、UV不活性 市販品、 市販品、
4	tert-ブチル2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-カルボキシレート	-	-	CAS:885270-86-0 市販品、 市販品、
5	tert-ブチル2, 7-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-カルボキシレート	-	-	CAS:236406-55-6 LCMS(方法C):m/z 213(M+H) ⁺ (ES+), 1. 06分、UV不活性 市販品、 市販品、
6	エチル2, 8-ジアザスピロ[4. 5]デカノン-2-カルボキシレート	20	53及び55	LCMS(方法C):m/z 213(M+H) ⁺ (ES+), 1. 06分、UV不活性 市販品、 市販品、
7	エチル3, 7-ジアザビシクロ[4. 2. 0]オクタン-3-カルボキシレートトリフルオロアセテート塩	1	55及び60	LCMS(方法A):m/z 185(M+H) ⁺ (ES+), 0. 95分、UV不活性 市販品、 市販品、
8	エチルヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩	1	55及び61	LCMS(方法A):m/z 185(M+H) ⁺ (ES+), 0. 96分、UV不活性 市販品、 市販品、
9	tert-ブチルヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-カルボキシレート	-	-	CAS:180975-51-3 市販品、 市販品、
10	[4. 2. 0]オクタン-7-カルボキシレート	-	-	CAS:885271-73-8 市販品、 市販品、
11	エチル(4aS, 7aS)-オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-カルボキシレートトリフルオロ酢酸塩	1	55及び62	LCMS(方法A):m/z 199(M+H) ⁺ (ES+), 1. 10分、UV不活性 市販品、 市販品、
12	4-オキソ-1-フェニルシクロヘキサンカルボニトリル	-	-	CAS:25115-74-6 市販品、 市販品、
13	エチル(3S)-ピロリジン-3-イルカルバメート塩酸塩	2	54及び55	(LCMS)方法G):m/z 159(M+H) ⁺ (ES ⁺), 5. 32分, UV活性 市販品、 市販品、
14	エチル(3R)-ピロリジン-3-イルカルバメート塩酸塩	2	55及び63	(LCMS)方法Q):m/z 159(M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 01分, UV活性 市販品、 市販品、
15	tert-ブチル(3S)-ピロリジン-3-イルカルバメート	-	-	CAS:147081-44-5 市販品、 市販品、

【表2 - 2】

表2					
中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ	
16	tert-ブチル(3R)-ピロリジン-3-イルカルバメート	-	-	市販品、 CAS:147081-49-0	
17	tert-ブチルメチル[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバメート	-	-	市販品、 CAS:169750-01-0	
18	tert-ブチルメチル[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバメート	-	-	市販品、 CAS:392338-15-7	
19	1-(2-フルオロフェニル)-4-オキシシクロヘキサンカルボニトリル	3	-	質量:(ESI+ve):218(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.35~2.45(m, 4H)、2.53~2.58 (m, 2H)、2.69~2.78(m, 2H), 7.29~7.39(m, 2H)、7.47~7.54 (m, 2H)。	
20	1-(3-フルオロフェニル)-4-オキシシクロヘキサンカルボニトリル	3	-	質量:(ESI+ve):218(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.38~2.47(m, 6H)、2.66~2.74 (m, 2H)、7.22~7.27(m, 1H)、 7.45~7.55(m, 3H)。	
21	1-(4-フルオロフェニル)-4-オキシシクロヘキサンカルボニトリル	-	-	市販品、 CAS:56326-98-8	
22	1-(2-メチルフェニル)-4-オキシシクロヘキサンカルボニトリル	3	-	質量:(ESI+ve):214(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.29~2.45(m, 4H)、2.54~2.58 (m, 2H)、2.62(s, 3H)、2.70~2.79 (m, 2H)、7.25~7.32(m, 3H)、 7.37~7.39(d, J=7.2Hz, 1H)。	
23	1-(3-メチルフェニル)-4-オキシシクロヘキサンカルボニトリル	3	-	質量:(ESI+ve):214(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.35~2.48(m, 9H)、2.65~2.74 (m, 2H)、7.20(d, J=7.2Hz, 1H)、 7.32~7.43(m, 3H)。	

(表2の続き)

【表2 - 3】

表2					
中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ	
24	1-(3-クロロフェニル)-4-オキシクロヘキサンカルボニトリル	3	-	質量: (ESI+ve):234(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2. 37~2. 48(m, 6H)、2. 64~2. 74(m, 2H)、3. 79(s, 3H)、6. 95~6. 98(m, 1H)、7. 13(t, J=2. 4Hz, 1H)、7. 17~7. 20(m, 1H)、7. 38(t, J=8. 0Hz, 1H)。	
25	1-(3-メトキシフェニル)-4-オキシクロヘキサンカルボニトリル	3	-	質量: (ESI+ve):230(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2. 34~2. 47(m, 6H)、2. 65~2. 74(m, 2H)、3. 79(s, 3H)、6. 95~6. 98(m, 1H)、7. 13(t, J=2. 4Hz, 1H)、7. 17~7. 20(m, 1H)、7. 38(t, J=8. 0Hz, 1H)。	
26	4-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリル	4	-	質量: (ESI+ve):201(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2. 35~2. 48(m, 6H)、2. 60~2. 74(m, 2H)、7. 39~7. 46(m, 1H)、7. 65~7. 73(m, 1H)、7. 91~7. 99(m, 1H)、8. 60~8. 65(m, 1H)。	
27	1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-4-オキシクロヘキサンカルボニトリル	4	-	質量: (ESI+ve):219(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2. 35~2. 50(m, 6H)、2. 64~2. 69(m, 2H)、7. 79(m, 1H)、7. 89(m, 1H)、8. 65(d, J=2. 8Hz, 1H)。	
28	1-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-オキシクロヘキサンカルボニトリル	4	-	質量: (ESI+ve):235(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1. 90~2. 29(m, 6H)、2. 53~2. 58(m, 2H)、7. 70(d, J=8. 4Hz, 1H)、8. 02~8. 06(m, 1H)、8. 68(d, J=2. 4Hz, 1H)。	

(表2の続き)

【表2 - 4】

表2					
中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	テータ	
29	1-(4-メチルビリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル	4	—	質量: (ESI+ve) : 215(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2. 11~2. 31(m, 6H)、2. 33(s, 3H) 、2. 50~2. 57(m, 2H)、7. 24 (m, 1H)、7. 53(s, 1H)、8. 44(m, 1H)。 LCMS(方法A): m/z 215(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 26分、95%。	
30	1-(6-メチルビリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル	4	—	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2. 38~2. 46(m, 6H)、2. 49 (s, 3H)、2. 62~2. 70(m, 2H)、7. 96 (d, J=8, 1H)、8. 04(d, J=8, 1H)、 7. 79(t, J=8, 1H)。	
31	tert-ブチル1, 4-ジアゼノン-1-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS: 112275-50-0	
32	エチル1, 4-ジアゼノン-1-カルボキシレート塩酸塩	2	31及び 55	LCMS(方法C): m/z 173(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 53分。 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1. 20(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 93~1. 98(m, 2H)、 3. 10~3. 17(m, 4H)、3. 39~3. 50 (m, 4H)、4. 06(q, J=7. 0Hz, 2H)、 9. 30(br. s, 2H)。	
33	エチル6-ヒドロキシ-1, 4-ジアゼノン-1-カルボキシレート塩酸塩	2	51及び 55	LCMS(方法C): m/z 189(M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 33分。 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1. 20(t, J=7. 2Hz, 3H)、3. 09~3. 24(m, 4H)、 3. 36~3. 67(m, 5H)、4. 06(q, J=7. 2Hz, 2H)、5. 80(br. s, 1H)、8. 48 (br. s, 1H)、9. 05(br. s, 1H)。	

(表2の続き)

(表2の続き)

表2					
中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ	
34	エチル6-フルオロ-1,4-ジアゼン-1-カルボキシレート塩酸塩	2 52及び 55	52及び 55	LCMS(方法A): m/z 191 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、0.91分。 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ : 1.21~1.27(m, 3H)、3.38~3.80 (m, 8H)、4.05~4.10(m, 2H)、5.14 (d, J=43.2, 1H)、8.85(br. s, 1H)、 9.48(br. s, 1H)。	
35	1-(2-クロロフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル	-	-	CAS:65618-88-4 市販品、	
36	1-(4-クロロフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル	-	-	CAS:25115-75-7 市販品、	
37	1-(4-メトキシフェニル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル	-	-	CAS:5309-14-8 市販品、	
38	4-オキソ-1-[2-(トリフルオロオロメチル)フェニル]シクロヘキサンカルボニトリル	-	-	CAS:943326-34-9 市販品、	
40	4-オキソ-1-(ピリジン-4-イル)シクロヘキサンカルボニトリル	4	-	質量:(ESI+ve):201(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ : 2.17~2.26(m, 4H)、2.35~2.39 (m, 4H)、7.91~7.93(m, 2H)、 8.52~8.53(m, 2H)。	
41	1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル	4	-	質量:(ESI+ve):235(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ : 2.41~2.44(m, 2H)、2.54~ 2.55(m, 2H)、2.64~2.71(m, 4H)、 7.53~7.53(m, 1H)、8.08~8.11 (m, 1H)、8.60~8.62(m, 1H)。	
42	1-(5-プロモピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル	4	-	LCMS(方法A): m/z 280/282(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.49分。 ¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ : 2.39~2.61(m, 6H)、2.81~ 2.93(m, 2H)、7.60~7.64(m, 1H)、 7.91~7.95(m, 1H)、8.60~ 8.62(m, 1H)。	

【表2 - 6】

中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	質量: (ESI+ve): 215(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ: 2. 29~2. 34(m, 4H)、2. 58~2. 60 (m, 4H)、2. 61(s, 3H)、7. 78~7. 84 (m, 1H)、7. 91~7. 99(m, 1H)、 8. 84~8. 89(m, 1H)。
43	1-(5-メチルピリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル	4	-	LCMS(方法A): m/z 231(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 15分。 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2. 36~2. 44(m, 4H)、2. 51~2. 69 (m, 4H)、3. 85(s, 3H)、7. 49~7. 52 (m, 1H)、7. 62~7. 65(m, 1H)、 8. 32~8. 36(m, 1H)。
44	1-(5-メチキシリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル	4	-	LCMS(方法C): m/z 244(M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 03分。 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1. 35(t, J=6. 8Hz, 3H)、 2. 37~2. 46(m, 2H)、2. 62~ 2. 67(m, 2H)、3. 47~3. 51(m, 2H)、 3. 65~3. 76(m, 2H)、4. 13(q, J=6. 8Hz, 2H)、7. 47~7. 50(m, 1H)、 7. 59~7. 61(m, 1H)、8. 32(s, 1H)。
45	1-(5-エトキシリジン-2-イル)-4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル	4	-	質量: (ESI+ve): 269(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2. 43~2. 63(m, 6H)、2. 84~2. 90 (m, 2H)、7. 86~7. 91(m, 2H)、 8. 05~8. 06(m, 1H)。
46	4-オキソ-1-[5-(トリフルオロロメチル)ピリジン-2-イル]シクロヘキサンカルボニトリル	4	-	

(表2の続き)

(表2の続き)

中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ
47	4-オキソ-1-[6-(トリフルオロロメチル)ピリジン-2-イル]シクロヘキサンカルボニトリル	4	—	LCMS(方法A):m/z 269(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.60分。 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.41~2.45(m, 2H)、2.50~2.53 (m, 4H)、2.65~2.73(m, 2H)、 7.96~7.98(m, 1H)、8.03~8.06 (m, 1H)、8.23~8.27(m, 1H)。
48	4-オキソ-1-(チオフェン-2-イル)シクロヘキサンカルボニル	—	—	CAS:65619-58-1
49	メチル4-オキソ-1-メチルシクロヘキサンカルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:75945-90-3
50	メチル1-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-オキシシクロヘキサンカルボキシレート	5	—	質量:(ESI+ve):268(M+H) ⁺ ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.39~2.49(m, 6H)、2.52~ 2.56(m, 2H)、3.64(s, 3H)、 7.39~7.43(m, 1H)、7.93~ 7.95(m, 1H)、8.53~8.56(m, 1H)。
51	tert-ブチル6-ヒドロキシー-1,4-ジアゼビン-1-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:956317-40-1
52	tert-ブチル-6-フルオロ-1,4-ジアゼビン-1カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:1261297-63-5
53	tert-ブチル2,8-ジアズスピロ[4.5]デカシ-8-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:236406-39-6
55	クロロギ酸エチル	—	—	市販品、 CAS:541-41-3
56	クロロギ酸メチル	—	—	市販品、 CAS:79-22-1
57	クロロギ酸プロパルギル	—	—	市販品、 CAS:35718-08-2
58	2-ブチニルクロロホルムート	—	—	市販品、 CAS:202591-85-3
59	tert-ブチル1,5-ジアジカン-1-カルボキシレート	—	—	市販品、 CAS:223797-64-6

(表2の続き)

中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ
61	tert-ブチル-2,7-ジアザビシクロ[3.3.0]オクタン-7-カルボキシレート(4AS, 7aS)-オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ビリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	-	-	CAS:132414-81-4 市販品、 CAS:159991-07-8 市販品、
62	2-フルオロエチルクロロホルムート			CAS:462-27-1 市販品、 CAS:52140-59-7 市販品、
64	4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2',4(1'H)-ジオン	-	-	CAS:3680-28-2 LCMS(方法F):m/z 230(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.91分、UV活性。
65	7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オノン	-	-	LCMS(方法F):m/z 230(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.90分、UV活性。
66	7' -メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3' -インドール]-2',4(1'H)-ジオン	6	66	LCMS(方法F):m/z 230(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.91分、UV活性。
67	6' -メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3' -インドール]-2',4(1'H)-ジオン	6	69	LCMS(方法F):m/z 230(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.90分、UV活性。
68	6-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オノン	-	-	市販品、CAS 56341-38-9
69	5' -メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3' -インドール]-2',4(1'H)-ジオン	6	71	LCMS(方法F):m/z 230(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.87分、UV活性。
70	5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オノン	-	-	市販品、 CAS:3484-35-3
71	4' -メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3' -インドール]-2',4(1'H)-ジオン	6	73	LCMS(方法F):m/z 230(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.86分、UV活性。
72	4-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オノン	-	-	市販品、 CAS:13220-46-7
73	6' -フルオロ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3' -インドール]-2',4(1'H)-ジオン	6	75	LCMS(方法F):m/z 234(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.83分、UV活性。
74	6-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オノン	-	-	CAS:56341-39-0 市販品、
75	5' -フルオロ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1,3' -インドール]-2',4(1'H)-ジオン	6	77	LCMS(方法F):m/z 234(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.81分、UV活性。
76	5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オノン	-	-	市販品、 CAS:56341-41-4
77				

(表2の続き)

表2					
中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ	
78	6'−メトキシ−4H−スピロ[シクロヘキサン−1,3'−インドール]−2',4(1'H)−ジオン	6 6−メトキシ−1,3−ジヒドロ−2H−インドール−2−オノン	79 市販品、CAS:7699−19−6	LCMS(方法F):m/z 244[M+H] ⁺ (ES [−])、1.83分、UV活性。	
79	5'−メトキシ−4H−スピロ[シクロヘキサン−1,3'−インドール]−2',4(1'H)−ジオン	− −	− 市販品、CAS:7699−19−6	LCMS(方法F):m/z 246(M+H) ⁺ (ES [−])、1.81分、UV活性。	
80	5'−メトキシ−4H−スピロ[シクロヘキサン−1,3'−インドール]−2',4(1'H)−ジオン	6 5−メトキシ−1,3−ジヒドロ−2H−インドール−2−オノン	81 市販品、CAS:7699−18−5	LCMS(方法F):m/z 246(M+H) ⁺ (ES [−])、1.81分、UV活性。	
81	エチルメチル[(3S)−ピロリジン−3−イル]カルバメートトリフルオロ酢酸塩	− −	− 市販品、CAS:147081−59−2	LCMS(方法F):m/z 173(M+H) ⁺ (ES ⁺)、0.95分、UV活性。	
82	エチルメチル[(3S)−ピロリジン−3−イル]カルバメートトリフルオロ酢酸塩	1 tert−ブチル(3S)−3−(メチルアミノ)ピロリジン−1−カルボキシレート	55及び 83 市販品、CAS:74−88−4	LCMS(方法F):m/z 173(M+H) ⁺ (ES ⁺)、0.95分、UV活性。	
83	エチルメチル[(3R)−ピロリジン−3−イル]カルバメートトリフルオロ酢酸塩	7 16、 55及び 85 市販品、CAS:147081−59−2	− − 市販品、CAS:74−88−4	LCMS(方法F):m/z 173(M+H) ⁺ (ES ⁺)、0.95分、UV活性。	
84	ヨウ化メチル	− −	− 市販品、CAS:74−88−4	LCMS(方法F):m/z 230(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.91分、UV活性。	
85	1'−メチル−4H−スピロ[シクロヘキサン−1,3'−インドール]−2',4(1'H)−ジオン	8 エチル2',4−ジオキソスピロ[シクロヘキサン−1,3'−インドール]−1'(2'H)−カルボキシレート	65及び 85 市販品、CAS:79−07−2	LCMS(方法F):m/z 288(M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.18分、UV活性。	
86	2−(2',4−ジオキソスピロ[シクロヘキサン−1,3−インドール]−1'(2'H)−イル)アセトアミド	8 8 2−クロロアセトアミド	65及び 89 市販品、CAS:79−07−2	LCMS(方法F):m/z 273(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.69分、UV活性。	
87	4H−スピロ[シクロヘキサン−1,3'−ピロ[2,3−b]ピリジン]−2',4(1'H)−ジオン	10 3−フルオロ−2−ニトロピリジン	91及び 92 市販品、CAS:54231−35−5	LCMS(方法F):m/z 217(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.51分、UV活性。	
88	(ブタ−1,3−ジエン−2−イルオキシ)(トリメチル)シラン	− −	− 市販品、CAS:38053−91−7	市販品、CAS:54231−35−5	

【表2 - 10】

表2					
中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ	
93	5'ークロロー4H-スピロ[シクロヘキサンー1, 3'-ピロロ[2, 3-b]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	11	94	LCMS(方法F):m/z 251(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.73分、UV活性。	
94	5-クロロー1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-オン	-	-	市販品、CAS:1190314-60-3	
95	5'ーメトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサンー1, 3'-ピロロ[2, 3-c]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	12	92及び96	LCMS(方法L):m/z 247(M+H) ⁺ (ES ⁺)、3.64分、UV活性。	
96	2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリジン	-	-	市販品、CAS:4487-56-3	
97	5'ーメトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサンー1, 3'-ピロロ[3, 2-b]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	13	92及び98	LCMS(方法F):m/z 247(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.93分、UV活性	
98	2-クロロ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン	-	-	市販品、CAS:38533-61-8	
99	4H-スピロ[シクロヘキサンー1, 3'-ピロロ[3, 2-b]ピリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	16	92及び100	LCMS(方法E):m/z 217(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.62分、UV活性	
100	2-クロロ-3-ニトロピリジン	-	-	市販品、CAS:5470-18-8	
101	エチカルバメートリフルオロ酢酸塩	1	55及び102	LCMS(方法F):m/z 173(M+H) ⁺ (ES ⁺)、3.97分、UV活性	
102	tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート	-	-	市販品、CAS:87120-72-7	
103	4-[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]スピロ[シクロヘキサンー1, 3-インドール]-2'(1'H)-オキシジトリフルオロ酢酸塩 (2つの異性体の混合物)	14	2及び65	LCMS(方法F):m/z 314(M+H) ⁺ (ES ⁺)、0.76分 (異性体1)及び1.47(異性体2)、UV活性	
104	メチル1, 4-ジアゼ/ベン-1-カルボキシレート塩酸塩	2	31及び56	LCMS(方法H):m/z 159(M+H) ⁺ (ES ⁺)、5.25分、UV活性	
105	1-(1, 4-ジアゼ/ベン-1-イル)ブランー1-オン塩酸塩	2	31及び106	LCMS(方法Q):m/z 171(M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.92分、UV活性	
106	塩化ブチル	-	-	市販品、CAS 141-75-3	

(表2 の続き)

【表2 - 11】

表2					
中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ	
107	1-(1, 4-ジアゼバン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オントリフルオロ酢酸塩	15	31及び108	LCMS(方法H):m/z 169(M+H) ⁺ (ES ⁺)、5. 28分、UV活性	
108	塩化クロトニル	-	-	CAS:625-35-4 市販品、	
109	2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボニトリル	-	-	CAS:199327-63-4 市販品、	
110	2', 4-ジオキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3-インドール]-6'-カルボニトリル	6	109	LCMS(方法F):m/z 239(M-H) ⁺ (ES ⁺)、1. 72分、UV活性	
111	2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボニトリル	-	-	CAS:61394-50-1 市販品、	
112	2', 4-ジオキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-5'-カルボニトリル	6	111	質量:(ESI-ve):239(M-H) ⁺ CAS:61394-50-1	
113	5'-メトキシ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ビロロ[2, 3-b]ビリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	17	114	質量:(ESI+ve):247(M+H) ⁺ CAS:183208-36-8	
114	5-メトキシ-1H-ビロロ[2, 3-b]ビリジン	-	-	CAS:101012-32-2 市販品、	
115	(2-クロロピリジン-3-イル)アセトニトリル	-	-	CAS:183208-36-8 市販品、	
116	1', 2'-ジヒドロ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ビロロ[2, 3-b]ビリジン]-4-オン	18	115	LCMS(方法G):m/z 203(M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 12分、UV活性	
117	1'-(メチルスルホニル)-1', 2'-ジヒドロ-4H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ビロロ[2, 3-b]ビリジン]-4-オン	19	116	LCMS(方法F):m/z 281(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 73分、UV活性	
118	4H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ビロロ[2, 3-c]ビリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	13	119	LCMS(方法G):m/z 217(M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 39分、UV活性 CAS:13091-23-1 市販品、	
119	4-クロロ-3-ニトロピリジン	-	-	CAS:13091-23-1 市販品、	
120	5'-メチル-4H-スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ビロロ[3, 2-b]ビリジン]-2', 4(1'H)-ジオン	13	121	LCMS(方法F):m/z 231(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 67分、UV活性	

(表2の続き)

【表2 - 12】

(表2の続き)

中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ
121	2-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン	-	-	CAS: 56057-19-3 市販品、
122	エチル2, 6-ジアザスピロ[3, 4]オクタン-2-カルボキシートリフルオロ酢酸塩	1 4及び55	LCMS(方法E): m/z 185(M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 50分、UV活性	
123	(1S, 3R)-3-アミノシクロペントンカルボン酸	-	-	CAS: 71830-07-4 市販品、
124	ジ-tert-ブチルジカーボネット	-	-	CAS: 24424-99-5 市販品、
125	N-ヒドロキシエタンimidamide	-	-	CAS: 22059-22-9 市販品、
126	(1R, 3S)-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアツール-5-イル)シクロペントンアミン塩酸塩	21 123、 124及び 125	LCMS(方法E): m/z 168(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 20分、UV活性	
127	N-ヒドロキシプロパンimidamide	-	-	CAS: 29335-36-2 市販品、
128	(1R, 3S)-3-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアツール-5-イル)シクロペントンアミン塩酸塩	21 123、 124及び 127	LCMS(方法E): m/z 182(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 82分、UV活性	
129	2-(tert-ブキシカルボニル)-2-アズスピロ[3. 3]ヘプタン-6-カルボン酸	-	-	CAS: 1211526-53-2 市販品、
130	2, 2-二フルオロ-N-ヒドロキシエタンimidamide	-	-	CAS: 4314-35-6 市販品、
131	6-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアツール-5-イル]-2-アズスピロ[3. 3]ヘプタントリフルオロ酢酸塩	22 129及び 130	LCMS(方法E): m/z 234(M+H) ⁺ (ES ⁺)、2. 96分、UV活性	
132	6-tert-ブチル2-メチル6-アズスピロ[3. 4]オクタン-2, 6-ジカルボキシート	-	-	CAS: 203662-61-7 市販品、
133	2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアツール-5-イル)-6-アズスピロ[3, 4]オクタン塩酸塩	23 132及び 125	LCMS(方法E): m/z 194(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 57分、UV活性	
134	エチルペリジン-3-カルボキシート	-	-	CAS: 5006-62-2 市販品、

【表2 - 13】

表2					
中間体番号	名称	合成方法	使用した中間体	データ	
135	(3R)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ビペリジン	24 メチル2-(アミノメチル)	134、 124及び 125	LCMS(方法E):m/z 168(M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.57分、UV活性。	市販品、 CAS:1630906-92-1
136	シクロプロパンカルボキシレート塩酸塩	-	-	LCMS(方法E):m/z 154(M+H) ⁺ (ES ⁺)、0.71分、UV活性。	
137	1-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メタシアミン塩酸塩	25	136、 124及び 125	LCMS(方法E):m/z 222(M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.71分、UV活性。	
138	(1R, 3S)-3-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロペンタミン塩酸塩	21	123、 124及び 130	LCMS(方法E):m/z 194(M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.21分、UV活性。	
139	2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスビロ[3,3]ヘプタン-6-カルボン酸	-	-	CAS:1211526-53-2	市販品、 CAS:1211526-53-2
140	6-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-アザスビロ[3,3]ヘプタントリフルオロ酢酸塩	22	129及び 127	LCMS(方法E):m/z 194(M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.21分、UV活性。	
141	2-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスビロ[3,4]オクタン塩酸塩	22	132及び 127	LCMS(方法B):m/z 208(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.83分、UV活性。	
142	シクロプロパンカルボン酸、2-[[[(1,1-ジメチルエキシ)カルボニル]アミノメチル]-1-[(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メタシアミン塩酸塩	-	-	CAS:1000535-88-5	市販品、 CAS:1000535-88-5
143	1-[2-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メタシアミン塩酸塩	22	142及び 127	LCMS(方法B):m/z 168(M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.33分、UV活性。	

(表2の続き)

【表3 - 1】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	1H NMR		LCMS法	LCMSデータ
1-1	異性体2:エチル[(3S)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ビロリジン-3-イル]カルバメート	1,2及び 13	c	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1. 26(t, J=5, 6Hz, 3H), 1. 47~1. 52(m, 1H)、1. 63~1. 65(m, 1H), 1. 90~1. 98(m, 5H)、2. 28~2. 39(m, 5H), 2. 56~2. 82(m, 3H)、4. 12~4. 14(m, 2H)、4. 22~4. 28(m, 1H)、4. 83~4. 89(m, 1H), 7. 33(t, J=4, 1H)、7. 43(t, J=7, 2Hz, 2H)、7. 39(d, J=7, 6Hz, 2H)。		m/z 342 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5. 87分、UV活性	D
1-2	異性体2:エチル[(3R)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ビロリジン-3-イル]カルバメート	1,2及び 14	c	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1. 24(t, J=6, 6Hz, 3H), 1. 60~1. 65(m, 1H)、1. 87~1. 97(m, 6H), 2. 22~2. 27(m, 3H)、2. 34~2. 40(m, 2H)、2. 52~2. 56(m, 1H)、2. 65~2. 66(m, 1H), 2. 79~2. 80(m, 1H)、4. 08~4. 12(m, 2H)、4. 20~4. 18(m, 1H)、4. 83~4. 88(m, 1H), 7. 34(t, J=7, 2Hz, 1H)、7. 39(t, J=7, 6Hz, 2H)、7. 48(d, J=7, 6Hz, 2H)。		m/z 342 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5. 85分、UV活性	D
1-3	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ビロリジン-3-イル]カルバメート	1,3及び 20	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1. 14(t, J=7, 2Hz, 3H)、1. 49~1. 65(m, 1H)、1. 66~1. 82(m, 2H)、1. 82~2. 14(m, 6H)、2. 15~2. 31(m, 3H)、2. 31~2. 42(m, 1H)、2. 58~2. 70(m, 1H)、2. 70~2. 85(m, 1H)、3. 96(q, J=7, 2Hz, 3H)、7. 17~7. 26(m, 1H)、7. 29~7. 42(m, 2H)、7. 45~7. 55(m, 1H)。N-Hは観察されなかった。		m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 97分、UV活性	c
1-4	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ビロリジン-3-イル]カルバメート	1,3及び 21	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1. 14(t, J=7, 0Hz, 3H)、1. 57~1. 60(m, 1H)、1. 69~1. 81(m, 2H)、1. 85~1. 99(m, 4H)、2. 01~2. 12(m, 2H)、2. 17~2. 25(m, 2H)、2. 30~2. 42(m, 2H)、2. 60~2. 67(m, 1H)、2. 68~2. 75(m, 2H)、3. 96(q, J=7, 0Hz, 3H)、7. 26~7. 33(m, 2H)、7. 55~7. 58(m, 2H)。		m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 97分、UV活性	c
1-5	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ビロリジン-3-イル]カルバメート	1,4及び 19	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1. 13(t, J=7, 2Hz, 3H)、1. 54~1. 59(m, 1H)、1. 78~1. 92(m, 2H)、1. 96~2. 05(m, 5H)、2. 19~2. 34(m, 4H)、2. 42~2. 45(m, 1H)、2. 53~2. 58(m, 1H)、2. 71~2. 75(m, 1H)、3. 95(q, J=7, 2Hz, 3H)、7. 26~7. 34(m, 3H)、7. 43~7. 53(m, 2H)。		m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2. 89分、UV活性	c

【表3 - 2】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES ⁺		
1-6	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ビロジン-3-イル]カルバメート	14及び20	c	(400MHz, DMSO) δ 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 1.56~1.61(m, 1H)、1.74~1.78(m, 2H)、1.87~1.90(m, 3H)、2.01~2.08(m, 1H)、2.15~2.51(m, 6H)、2.63~2.66(m, 2H)、3.93~3.98(m, 3H)、7.20~7.25(m, 1H)、7.35~7.39(m, 3H)、7.48~7.54(m, 1H)。	360 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 2.97分、UV活性	c	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 2.97分、UV活性
1-7	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]ビロジン-3-イル]カルバメート	14及び21	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15(t, J=6.8Hz, 3H)、1.59~1.65(m, 1H)、1.74~1.80(m, 2H)、1.81~1.96(m, 4H)、2.01~2.10(m, 2H)、2.15~2.55(m, 4H)、2.60~2.73(m, 2H)、3.93~4.00(m, 3H)、7.22~7.28(m, 3H)、7.50~7.61(m, 2H)。	360 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 2.93分、UV活性	c	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 2.93分、UV活性
1-8	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]ビロジン-3-イル]カルバメート	14及び22	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.14(t, J=7.2Hz, 3H)、1.55~1.60(m, 1H)、1.77~1.83(m, 2H)、1.92~2.05(m, 5H)、2.18~2.20(m, 2H)、2.31~2.34(m, 2H)、2.41~2.45(m, 2H)、2.57(s, 3H)、2.65~2.74(m, 2H)、3.95(q, J=7.2Hz, 3H)、7.25~7.30(m, 3H)、7.40~7.42(t, J=6.4Hz, 1H)。	356 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.02分、UV活性	c	m/z 356 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.02分、UV活性
1-9	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-メチルフェニル)シクロヘキシル]ビロジン-3-イル]カルバメート	13及び23	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15(t, J=6.8Hz, 3H)、1.48~1.59(m, 3H)、1.70~2.10(m, 7H)、2.18~2.39(m, 2H)、2.40~2.50(m, 5H)、2.64~2.87(m, 2H)、3.94~4.00(q, J=7.2Hz, 3H)、7.15~7.17(m, 1H)、7.27~7.34(m, 3H)。	356 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 2.71分、UV活性	c	m/z 356 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 2.71分、UV活性
1-10	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-(3-クロロフェニル)-4-シアノシクロヘキシル]ビロジン-3-イル]カルバメート	13及び24	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.14(t, J=6.8Hz, 3H)、1.57~1.60(m, 1H)、1.71~1.77(m, 3H)、1.87~1.89(m, 4H)、2.03~2.07(m, 1H)、2.17~2.32(m, 3H)、2.25~2.40(m, 2H)、2.59~2.68(m, 2H)、3.96(q, J=6.8Hz, 3H)、7.32(d, J=7.6Hz, 1H)、7.44~7.54(m, 3H)。	376 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.10分、UV活性	c	m/z 376 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.10分、UV活性

(上記表の続き)

【表3 - 3】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	表3		LCMS法	LCMSデータ
				¹ H NMR			
1-11	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)シクロヘキシル]ビロリジン-3-イル]カルバメート	13及び25	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.14(t, J=6.4Hz, 3H)、1.85~1.99(m, 1H)、1.74~2.09(m, 7H)、2.20~2.41(m, 5H)、2.61~2.67(m, 2H)、3.79(s, 3H)、3.95(q, J=6.4Hz, 3H)、6.95(d, J=8.0Hz, 1H)、7.01(s, 1H)、7.09(d, J=7.6Hz, 1H)、7.30~7.39(m, 2H)。		c <i>m/z</i> 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.67分、UV活性	
1-12	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(ビリジン-2-イル)シクロヘキシル]ビロリジン-3-イル]カルバメート	13及び26	c	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.23(t, J=7.2Hz, 3H)、1.70~1.74(m, 1H)、1.80~2.05(m, 7H)、2.17~2.30(m, 1H)、2.47~2.55(m, 1H)、2.57~2.67(m, 4H)、2.87~2.93(m, 2H)、4.06(q, J=7.2Hz, 2H)、4.10~4.21(m, 1H)、7.39(dd, J=7.2Hz, 5, 2, 1H)、7.69(d, J=7.6Hz, 1H)、7.91(t, J=8.0Hz, 1H)、8.61(d, J=4.4Hz, 1H)。		c <i>m/z</i> 343 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.50分、UV活性	
1-13	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(ビリジン-2-イル)シクロヘキシル]ビロリジン-3-イル]カルバメート	14及び26	c	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 1.20(t, J=7.2Hz, 3H)、1.71~1.76(m, 1H)、1.83~2.05(m, 7H)、2.17~2.30(m, 1H)、2.50~2.70(m, 5H)、2.87~2.95(m, 2H)、4.07(q, J=7.2Hz, 2H)、4.11~4.20(m, 1H)、7.28(d, J=7.2Hz, 1H)、7.70(d, J=7.2Hz, 1H)、7.91(t, J=6.8Hz, 1H)、8.62(d, J=4.8Hz, 1H)。		c <i>m/z</i> 343 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.52分、UV活性	
1-14	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(5-フルオロビリジン-2-イル)シクロヘキシル]ビロリジン-3-イル]カルバメート	13及び27	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.15(t, J=6.8Hz, 3H)、1.56~1.62(m, 1H)、1.66~2.15(m, 8H)、2.21~2.45(m, 4H)、2.46~2.52(m, 1H)、2.70~2.80(m, 1H)、3.92~4.01(m, 3H)、7.28(d, J=7.2Hz, 1H)、7.68~7.72(m, 1H)、7.82~7.86(m, 1H)、8.64~8.66(m, 1H)。		c <i>m/z</i> 361 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.62分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 4】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1. 14(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 38~1. 66(m, 1H), 1. 66~2. 19(m, 8H), 2. 13~2. 37(m, 4H), 2. 40~2. 43(m, 1H), 2. 74(t, J=8. 0Hz, 1H), 3. 87~3. 95 (m, 1H), 3. 96(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 27(d, J=7. 0Hz, 1H), 7. 66(dd, J=8. 5Hz, 0. 8, 1H), 8. 04(dd, J=8. 5Hz, 2. 5Hz, 1H)及び 8. 70(dd, J=2. 5Hz, 0. 8, 1H)。	m/z 377 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3. 95分、UV活性		
1-15	異性体2:エチル[(3S)-1-[トランヌー4-(5-クロロビリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	15、 28及び 55	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1. 14(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 48~1. 66(m, 1H), 1. 66~2. 19(m, 8H), 2. 24~2. 37(m, 3H), 2. 41~2. 49(m, 1H), 2. 53~2. 60(m, 1H), 2. 75(t, J=8. 0Hz, 1H), 3. 87~3. 95(m, 1H), 3. 96(q, J=7. 0Hz, 2H), 7. 27(d, J=7. 0Hz, 1H), 7. 66(dd, J=8. 5, 0. 8Hz, 1H), 8. 04(dd, J=8. 5, 2. 5Hz, 1H), 8. 70(dd, J=2. 5, 0. 8Hz, 1H)	m/z 377 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3. 97分、UV活性	B	
1-16	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-(5-クロロビリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	16、 28及び 55	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1. 14(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 56~1. 60(m, 1H), 1. 70~1. 93(m, 6H), 2. 00~2. 08(m, 2H), 2. 25~2. 37(m, 4H), 2. 38(s, 3H), 2. 47~2. 50(m, 1H), 2. 74~2. 78(m, 1H), 3. 99~3. 99(m, 3H)、 7. 22~7. 23(m, 1H), 7. 27~7. 29(m, 1H)、 7. 43(s, 1H), 8. 46~8. 48(m, 1H)。	m/z 357 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 2. 66分、UV活性	C	
1-17	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(4-メチルビリジン-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 29	c	(400MHz, CDCl ₃) δ 1. 28(t, J=7. 2Hz, 3H)、 1. 80~2. 00(m, 3H), 2. 19~2. 40(m, 8H)、 2. 55(s, 3H), 2. 64~2. 95(m, 2H)、 3. 05~3. 35(m, 2H), 4. 12(q, J=7. 2Hz, 2H)、 4. 30~4. 45(m, 1H), 7. 10(d, J=8Hz, 1H)、 7. 43(d, J=8Hz, 1H), 7. 62(t, J=8, 1H)。 N-Hは観察されなかつた。	m/z 358 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 2. 65分、UV活性	C	
1-18	異性体2:エチル[(3S)-1-[4-シアノ-4-(6-メチルビリジン-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 30	c				

(上記表の続き)

【表3 - 5】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES ⁺		
1-19	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-シアノ-4-(4-メチルビリジン-2-イル)シクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	14及び29	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.14(t, J=7.2Hz, 3H)、1.56~1.61(m, 1H)、1.70~2.10(m, 8H)、2.25~2.37(m, 4H)、2.38(s, 3H)、2.45~2.50(m, 1H)、2.72~2.77(m, 1H)、3.93~4.05(m, 3H)、7.23(d, J=4.8Hz, 1H)、7.27(d, J=8.0Hz, 1H)、7.43(s, 1H)、8.47(d, J=5.2Hz, 1H)。	357 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、7.15分、UV活性	C	m/z 357 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、7.15分、UV活性
1-20	異性体2:エチル[(3S)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]メチルカルバメート	12、17及び55	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.10(t, J=7.1Hz, 3H)、1.56~1.84(m, 5H)、1.84~2.22(m, 7H)、2.34(dd, J=9.5, 8.3Hz, 1H)、2.64(dd, J=9.9, 3.4, 1H)、2.74(s, 3H)、2.82(td, J=8.4及8.2, 8Hz, 1H)、3.94(q, J=7.1Hz, 2H)、4.63(br, s, 1H)、7.26~7.32(m, 1H)、7.34~7.45(m, 4H)。	356 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、5.00分、UV活性	B	m/z 356 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、5.00分、UV活性
1-21	異性体2:エチル[(3R)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-3-イル]メチルカルバメート	12、18及び55	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.17(t, J=7.2Hz, 3H)、1.65~2.01(m, 6H)、2.01~2.30(m, 6H)、2.35~2.45(m, 1H)、2.65~2.75(m, 1H)、2.82(s, 3H)、2.85~2.95(m, 1H)、4.01(q, J=7.2Hz, 2H)、4.70(br, s, 1H)、7.33~7.39(m, 1H)、7.42~7.52(m, 4H)。	356 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.94分、UV活性	B	m/z 356 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.94分、UV活性
1-22	異性体2:エチル[(3R)-1-[4-(5-クロロビリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]ピロリジン-3-イル]メチルカルバメート	17、28及び55	b	(500MHz, CDCl ₃) δ: 1.25(t, J=7.0Hz, 3H)、1.49~1.65(m, 2H)、1.70~1.81(m, 1H)、1.82~2.02(m, 4H)、2.03~2.33(m, 4H)、2.34~2.55(m, 3H)、2.68(dd, J=10.0, 3.0Hz, 1H)、2.88(s, 3H)、4.11(q, J=7.0Hz, 2H)、4.77~5.01(m, 1H)、7.50(d, J=8.5Hz, 1H)、7.69(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H)、8.54(d, J=2.5Hz, 1H)。	391 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.72分、UV活性	B	m/z 391 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.72分、UV活性

(上記表の続き)

【表3 - 6】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	表3		
				¹ H NMR		
2-1	異性体1:エチル[(3S)-1-(2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスピロクロロヘキサシ-1,3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 65	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ :1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 52~1. 72(m, 6H), 1. 93~2. 43(m, 5H), 2. 53~2. 69(m, 3H), 2. 79~2. 91(m, 1H), 3. 95~4. 00(m, 3H), 6. 87(d, J=7. 5Hz, 1H), 6. 96(td, J=7. 5, 1. 0Hz, 1H), 7. 20(td, J=7. 5, 1. 0Hz, 1H), 7. 26~7. 32(m, 1H), 7. 44(d, J=7. 5Hz, 1H), 10. 40(s, 1H)	m/z 358 (M+H) ⁺ [ES ⁺]、 2. 67分、UV活性	B
2-2	異性体1:エチル[(3R)-1-(2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスピロ[シクロヘキサシ-1,3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	14及び 65	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ :1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 48~1. 73(m, 7H), 1. 95~2. 11(m, 3H), 2. 27~2. 31(m, 1H), 2. 61~2. 81(m, 3H), 2. 91~2. 95(m, 1H), 3. 95~4. 01(m, 3H), 6. 87(d, J=7. 5Hz, 1H), 6. 97(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 20(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 31~7. 33(m, 1H), 7. 46(d, J=7. 5Hz, 1H), 10. 41(s, 1H)	m/z 358 (M+H) ⁺ [ES ⁺]、 1. 62分、UV活性	F
2-2	異性体2:エチル[(3R)-1-(2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスピロ[シクロヘキサシ-1,3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	14及び 65	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ :1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 65~1. 83(m, 7H), 2. 02~2. 13(m, 3H), 2. 36~2. 42(m, 1H), 2. 57~2. 63(m, 2H), 2. 73~2. 91(m, 1H), 3. 00~3. 11(m, 1H), 3. 96~4. 06(m, 3H), 6. 81(d, J=7. 5Hz, 1H), 6. 95(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 16(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 27(d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 35~7. 36(m, 1H), 10. 27(s, 1H)	m/z 358 (M+H) ⁺ [ES ⁺]、 1. 69分、UV活性	F
2-3	異性体1:エチル[(3S)-1-(7'-'メチル-2'-'オキソ-1',2'-'ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 67	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ :1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 52~1. 71(m, 7H), 1. 96~2. 09(m, 3H), 2. 16~2. 21(m, 4H), 2. 37~2. 41(m, 1H), 2. 66~2. 56(m, 2H), 2. 82~2. 86(m, 1H), 3. 95~4. 00(m, 3H), 6. 88(t, J=7. 5Hz, 1H), 7. 02(d, J=7. 5Hz, 1H), 7. 24~7. 29(m, 2H), 10. 42(s, 1H)	m/z 372 (M+H) ⁺ [ES ⁺]、 1. 63分、UV活性	F

(上記表の続き)

【表3 - 7】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	'H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES+		
2-4	異性体1:エチル[〔(3S)-1-(6'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ「シクロヘキサン-1,3-インドール]-4-イル〕ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 68	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 43~1. 75(m, 6H)、1. 92~2. 10(m, 3H), 2. 13~2. 22(m, 1H)、2. 27(s, 3H)、2. 36~2. 40(m, 1H)、2. 57~2. 68(m, 3H)、2. 82~2. 86(m, 1H)、3. 95~4. 00(m, 3H)、6. 69(s, 1H)、6. 77(d, J=7. 5Hz, 1H)、7. 29(m, 2H)、10. 34(s, 1H)	F	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 67分、UV活性	
2-5	異性体1:エチル[〔(3S)-1-(5'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ「シクロヘキサン-1,3-インドール]-4-イル〕ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 70	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H), 1. 51~1. 71(m, 7H)、1. 93~2. 21(m, 4H)、2. 29(s, 3H)、2. 32~2. 43(m, 1H)、2. 55~2. 70(m, 2H)、2. 85~2. 90(m, 1H)、3. 95~4. 01(m, 3H)、6. 76(d, J=7. 5Hz, 1H)、7. 00(d, J=7. 5Hz, 1H)、7. 23(s, 1H)、7. 28(d, J=7. 0Hz, 1H)、10. 29(s, 1H)	F	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 67分、UV活性	
2-6	異性体1:エチル[〔(3S)-1-(4-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ「シクロヘキサン-1,3-インドール]-4-イル〕ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 72	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1. 14~1. 20(m, 4H)、1. 61~1. 71(m, 3H)、1. 95~2. 44(m, 10H)、2. 56~2. 63(m, 3H)、2. 81~2. 85(m, 1H)、3. 95~4. 01(m, 3H)、6. 60(d, J=7. 5Hz, 1H)、6. 70(d, J=7. 5Hz, 1H)、7. 02(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 19(d, J=6. 5Hz, 1H)、10. 11(s, 1H)	F	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 73分、UV活性	
2-7	異性体1:エチル[〔(3S)-1-(6'-フルオロー-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ「シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル〕ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 74	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 52~1. 70(m, 7H)、1. 97~2. 09(m, 3H)、2. 15~2. 24(m, 1H)、2. 36~2. 40(m, 1H)、2. 57~2. 67(m, 2H)、2. 82~2. 86(m, 1H)、3. 95~4. 00(m, 3H)、6. 68(dd, J=9. 0, 2. 5Hz, 1H)、6. 74~6. 79(m, 1H)、7. 28(d, J=7. 0Hz, 1H)、7. 43(dd, J=8. 0, 5. 5Hz, 1H)、10. 56(bs, 1H)	F	m/z 376 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 72分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 8】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				叢3			
2-7	異性体2:エチル[〔(3S)-1-(5'-フルオロ-2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスビロ-[シクロヘキサン-1',3'-'インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 74	c	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1, 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1. 54~1. 76(m, 7H), 1. 92~2. 09(m, 3H), 2. 19~2. 24(m, 1H), 2. 33~2. 37(m, 1H), 2. 54~2. 65(m, 2H), 2. 80~2. 84(m, 1H), 3. 90~4. 00(m, 3H), 6. 61(dd, J=9.0, 2. 0Hz, 1H), 6. 70~6. 76(m, 1H), 7. 27(d, J=7. 0Hz, 1H), 7. 33(dd, J=8. 0, 6. 0Hz, 1H), 10. 38(s, 1H)	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1, 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1. 50~1. 70(m, 7H), 1. 95~2. 11(m, 3H), 2. 15~2. 26(m, 1H), 2. 39~2. 43(m, 1H), 2. 66~2. 71(m, 2H), 2. 79~2. 83(m, 1H), 3. 95~4. 00(m, 3H), 6. 86(dd, J=8.5, 4. 5Hz, 1H), 7. 02~7. 07(m, 1H), 7. 21~7. 24 (m, 1H), 7. 30(d, J=7. 0Hz, 1H), 10. 42(s, 1H)	m/z 376 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 96分, UV活性	F
2-8	異性体1:エチル[〔(3S)-1-(5'-フルオロ-2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスビロ-[シクロヘキサン-1',3'-'インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 76	c	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1, 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1. 53~1. 81(m, 7H), 1. 89~2. 09(m, 3H), 2. 17~2. 27(m, 1H), 2. 32~2. 40(m, 1H), 2. 55~2. 66(m, 2H), 2. 80~2. 84(m, 1H), 3. 90~4. 03(m, 3H), 6. 78(dd, J=8.5, 4. 5Hz, 1H), 6. 95~7. 00(m, 1H), 7. 24~7. 32 (m, 2H), 10. 25(s, 1H)	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1, 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1. 53~1. 81(m, 7H), 1. 89~2. 09(m, 3H), 2. 17~2. 27(m, 1H), 2. 32~2. 40(m, 1H), 2. 55~2. 66(m, 2H), 2. 80~2. 84(m, 1H), 3. 90~4. 03(m, 3H), 6. 78(dd, J=8.5, 4. 5Hz, 1H), 6. 95~7. 00(m, 1H), 7. 24~7. 32 (m, 2H), 10. 25(s, 1H)	m/z 376 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 64分, UV活性	F
2-8	異性体2:エチル[〔(3S)-1-(5'-フルオロ-2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスビロ-[シクロヘキサン-1',3'-'インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 76	c	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1, 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1. 53~1. 81(m, 7H), 1. 89~2. 09(m, 3H), 2. 17~2. 27(m, 1H), 2. 32~2. 40(m, 1H), 2. 55~2. 66(m, 2H), 2. 80~2. 84(m, 1H), 3. 90~4. 03(m, 3H), 6. 78(dd, J=8.5, 4. 5Hz, 1H), 6. 95~7. 00(m, 1H), 7. 24~7. 32 (m, 2H), 10. 25(s, 1H)	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1, 14~1. 20(m, 3H), 1. 46~1. 70(m, 6H), 1. 95~2. 09(m, 3H), 2. 13~2. 23(m, 1H), 2. 36~2. 40(m, 1H), 2. 56~2. 68(m, 2H), 2. 83~2. 87(m, 1H), 3. 19~3. 25(m, 1H), 3. 73(s, 3H), 3. 95~4. 00(m, 3H), 6. 43(d, J=2. 0Hz, 1H), 6. 51(dd, J=8. 0, 2. 0Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 0Hz, 1H), 7. 32(d, J=8. 0Hz, 1H), 10. 36(s, 1H)	m/z 388 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 68分, UV活性	F
2-9	異性体1:エチル[〔(3S)-1-(5'-フルオロ-2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスビロ-[シクロヘキサン-1',3'-'インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 78	c	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1, 16(t, J=7.0Hz, 3H), 1. 53~1. 81(m, 7H), 1. 89~2. 09(m, 3H), 2. 17~2. 27(m, 1H), 2. 32~2. 40(m, 1H), 2. 55~2. 66(m, 2H), 2. 80~2. 84(m, 1H), 3. 90~4. 03(m, 3H), 6. 78(dd, J=8.5, 4. 5Hz, 1H), 6. 95~7. 00(m, 1H), 7. 24~7. 32 (m, 2H), 10. 25(s, 1H)	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1, 14~1. 20(m, 3H), 1. 46~1. 70(m, 6H), 1. 95~2. 09(m, 3H), 2. 13~2. 23(m, 1H), 2. 36~2. 40(m, 1H), 2. 56~2. 68(m, 2H), 2. 83~2. 87(m, 1H), 3. 19~3. 25(m, 1H), 3. 73(s, 3H), 3. 95~4. 00(m, 3H), 6. 43(d, J=2. 0Hz, 1H), 6. 51(dd, J=8. 0, 2. 0Hz, 1H), 7. 27 (d, J=7. 0Hz, 1H), 7. 32(d, J=8. 0Hz, 1H), 10. 36(s, 1H)	m/z 388 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1. 68分, UV活性	F

(上記表の続き)

【表3 - 9】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ	
				LCMS	LCMSデータ			
2-10	異性体1:エチル[(3S)-1-(5'-メトキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)ピロジン-3-イル]カルバメート	13及び80	c	(400MHz, DMSO-d ₆) 5:1. 10~1. 22(m, 4H)、1. 53~1. 70(m, 6H)、1. 91~2. 11(m, 2H)、2. 15~2. 25(m, 1H)、2. 38~2. 42(m, 1H)、2. 55~2. 72(m, 2H)、2. 79~2. 85(m, 1H)、2. 94~3. 17(m, 1H)、3. 72(s, 3H)、3. 95~4. 00(m, 3H)、6. 79(s, 2H)、6. 98(s, 1H)、7. 28(d, J=7. 0Hz, 1H)、10. 24(s, 1H)		m/z 388 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 66分、UV活性	F	
2-11	異性体1:エチルメチル[(3S)-1-(2-オキソ-1',2'-ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)ピロジン-3-イル]カルバメート	65及び82	c	(400MHz, DMSO-d ₆) 5:1. 19(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 55~1. 77(m, 7H)、1. 99~2. 10(m, 3H)、2. 15~2. 23(m, 1H)、2. 30~2. 37(m, 1H)、2. 56~2. 61(m, 1H)、2. 66~2. 74(m, 2H)、2. 86~2. 93(m, 4H)、4. 03(q, J=7. 0Hz, 2H)、6. 86(d, J=7. 5Hz, 1H)、6. 97(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 20(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 36(d, J=7. 5Hz, 1H)、10. 37(s, 1H)		m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 72分、UV活性	F	
2-12	異性体1:エチルメチル[(3R)-1-(2-オキソ-1',2'-ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)ピロジン-3-イル]カルバメート	65及び84	c	(400MHz, MeOD-d ₄) 5:1. 29(m, 3H)、1. 59~1. 70(m, 2H)、1. 79~1. 98(m, 5H)、2. 06~2. 23(m, 3H)、2. 35~2. 48(m, 1H)、2. 68~2. 83(m, 2H)、2. 94~3. 02(m, 5H)、4. 15(q, J=7. 0Hz, 2H)、4. 81~4. 89(m, 1H)、6. 96(d, J=7. 5Hz, 1H)、7. 04(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 25(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 66(d, J=7. 5Hz, 1H)		m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 68分、UV活性	F	
2-12	異性体2:エチルメチル[(3R)-1-(2-オキソ-1',2'-ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)ピロジン-3-イル]カルバメート	65及び84	c	(400MHz, DMSO-d ₆ , D ₂ O wash) 5:1. 16(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 57~2. 09(m, 10H)、2. 56~2. 86(m, 7H)、2. 88~2. 99(m, 1H)、4. 00~4. 03(m, 2H)、4. 57~4. 75(m, 1H)、6. 84(d, J=7. 5Hz, 1H)、6. 96(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 15(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 28(d, J=7. 5Hz, 1H)		m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 65分、UV活性	G	

(上記表の続き)

【表3 - 10】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES ⁺		
2-13	異性体1:エチル[〔(3S)-1-(1-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3-インドール]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び86	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1.16(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53~1.76(m, 6H)、1.95~2.12(m, 3H)、2.17~2.29(m, 1H)、2.38~2.41(m, 1H)、2.56~2.70(m, 3H)、2.83~2.87(m, 1H)、3.14(s, 3H)、3.95~4.01(m, 3H)、7.03~7.07(m, 2H)、7.27~7.33(m, 2H)、7.48(d, J=7.5Hz, 1H)	F m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.70分、UV活性		
2-14	異性体2:エチル4-[(3S)-3-[(エトキシカルボニル)アミノ]ピロリジン-1-イル]-2'-オキソスピロ[シクロヘキサン-1,3-インドール]-1'(2'H)-カルボキシレート	13及び87	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1.16(t, J=7.0Hz, 3H)、1.34(t, J=7.0Hz, 3H)、1.59~1.83(m, 4H)、1.95~2.11(m, 2H)、2.21~2.43(m, 6H)、2.60~2.73(m, 2H)、2.79~2.84(m, 1H)、3.96~4.00(m, 3H)、4.37(q, J=7.0Hz, 2H)、7.21~7.38(m, 3H)、7.52(d, J=7.5Hz, 1H)、7.85(d, J=7.5Hz, 1H)	F m/z 430 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.82分、UV活性		
2-15	異性体1:エチル[〔(3S)-1-[1'-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3-インドール]-4-イル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び88	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1.16(t, J=7.0Hz, 3H)、1.61~1.70(m, 7H)、1.95~2.13(m, 3H)、2.21~2.31(m, 1H)、2.37~2.44(m, 1H)、2.58~2.66(m, 2H)、2.84~2.88(m, 1H)、3.96~4.01(m, 3H)、4.26(s, 2H)、6.89(d, J=8.0Hz, 1H)、7.04(t, J=7.5Hz, 1H)、7.23~7.32(m, 3H)、7.48(d, J=7.5Hz, 1H)、7.62(s, 1H)	G m/z 415 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.40分、UV活性		
2-15	異性体2:エチル[〔(3S)-1-[1'-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3-インドール]-4-イル]ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び88	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1.16(t, J=7.0Hz, 3H)、1.54~1.84(m, 7H)、1.91~2.12(m, 3H)、2.19~2.28(m, 1H)、2.35~2.43(m, 1H)、2.56~2.66(m, 2H)、2.77~2.90(m, 1H)、3.95~4.00(m, 3H)、4.23(s, 2H)、6.83(d, J=7.5Hz, 1H)、7.01(t, J=7.5Hz, 1H)、7.19~7.35(m, 4H)、7.61(s, 1H)	G m/z 415 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.88分、UV活性		

(上記表の続き)

【表3 - 11】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	1H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES+		
2-16	異性体1:エチル[〔(3S)-1-(2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 90	c	(400MHz, DMSO-d ₆ , D ₂ O wash) 5:1, 15(t, J=7.0Hz, 3H), 1.53~1.79(m, 7H)、2.21~2.36(m, 2H)、2.59~2.73(m, 5H)、2.89~2.97(m, 1H)、3.92~4.03(m, 3H)、6.97(dd, J=7.5, 5.5Hz, 1H)、7.24~7.29(m, 1H)、7.82(d, J=7.5Hz, 1H)、8.08(d, J=5.5Hz, 1H)。	F m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.48分、UV活性		
2-17	異性体1:エチル[〔(3S)-1-(5'-クロロ-2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 93	c	(400MHz, DMSO-d ₆) 5:1, 16(t, J=7.0Hz, 3H)、1.47~1.77(m, 6H)、1.94~2.12(m, 3H)、2.14~2.26(m, 1H)、2.36~2.45(m, 1H)、2.55~2.63(m, 2H)、2.64~2.73(m, 1H)、2.78~2.90(m, 1H)、3.91~4.09(m, 3H)、2.28(d, J=6.5Hz, 1H)、7.77(s, 1H)、8.16(d, J=2.0Hz, 1H)、11.24(s, 1H)	F m/z 393 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.61分、UV活性		
2-18	異性体1:エチルメチル[〔(3R)-1-(2-オキソ-1',2'-'ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	84及び 90	c	(400MHz, DMSO-d ₆) 5:1, 19(t, J=7.0Hz, 3H)、1.55~1.77(m, 7H)、1.98~2.09(m, 3H)、2.34~2.38(m, 1H)、2.44~2.48(m, 1H)、2.56~2.63(m, 2H)、2.68~2.72(m, 1H)、2.84~2.92(m, 4H)、4.03(q, J=7.0Hz, 2H)、6.98(dd, J=7.5, 5.5Hz, 1H)、7.71~7.73(m, 1H)、8.08(dd, J=5.5, 1.5Hz, 1H)、11.01(s, 1H)	G m/z 373 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.68分、UV活性		
2-18	異性体2:エチルメチル[〔(3R)-1-(2-オキソ-1',2'-'ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	84及び 90	c	(400MHz, DMSO-d ₆ , D ₂ O wash) 5:1, 17(t, J=7.0Hz, 3H)、1.43~1.59(m, 2H)、1.64~2.09(m, 7H)、2.18~2.36(m, 2H)、2.40~2.47(m, 1H)、2.54~2.61(m, 2H)、2.64~2.71(m, 1H)、2.78~2.92(m, 4H)、4.01(q, J=7.0Hz, 2H)、6.95(dd, J=7.0, 5.5Hz, 1H)、7.74~7.76(m, 1H)、8.03~8.04(m, 1H)	G m/z 373 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、5.11分、UV活性		

(上記表の続き)

【表3 - 12】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES ⁺		
2-19	異性体1:エチル[(3S)-1-(5'-メタキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロロ[2,3-c]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 95	g	(400MHz, CDCl ₃)δ: 1.27~1.31(m, 4H), 1.67~1.85(m, 5H)、1.96~2.20(m, 6H), 2.77~2.87(m, 1H)、3.32~3.77(m, 4H), 3.93(s, 3H)、4.16(q, J=7.0Hz, 2H)、 (s, 1H)、7.35(s, 1H)、7.77(s, 1H)	L	m/z 389 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.00分, UV活性	
2-20	異性体1:エチル[(3S)-1-(5'-メタキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロロ[3,2-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	13及び 97	c	(400MHz, DMSO-d ₆)δ: 1.15(t, J=7.0Hz, 3H)、1.55~1.82(m, 7H)、1.98~2.16(m, 3H)、2.26~2.31(m, 1H)、2.35~2.39(m, 1H)、2.62~2.65(m, 2H)、2.92(t, J=8.0Hz, 1H)、3.82(s, 3H)、3.88~4.05(m, 3H)、 6.65(d, J=8.5Hz, 1H)、7.21~7.24(m, 2H)、 10.30(s, 1H)	F	m/z 389 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.64分, UV活性	
2-21	異性体2:エチルメチル[(3R)-1-(2-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロロ[3,2-b]ピリジン]-4-イル)ピロリジン-3-イル]カルバメート	84及び 99	c	(400MHz, DMSO-d ₆)δ: 1.19(t, J=7.0Hz, 3H)、1.60~1.79(m, 5H)、1.85~2.22(m, 6H)、2.30~2.41(m, 1H)、2.56~2.70(m, 3H)、2.82~2.91(m, 4H)、4.03(q, J=7.0Hz, 2H)、7.19(m, 2H)、8.10~8.12(m, 1H)、 10.57(s, 1H)	F	m/z 373 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 1.64分, UV活性	
3-1	異性体混合物:エチル4-(4-ジアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-1,4-ジアゼノペニ-1-カルボキシレート	12及び 32	a	(400MHz, CDCl ₃)δ: 1.27(t, J=7.0Hz, 3H)、 1.75~1.98(m, 8H)、2.22~2.24(m, 2H), 2.58~2.64(m, 1H)、2.70~2.82(m, 4H)、 3.46~3.56(m, 4H)、4.15(q, J=7.0, 2H)、 7.28~7.33(m, 1H)、7.35~7.42(m, 2H)、 7.47~7.51(m, 2H)。	B	m/z 356 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.25及び 4.50分, UV活性	
3-2	異性体混合物:エチル4-[4-ジアノ-4-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼノペニ-1-カルボキシレート	20及び 32	a	(400MHz, DMSO-d ₆)δ: 1.18(t, J=7.0, 3H)、 1.61~1.72(m, 4H)、1.86~1.96(m, 4H)、 2.04~2.09(m, 2H)、2.61~2.72(m, 5H)、 3.38~3.42(m, 4H)、4.04(q, J=7.02, 2H)、 7.19~7.24(m, 1H)、7.36~7.40(m, 2H)、 7.46~7.54(m, 1H)。	B	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 2.54及び 2.68分, UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 13】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	表3	
				¹ H NMR	
3-3	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)シクロヘキシル]-1,4-シアゼバシン-1-カルボキシレート	21及び32	a (400MHz, CDCl ₃) δ 1.26(t, J=7.0, 3H)、1.76~1.98(m, 8H)、2.20~2.23(m, 2H)、2.55~2.65(m, 1H)、2.68~2.81(m, 4H)、3.46~3.53(m, 4H)、4.14(q, J=7.0, 2H)、7.05~7.11(m, 2H)、7.43~7.47(m, 2H)。	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 B 2.49及び 2.67分、UV活性	
3-4	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-(2-クロロフェニル)シクロヘキシル]-1,4-シアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び35	a (400MHz, CDCl ₃) δ 1.27(t, J=7.0Hz, 3H)、1.75~1.98(m, 8H)、2.57~2.61(m, 3H)、2.72~2.83(m, 4H)、3.47~3.55(m, 4H)、4.15(q, J=7.0, 2H)、7.29~7.33(m, 2H)、7.43~7.46(m, 2H)。	m/z 390 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 A 1.79及び 1.89分、UV活性	
3-5	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-(3-クロロフェニル)シクロヘキシル]-1,4-シアゼバシン-1-カルボキシレート	24及び32	a (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.18(t, J=7.0, 3H)、1.60~1.70(m, 4H)、1.86~1.97(m, 4H)、2.03~2.05(m, 2H)、2.62~2.73(m, 5H)、3.38~3.43(m, 4H)、4.04(q, J=7.0, 2H)、7.43~7.49(m, 4H)。	m/z 390 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 B 2.48及び 2.72分、UV活性	
3-6	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]-1,4-シアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び36	a (400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.18(t, J=7.0, 3H)、1.60~1.70(m, 4H)、1.87~1.94(m, 4H)、2.09~2.10(m, 2H)、2.62~2.73(m, 5H)、3.38~3.41(m, 4H)、4.03(q, J=7.02, 2H)、7.46~7.56(m, 4H)。	m/z 390 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 B 2.68及び 2.86分、UV活性	
3-7	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-(2-メチルフェニル)シクロヘキシル]-1,4-シアゼバシン-1-カルボキシレート	22及び32	a (400MHz, CDCl ₃) δ 1.27(t, J=7.0Hz, 3H)、1.77~1.97(m, 8H)、2.43~2.46(m, 2H)、2.57~2.63(m, 1H)、2.64(s, 3H)、2.67~2.84(m, 4H)、3.47~3.55(m, 4H)、4.15(q, J=7.0, 2H)、7.20~7.29(m, 4H)。	m/z 370 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 B 2.57分、UV活性	
3-8	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-(3-メチルフェニル)シクロヘキシル]-1,4-シアゼバシン-1-カルボキシレート	23及び32	a (400MHz, CDCl ₃) δ 1.27(t, J=7.0Hz, 3H)、1.77~1.97(m, 8H)、2.20~2.23(m, 2H)、2.37(s, 3H)、2.58~2.62(m, 1H)、2.72~2.82(m, 4H)、3.47~3.54(m, 4H)、4.14(q, J=7.0Hz, 2H)、7.12~7.17(m, 1H)、7.25~7.29(m, 3H)。	m/z 370 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 B 2.35及び 2.48分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 14】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	1H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.60~1.72(m, 4H)、1.83~1.91(m, 4H)、2.09~2.12(m, 3H)、2.62~2.71(m, 5H)、3.38~3.41(m, 4H)、3.76(s, 3H)、4.04(q, J=7.02, 2H)、6.96~7.02(m, 2H)、7.42~7.44(m, 2H)。	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.27(t, J=6.8Hz, 3H)、1.78~1.97(m, 8H)、2.42~2.78(m, 7H)、3.46~3.64(m, 4H)、4.14~4.16(m, 2H)、7.49~7.52(m, 1H)、7.57~7.59(m, 1H)、7.66~7.69(m, 1H)、7.80~7.82(m, 1H)。		
3-9	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアセチルボキシレート	32及び37	a	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.27(t, J=6.8Hz, 3H)、1.78~1.97(m, 8H)、2.42~2.78(m, 7H)、3.46~3.64(m, 4H)、4.14~4.16(m, 2H)、7.49~7.52(m, 1H)、7.57~7.59(m, 1H)、7.66~7.69(m, 1H)、7.80~7.82(m, 1H)。	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.27(t, J=6.8Hz, 3H)、1.78~1.97(m, 8H)、2.42~2.78(m, 7H)、3.46~3.64(m, 4H)、4.14~4.16(m, 2H)、7.49~7.52(m, 1H)、7.57~7.59(m, 1H)、7.66~7.69(m, 1H)、7.80~7.82(m, 1H)。	E	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 2.47及び 2.60分、UV活性
3-10	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロヘキシル]-1,4-ジアセチルボキシレート	32及び38	a	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.21~1.28(m, 3H)、1.75~1.88(m, 4H)、1.95~1.99(m, 2H)、2.07~2.21(m, 3H)、2.53~2.68(m, 2H)、2.69~2.82(m, 4H)、3.46~3.55(m, 4H)、4.14(m, 2H)、7.23~7.26(m, 1H)、7.53~7.62(m, 1H)、7.71~7.74(m, 1H)、8.58~8.64(m, 1H)。	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.21~1.28(m, 3H)、1.75~1.88(m, 4H)、1.95~1.99(m, 2H)、2.07~2.21(m, 3H)、2.53~2.68(m, 2H)、2.69~2.82(m, 4H)、3.46~3.55(m, 4H)、4.14(m, 2H)、7.23~7.26(m, 1H)、7.53~7.62(m, 1H)、7.71~7.74(m, 1H)、8.58~8.64(m, 1H)。	E	m/z 424 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5.11分、UV活性
3-11	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-(ビリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアセチルボキシレート	26及び32	a	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.21~1.28(m, 3H)、1.75~1.88(m, 4H)、1.95~1.99(m, 2H)、2.07~2.21(m, 3H)、2.53~2.68(m, 2H)、2.69~2.82(m, 4H)、3.46~3.55(m, 4H)、4.14(m, 2H)、7.23~7.26(m, 1H)、7.53~7.62(m, 1H)、7.71~7.74(m, 1H)、8.58~8.64(m, 1H)。	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.21~1.28(m, 3H)、1.75~1.88(m, 4H)、1.95~1.99(m, 2H)、2.07~2.21(m, 3H)、2.53~2.68(m, 2H)、2.69~2.82(m, 4H)、3.46~3.55(m, 4H)、4.14(m, 2H)、7.23~7.26(m, 1H)、7.53~7.62(m, 1H)、7.71~7.74(m, 1H)、8.58~8.64(m, 1H)。	E	m/z 357 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.33及び 3.49分、UV活性
3-12	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-(ビリジン-4-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアセチルボキシレート	32及び40	a	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.27(t, J=6.8Hz, 3H)、1.647~1.99(m, 8H)、2.19~2.26(m, 2H)、2.65~2.93(m, 5H)、3.49~3.56(m, 4H)、4.13~4.16(m, 2H)、7.37~7.39(m, 1H)、8.64~8.66(m, 2H)。	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.27(t, J=6.8Hz, 3H)、1.647~1.99(m, 8H)、2.19~2.26(m, 2H)、2.65~2.93(m, 5H)、3.49~3.56(m, 4H)、4.13~4.16(m, 2H)、7.37~7.39(m, 1H)、8.64~8.66(m, 2H)。	E	m/z 357 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4.10分、UV活性
3-13	異性体1:エチル4-[4-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアセチルボキシレート	32及び41	a	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.25~1.27(m, 3H)、1.78~2.16(m, 10H)、2.55~2.79(m, 5H)、3.48~3.61(m, 4H)、4.13~4.17(m, 2H)、7.26~7.27(m, 1H)、7.74~7.76(m, 1H)、8.46~8.49(m, 1H)。	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.25~1.27(m, 3H)、1.78~2.16(m, 10H)、2.55~2.79(m, 5H)、3.48~3.61(m, 4H)、4.13~4.17(m, 2H)、7.26~7.27(m, 1H)、7.74~7.76(m, 1H)、8.46~8.49(m, 1H)。	E	m/z 391 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.88分、UV活性

【表3 - 15】

実施例 番号	名称	中間体	合成 方法	1H NMR		LCMS 法	LCMS \bar{T} - $\bar{\tau}$
				(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.16~1.24(m, 3H), 1.61~1.68(m, 5H)、1.85~2.01(m, 3H), 2.13~2.18(m, 1H)、2.36(s, 1.5H)、2.38 (s, 1.5H)、2.58~2.77(m, 6H)、3.38~3.44 (m, 4H)、3.95~4.03(m, 2H)、7.20~7.23(m, 1H)、7.41~7.46(m, 1H)、8.43~8.48(m, 1H)。	m/z 371 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1.81分、UV活性		
3-14	異性体混合物:エチル4-[4-(4-メチルピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアゼバン-1-カルボキシレート	29及び 32	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.57~1.77(m, 4H)、 2.12~2.21(m, 2H)、2.59~2.74(m, 5H)、3.38~3.42(m, 4H)、4.03(q, J=7.0Hz, 2H)、7.66~7.70(m, 1H)、7.80~7.86(m, 1H), 8.61~8.63(m, 1H)。	m/z 375 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.64分、UV活性	B	
3-15	異性体混合物:エチル4-[4-(5-フルオロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアゼバン-1-カルボキシレート	27及び 31	e	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15~1.23(m, 3H), 1.58~1.69(m, 4H)、1.85~1.99(m, 4H), 2.14~2.19(m, 2H)、2.59~2.73(m, 5H), 3.38~3.45(m, 4H)、4.00~4.05(m, 2H), 7.63~7.65(m, 1H)、8.01~8.04(m, 1H), 8.65~8.67(m, 1H)。	m/z 391 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4.06分、UV活性	B	
3-16	異性体混合物:エチル4-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアゼバン-1-カルボキシレート	28及び 32	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.55~1.75(m, 4H)、1.83~2.02(m, 4H)、2.09~2.24(m, 2H)、2.57~2.66(m, 2H)、2.67~2.80(m, 2H)、3.35~3.44(m, 5H)、4.03(q, J=7.0Hz, 2H)、7.59(dd, J=8.5, 0.8Hz, 1H)、8.15(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H)、8.75(dd, J=2.5, 0.8Hz, 1H)。	m/z 391 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4.06分、UV活性	B	
3-17	異性体1:エチル4-[4-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアゼバン-1-カルボキシレート	32及び 42	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.18(t, J=7.2Hz, 3H)、1.56~1.68(m, 4H)、1.85~2.01(m, 4H)、2.11~2.16(m, 2H)、2.29(s, 3H), 2.57~2.75(m, 5H)、3.38~3.44(m, 4H), 4.02(q, J=7.2Hz, 2H)、7.44~7.48(m, 1H), 7.67~7.69(m, 1H)、8.40~8.43(m, 1H)。	m/z 435及び 437 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4.15、UV活性	B	
3-18	異性体混合物:エチル4-[4-(5-メチルピリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアゼバン-1-カルボキシレート	32及び 43	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.18(t, J=7.2Hz, 3H)、1.56~1.68(m, 4H)、1.85~2.01(m, 4H)、2.11~2.16(m, 2H)、2.29(s, 3H), 2.57~2.75(m, 5H)、3.38~3.44(m, 4H), 4.02(q, J=7.2Hz, 2H)、7.44~7.48(m, 1H), 7.67~7.69(m, 1H)、8.40~8.43(m, 1H)。	m/z 371 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4.31及び 4.50分、UV活性	B	

(上記表の続き)

【表3 - 16】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	1H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES+		
3-19	異性体2:エチル4-[4-(5-メトキシビリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアセバントカルボキシレート	32及び44	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.12~1.16(m, 3H), 1.56~1.68(m, 6H)、1.88~1.95(m, 2H)、2.12~2.18(m, 2H)、2.56~2.70(m, 5H)、3.38~3.42(m, 4H)、3.86(s, 3H)、3.96~4.02(m, 2H)、7.45~7.49(m, 1H)、7.55~7.59(m, 1H)、8.34~8.35(m, 1H)。	B	m/z 387 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.66分、UV活性	
3-20	異性体2:エチル4-[4-シアノ-4-(5-エトキシビリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアセバントカルボキシレート	32及び45	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.16(t, J=7.0Hz, 3H)、1.34(t, J=7.0Hz, 3H)、1.58~1.67(m, 4H)、1.85~1.94(m, 4H)、2.14~2.18(m, 2H)、2.62~2.73(m, 5H)、3.30~3.41(m, 4H)、4.03(a, J=7.0Hz, 2H)、4.11(q, J=7.0Hz, 2H)、7.42~7.45(m, 1H)、7.48~7.51(m, 1H)、8.28~8.29(m, 1H)。	B	m/z 401 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4.07分、UV活性	
3-21	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-[5-(トリフルオロメチル)ビリジン-2-イル]シクロヘキシル]-1,4-ジアセバントカルボキシレート	32及び46	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 0.1, 1.16(t, J=7.2Hz, 3H)、1.32~1.34(m, 2H)、1.58~1.80(m, 6H)、1.98~2.03(m, 2H)、2.62~2.73(m, 5H)、3.30~3.41(m, 4H)、4.03(q, J=7.2Hz, 2H)、7.88~7.90(m, 1H)、8.32~8.35(m, 1H)、9.07(s, 1H)。	B	m/z 425 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4.31及び 4.50分、UV活性	
3-22	異性体混合物:エチル4-[4-(6-メチルビリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-1,4-ジアセバントカルボキシレート	30及び32	a	(400MHz, CDCl ₃) δ 1.22~1.27(m, 3H)、1.62~2.04(m, 6H)、2.10~2.49(m, 4H)、2.53(s, 2, 4H)、2.55(s, 0, 6H)、2.62~2.85(m, 5H)、3.42~3.56(m, 4H)、4.13~4.17(m, 2H)、7.05~7.09(m, 1H)、7.35~7.40(m, 1H)、7.56~7.60(m, 1H)。	E	m/z 371 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4.55及び 4.63分、UV活性	
3-23	異性体混合物:エチル4-[4-シアノ-4-[6-(トリフルオロメチル)ビリジン-2-イル]シクロヘキシル]-1,4-ジアセバントカルボキシレート	32及び47	a	(400MHz, CDCl ₃) δ 1.24~1.28(m, 3H)、1.68~2.40(m, 10H)、2.56~3.01(m, 5H)、3.38~3.54(m, 4H)、4.12~4.21(m, 2H)、7.65~7.69(m, 1H)、7.83~7.87(m, 1H)、7.95~7.99(m, 1H)。	D	m/z 425 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 6.11及び 6.22分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 17】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMS ^ア 法
				m/z	ES ⁺		
3-24	異性体1:エチル4-[4-シアノ-4-(チオフェン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼン-1-カルボキシレート	32及び48	a	(400MHz, CDCl ₃) δ 1.27(t, J=7.2Hz, 3H), 1.70~2.01(m, 8H)、2.38~2.48(m, 2H)、2.53~2.85(m, 5H)、3.44(m, 4H)、4.15(q, J=7.2Hz, 2H)、6.97~6.99(m, 1H)、7.11~7.14(m, 1H)、7.27~7.28(m, 1H)。	B	m/z 362 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.03分、UV活性	
3-25	異性体混合物:エチル4-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-6-フルオロ-1,4-ジアゼン-1-カルボキシレート	12及び34	a	(400MHz, CDCl ₃) δ 1.09~1.26(m, 3H)、1.47~1.70(m, 2H)、1.73~1.99(4H, m)、2.08(d, J=11.9, 2H)、2.58~2.72(m, 2H)、2.72~3.02(m, 3H)、3.24~3.36(m, 1H)、3.36~3.60(m, 2H)、3.71(qd, J=14.8, 5.0, 1H)、4.01(d, J=11.9, 2H)、4.56~4.86(m, 1H)、7.21~7.35(m, 1H)、7.35~7.44(m, 2H)、7.44~7.56(m, 2H)。	B	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.56分、UV活性	
3-26	異性体混合物:エチル4-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-6-ビドロキシ-1,4-ジアゼン-1-カルボキシレート	12及び33	a	(400MHz, CDCl ₃) δ 1.21~1.33(m, 5H)、1.81~2.08(m, 6H)、2.19~2.31(m, 2H)、2.60~2.89(m, 4H)、2.91~3.02(m, 1H)、3.42~3.72(m, 3H)、3.89~4.00(m, 1H)、4.15(qd, J=6.9, 2.8Hz, 2H)、7.30~7.36(m, 1H)、7.39(t, J=7.5Hz, 2H)、7.46~7.51(m, 2H)。	B	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3.66分、UV活性	
3-27	異性体混合物:エチル4-[4-(5-クロロビリジン-2-イル)-4-シアノシクロヘキシル]-6-フルオロ-1,4-ジアゼン-1-カルボキシレート	28及び34	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 1.04~1.28(m, 3H)、1.46~1.76(m, 3H)、1.83~2.07(m, 3H)、2.18~2.20(m, 1H)、2.51~2.87(m, 7H)、3.36~3.63(m, 2H)、3.65~3.78(m, 1H)、3.90~4.13(m, 2H)、4.52~4.83(m, 1H)、7.56~7.76(m, 1H)、8.05(ddd, J=8.6, 6.2, 2.8Hz, 1H)、8.69(dd, J=17.3, 2.3Hz, 1H)。	B	m/z 409 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.36分、UV活性	
3-28	異性体:メチル4-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-1,4-ジアゼン-1-カルボキシレート	12、31及び56	d	(400MHz, CDCl ₃) δ 1.61~2.01(m, 7H)、2.10~2.50(m, 3H)、2.62~3.02(m, 4H)、3.24~3.61(m, 4H)、3.71(s, 3H)、7.32~7.53(m, 5H)。	B	m/z 342 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3.78分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 18】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				(400MHz, CDCl ₃) δ:	m/z		
3-29	異性体混合物:2-ブロエチル4-[4-ジアノ-4-ブエニルシクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	12、31及び64	d	1. 53~2. 41(m, 1H)、 2. 60~3. 11(m, 4H)、3. 47~3. 73(m, 4H)、 4. 40(d, J=29, 2, 2H)、4. 64(d, J=47, 6, 2H)、 7. 32~7. 53(m, 5H)。	374 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3. 98分、UV活性	B	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3. 98分、UV活性
3-30	異性体1:ブタ-2-イン-1-イル4-[4-ジアノ-4-(ビリジン-4-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	31、40及び58	e	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1. 50~1. 71(m, 4H)、 1. 80(s, 3H)、1. 85~1. 95(m, 4H)、2. 11~2. 16 (m, 2H)、2. 62~2. 74(m, 5H)、3. 39~3. 43 (m, 4H)、4. 63~4. 65(m, 2H)、7. 54~7. 56(m, 2H)、8. 62~8. 64(m, 2H)。	381 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3. 28分、UV活性	B	m/z 381 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3. 28分、UV活性
3-31	異性体1:プロペ-2-イン-1-イル4-[4-ジアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	31、44及び57	e	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1. 55~1. 71(m, 4H)、 1. 84~1. 95(m, 4H)、2. 14~2. 19(m, 2H)、 2. 58~2. 76(m, 5H)、3. 39~3. 52(m, 4H)、 3. 84(s, 3H)、4. 58~4. 61(m, 1H)、4. 67~4. 68 (m, 2H)、7. 43~7. 47(m, 1H)、7. 50~7. 53 (m, 1H)、8. 30~8. 31(m, 1H)。	397 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5. 82分、UV活性	C	m/z 397 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5. 82分、UV活性
3-32	異性体1:ブタ-2-イン-1-イル4-[4-ジアノ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	31、49及び58	e	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1. 59~1. 70(m, 4H)、 1. 82~1. 83(m, 3H)、1. 83~1. 95(m, 4H)、 2. 14~2. 19(m, 2H)、2. 58~2. 74(m, 5H)、 3. 39~3. 44(m, 4H)、3. 84(s, 3H)、4. 62~4. 64 (m, 2H)、7. 43~7. 47(m, 1H)、7. 50~7. 53 (m, 1H)、8. 30~8. 31(m, 1H)。	411 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3. 80分、UV活性	B	m/z 411 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3. 80分、UV活性
3-33	異性体2:エチル4-[4-(メトキシカルボニル)-4-ブエニルシクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び49	a	1. 60~2. 00(m, 10H)、2. 50~2. 85(m, 5H)、 3. 42~3. 58(m, 4H)、3. 66(s, 3H)、4. 14(q, J=7. 0Hz, 2H)、7. 22~7. 24(m, 1H)、 7. 28~7. 36(m, 4H)。	389 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4. 36分、UV活性	B	m/z 389 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4. 36分、UV活性
3-34	異性体混合物:エチル4-[4-(3-クロロピリジン-2-イル)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート	32及び50	a	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1. 23~1. 28(m, 3H)、 1. 62~2. 08(m, 10H)、2. 48~2. 79(m, 5H)、 3. 42~3. 56(m, 4H)、3. 64(s, 1, 4H)、3. 68 (s, 1, 6H)、4. 12~4. 16(m, 2H)、7. 15~7. 19(m, 1H)、7. 61~7. 64(m, 1H)、8. 44~8. 51(m, 1H)。	424 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5. 49及び 5. 54分、UV活性	D	m/z 424 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5. 49及び 5. 54分、UV活性

(上記表の続き)

【表3 - 19】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES ⁺		
4-1	異性体2:メチル4-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インダール]-4-イル)-1,4-ジアゼバン-1-カルボキシレート	65及び 104	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.51~1.82(m, 8H), 2.06~2.19(m, 2H)、2.61~2.78(m, 5H)、3.39~3.43(m, 4H)、3.59(s, 3H)、6.78(d, J=7.5Hz, 1H)、6.94(t, J=7.5Hz, 1H)、7.13(t, J=7.5Hz, 1H)、7.21(d, J=7.5Hz, 1H)、10.26(s, 1H)	P	m/z 358 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.86分、UV活性	
4-2	異性体1:エチル4-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インダール]-4-イル)-1,4-ジアゼバン-1-カルボキシレート	32及び 65	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.42~1.53(m, 2H)、1.67~1.82(m, 8H)、2.62~2.86(m, 5H)、3.39~3.48(m, 4H)、4.04(q, J=7.0Hz, 2H)、6.88(d, J=7.5Hz, 1H)、6.98(t, J=7.5Hz, 1H)、7.22(t, J=7.5Hz, 1H)、7.50(d, J=7.5Hz, 1H)、10.42(s, 1H)	P	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.90分、UV活性	
4-2	異性体2:エチル4-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インダール]-4-イル)-1,4-ジアゼバン-1-カルボキシレート	32及び 65	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.51~1.60(m, 2H)、1.62~1.83(m, 6H)、2.06~2.19(m, 2H)、2.61~2.78(m, 5H)、3.38~3.42(m, 4H)、4.04(q, J=7.0Hz, 2H)、6.79(d, J=7.5Hz, 1H)、6.94(t, J=7.5Hz, 1H)、7.13(t, J=7.5Hz, 1H)、7.20(d, J=7.5Hz, 1H)、10.26(s, 1H)	P	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.94分、UV活性	
4-3	異性体2:4-(4-ブタノイル-1,4-ジアゼバン-1-イル)スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インダール]-2'(1'H)-オノン	65及び 105	c	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 5.0, 8.9(t, J=7.5Hz, 3H)、1.37~1.80(m, 11H)、2.05~2.34(m, 4H)、2.59~2.84(m, 4H)、3.42~3.55(m, 4H)、6.79(d, J=7.5Hz, 1H)、6.94(t, J=7.5Hz, 1H)、7.14(t, J=7.5Hz, 1H)、7.21(d, J=7.5Hz, 1H)、10.26(s, 1H)	P	m/z 370 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.92分、UV活性	
4-4	異性体2:4-[4-[(2E)-ブタ-2-エノイル]-1,4-ジアゼバン-1-イル]スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インダール]-2'(1'H)-オノン	65及び 107	c	(400MHz, MeOD-d ₆) δ: 1.72~1.96(m, 11H)、2.24~2.34(m, 2H)、2.76~2.83(m, 3H)、2.92~2.96(m, 2H)、3.60~3.71(m, 4H)、6.44~6.49(m, 1H)、6.81~6.91(m, 2H)、7.01(t, J=7.5Hz, 1H)、7.18(t, J=8.0Hz, 2H)	F	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.62分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 20】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	' ¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES ⁺		
4-5	異性体2:エチル4-(7'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イソアゼノン-1-カルボキシレート	32及び 67	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ :1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 54~1. 78(m, 8H)、2. 08~2. 21(m, 5H)、2. 74~2. 66(m, 5H)、3. 37~3. 42(m, 4H)、4. 03(q, J=7. 0Hz, 2H)、6. 85(t, J=7. 5Hz, 1H)、6. 95(d, J=7. 5Hz, 1H)、 7. 01(d, J=7. 5Hz, 1H)。NHIは観察されなかつた。		F	m/z 387 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 72分、UV活性
4-6	異性体1:エチル4-(6'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イソアゼノン-1-カルボキシレート	32及び 68	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ :1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 43~1. 47(m, 2H)、1. 71~1. 76(m, 8H)、2. 28(s, 3H)、2. 59~2. 79(m, 5H)、 3. 40~3. 43(m, 4H)、4. 04(q, J=7. 0Hz, 2H)、 6. 70(s, 1H)、6. 78(d, J=7. 5Hz, 1H)、7. 37 (d, J=7. 5Hz, 1H)、10. 36(s, 1H)		F	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 72分、UV活性
4-6	異性体2:エチル4-(6'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イソアゼノン-1-カルボキシレート	32及び 68	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ :1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 53~1. 77(m, 8H)、2. 05~2. 16(m, 2H)、2. 25(s, 3H)、2. 65~2. 73(m, 5H)、 3. 37~3. 42(m, 4H)、4. 03(q, J=7. 0Hz, 2H)、 6. 60(s, 1H)、6. 74(d, J=7. 5Hz, 1H)、7. 07 (d, J=7. 5Hz, 1H)、10. 20(s, 1H)		F	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 76分、UV活性
4-7	異性体1:エチル4-(5'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イソアゼノン-1-カルボキシレート	32及び 70	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ :1. 19(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 41~1. 52(m, 2H)、1. 65~1. 83(m, 8H)、2. 30(s, 3H)、2. 60~2. 86(m, 5H)、 3. 39~3. 47(m, 4H)、4. 05(q, J=7. 0Hz, 2H)、 6. 77(d, J=8. 0Hz, 1H)、7. 02(d, J=8. 0Hz, 1H)、7. 28(s, 1H)、10. 30(s, 1H)		F	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 69分、UV活性
4-7	異性体2:エチル4-(5'-メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イソアゼノン-1-カルボキシレート	32及び 70	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ :1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 54~1. 77(m, 8H)、2. 07~2. 16(m, 2H)、2. 24(s, 3H)、2. 61~2. 79(m, 5H)、 3. 37~3. 42(m, 4H)、4. 04(q, J=7. 0Hz, 2H)、 6. 67(d, J=7. 5Hz, 1H)、6. 93(d, J=7. 5Hz, 1H)、7. 02(s, 1H)、10. 15(s, 1H)		F	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 73分、UV活性

(上記表の続き)

【表3 - 2 1】

実施例番号	名称	中間体	1H NMR		LCMS法	LCMSデータ
			合成方法			
4-8	異性体1:エチル4-(4'-(メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イソアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び72	c (400MHz, MeOD-d ₄) 1. 74~1. 86(m, 4H)、2. 30~2. 47(m, 8H)、 2. 78~2. 97(m, 6H)、3. 53~3. 60(m, 4H)、4. 15 (q, J=7, 0Hz, 2H)、6. 70(d, J=7, 5Hz, 1H)、 6. 77(d, J=7, 5Hz, 1H)、7. 07(t, J=7, 5Hz, 1H)		F <i>m/z</i> 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 77分、UV活性	
4-8	異性体2:エチル4-(4'-(メチル-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イソアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び72	c (400MHz, MeOD-d ₄) 1. 84~1. 93(m, 4H)、2. 38~2. 54(m, 8H)、 2. 78~2. 97(m, 6H)、3. 54~3. 61(m, 4H)、 4. 14~4. 19(m, 2H)、6. 68(d, J=8, 0Hz, 1H)、 6. 78(d, J=8, 0Hz, 1H)、7. 05(t, J=8, 0Hz, 1H)		F <i>m/z</i> 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 77分、UV活性	
4-9	異性体1:エチル4-(6'-(フルオロ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イソアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び74	c (400MHz, DMSO-d ₆) 3H)、1. 47~1. 50(m, 2H)、1. 71~1. 78(m, 8H)、2. 61~2. 85(m, 5H)、3. 40~3. 43(m, 4H)、4. 04(q, J=7, 0Hz, 2H)、6. 69(dd, J=2, 5Hz, 1H)、6. 74~6. 79(m, 1H)、 7. 49~7. 52(m, 1H)、10. 57(s, 1H)		F <i>m/z</i> 390 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 70分、UV活性	
4-9	異性体2:エチル4-(6'-(フルオロ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イソアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び74	c (400MHz, DMSO-d ₆) 3H)、1. 54~1. 80(m, 8H)、2. 05~2. 14(m, 2H)、2. 60~2. 77(m, 5H)、3. 37~3. 41(m, 4H)、4. 03(q, J=7, 0Hz, 2H)、6. 59(dd, J=9, 0, 2, 0Hz, 1H)、6. 71~6. 76(m, 1H)、 7. 23(dd, J=8, 0, 5, 5Hz, 1H)、10. 41(br s, 1H)		F <i>m/z</i> 390 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 72分、UV活性	
4-10	異性体1:エチル4-(5'-(フルオロ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イソアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び76	c (400MHz, DMSO-d ₆) 3H)、1. 49~1. 52(m, 2H)、1. 63~1. 78(m, 8H)、2. 63~2. 80(m, 5H)、3. 42~3. 43(m, 4H)、4. 04(q, J=7, 0Hz, 2H)、6. 87(dd, J=8, 5, 4, 5Hz, 1H)、7. 04~7. 09(m, 1H)、 7. 29~7. 31(m, 1H)、10. 45(s, 1H)		F <i>m/z</i> 390 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 68分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 22】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	化成法		
4-10	異性体2:エチル4-(5'ーフルオロ-2'ーオキソ-1',2'ージヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'ーインドール]-4-イル)-1,4-ジアセチルカルボキシレート	32及び76	c	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.49~1.85(m, 8H)、2.04~2.17(m, 2H)、2.61~2.78(m, 5H)、3.37~3.42(m, 4H)、4.04(q, J=7.0Hz, 2H)、6.76(dd, J=8.5, 4.5Hz, 1H)、6.93~6.99(m, 1H)、7.18(dd, J=2.5, 8.5Hz, 1H)、10.28(s, 1H)	F (M+H) ⁺ (ES ⁺)、2.00分、UV活性	m/z 390	
4-11	異性体1:エチル4-(6'ーメタキシ-2'ーオキソ-1',2'ージヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'ーインドール]-4-イル)-1,4-ジアセチルカルボキシレート	32及び78	c	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.38~1.48(m, 2H)、1.63~1.80(m, 8H)、2.60~2.84(m, 5H)、3.40~3.51(m, 4H)、3.73(s, 3H)、4.04(q, J=7.0Hz, 2H)、6.45(s, 1H)、6.52(d, J=8.0Hz, 1H)、7.39(d, J=8.0Hz, 1H)、10.38(s, 1H)	F (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.72分、UV活性	m/z 402	
4-11	異性体2:エチル4-(6'ーメタキシ-2'ーオキソ-1',2'ージヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'ーインドール]-4-イル)-1,4-ジアセチルカルボキシレート	32及び78	c	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.53~1.76(m, 8H)、2.05~2.15(m, 2H)、2.58~2.78(m, 5H)、3.38~3.41(m, 4H)、3.71(s, 3H)、4.03(q, J=7.0Hz, 2H)、6.35(d, J=2.5Hz, 1H)、6.48(dd, J=2.5, 8.0Hz, 1H)、7.09(q, J=8.0Hz, 1H)、10.21(s, 1H)	F (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.74分、UV活性	m/z 402	
4-12	異性体1:エチル4-(5'ーメタキシ-2'ーオキソ-1',2'ージヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'ーインドール]-4-イル)-1,4-ジアセチルカルボキシレート	32及び80	c	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.44~1.53(m, 2H)、1.65~1.83(m, 8H)、2.62~2.86(m, 5H)、3.40~3.52(m, 4H)、3.73(s, 3H)、4.04(q, J=7.0Hz, 2H)、6.80(s, 2H)、7.01(s, 1H)、10.27(s, 1H)	F (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.70分、UV活性	m/z 402	
4-12	異性体2:エチル4-(5'ーメタキシ-2'ーオキソ-1',2'ージヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'ーインドール]-4-イル)-1,4-ジアセチルカルボキシレート	32及び80	c	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.53~1.80(m, 8H)、2.08~2.16(m, 2H)、2.64~2.73(m, 5H)、3.38~3.41(m, 4H)、3.69(s, 3H)、4.03(q, J=7.0Hz, 2H)、6.69(s, 2H)、6.87(s, 1H)、10.08(s, 1H)	F (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.73分、UV活性	m/z 402	
4-13	異性体2:エチル4-(6'ージアノ-2'ーオキソ-1',2'ージヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'ーインドール]-4-イル)-1,4-ジアセチルカルボキシレート	32及び110	c	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.55~1.88(m, 8H)、2.04~2.14(m, 2H)、2.63~2.77(m, 5H)、3.39~3.48(m, 4H)、4.03(q, J=7.0Hz, 2H)、7.13(s, 1H)、7.42~7.47(m, 2H)。NHは観察されなかつた。	F (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1.70分、UV活性	m/z 397	

(上記表の続き)

【表3 - 2 3】

実施例番号	名称	中間体合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
4-14	異性体1:エチル4-(5'-シアノ-2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパニカルボキシレート	32及び 112	c (400MHz, DMSO-d ₆) 5.1, 1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.53~1.60(m, 2H)、1.65~1.84(m, 8H)、2.59~2.88(m, 5H)、3.40~3.46(m, 4H)、4.04(q, J=7.0Hz, 2H)、7.04(d, J=8.0Hz, 1H)、7.72(d, J=8.0Hz, 1H)、7.85 (s, 1H)、10.95(s, 1H)		F <i>m/z</i> 398 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1.62分、UV活性	
4-14	異性体2:エチル4-(5'-シアノ-2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-1,4-ジアゼパニカルボキシレート	32及び 112	c (400MHz, DMSO-d ₆ D ₂ O wash) 5.1, 1.17(t, J=7.0Hz, 3H)、1.55~2.22(m, 10H)、 2.65~2.94(m, 5H)、3.34~3.51(m, 4H)、 4.03(q, J=7.0Hz, 2H)、6.97(d, J=8.0Hz, 1H)、7.64(d, J=8.0Hz, 1H)、7.72(s, 1H)		F <i>m/z</i> 398 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1.64分、UV活性	
4-15	異性体2:エチル4-(2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパニカルボキシレート	32及び 90	c (400MHz, DMSO-d ₆ D ₂ O wash) 5.1, 1.17(t, J=7.0Hz, 3H)、1.59~1.84(m, 8H)、 2.01~2.14(m, 2H)、2.68~2.81(m, 5H)、 3.36~3.46(m, 4H)、4.02(q, J=7.0Hz, 2H)、 6.94~6.97(m, 1H)、7.60(d, J=7.0Hz, 1H)、 8.01(d, J=4.5Hz, 1H)		F <i>m/z</i> 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1.52分、UV活性	
4-16	異性体1:エチル4-(5'-クロロ-2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパニカルボキシレート	32及び 93	c (400MHz, DMSO-d ₆) 5.1, 1.18(t, J=7.0Hz, 1.52~1.86(m, 8H)、2.00~2.14(m, 2H)、 2.59~2.77(m, 5H)、3.37~3.42(m, 4H)、 4.03(q, J=7.0Hz, 2H)、7.77(s, 1H)、8.05 (d, J=2.0Hz, 1H)。NHは観察されなかった。		F <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1.64分、UV活性	
4-16	異性体2:エチル4-(5'-クロロ-2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパニカルボキシレート	32及び 93	c (400MHz, DMSO-d ₆) 5.1, 1.18(t, J=7.0Hz, 3H)、1.53~1.89(m, 10H)、2.61~2.88(m, 5H)、3.39~3.49(m, 4H)、4.04(q, J=7.0Hz, 2H)、7.83(d, J=2.0Hz, 1H)、8.17(d, J=2.0Hz, 1H)、11.26(s, 1H)		F <i>m/z</i> 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1.66分、UV活性	
4-17	異性体1:エチル4-(5'-メタキシ-2'-オキソ-1',2'-'ジヒドロスビロ[シクロヘキサン-1,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-4-イル)-1,4-ジアゼパニカルボキシレート	32及び 113	i (400MHz, CDCl ₃) 5.1, 2.27(t, J=7.0Hz, 3H)、 1.61~2.05(m, 10H)、2.69~2.88(m, 5H)、 3.44~3.60(m, 4H)、3.87(s, 3H)、4.15(q, J=7.0Hz, 2H)、7.39(s, 1H)、7.80(s, 1H)、 9.16~9.19(m, 1H)		O <i>m/z</i> 403 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.99分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 24】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	測定波数		
4-17	異性体2:エチル4-[(5'-マタキシ-2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロ]オ[2,3-b]ビリジン]-4-イル]-1,4-シアゼ/シ-1-カルボキシレート	32及び 113	i	(400MHz, CDCl ₃) ⁵ : 1. 26(t, J=7. 0Hz, 3H)、 1. 61~1. 95(m, 8H)、2. 19~2. 29(m, 2H)、 2. 62~2. 84(m, 5H)、3. 44~3. 57(m, 4H)、 3. 83(s, 3H)、4. 14(q, J=7. 0Hz, 2H)、 7. 02~7. 03(m, 1H)、7. 74~7. 76(m, 1H)、 8. 32~8. 36(m, 1H)	○	m/z 403 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4. 02分、UV活性	
4-18	異性体2:エチル4-[(1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロ]オ[2,3-b]ビリジン]-4-イル)-1,4-シアゼ/シ-1-カルボキシレート	32及び 116	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 31~1. 40(m, 2H)、1. 52~1. 72(m, 8H)、2. 54~2. 73(m, 5H)、3. 30(s, 2H)、 3. 35~3. 40(m, 4H)、4. 03(q, J=7. 0Hz, 2H)、 6. 35(s, 1H)、6. 39~6. 42(m, 1H)、7. 16~7. 18 (m, 1H)、7. 68(dd, J=5. 0, 1. 5Hz, 1H)	G	m/z 359 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5. 25分、UV活性	
4-19	異性体1:エチル4-[(1'-(メチルスルホニル)-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロ]オ[2,3-b]ビリジン]-4-イル]-1,4-シアゼ/シ-1-カルボキシレート	32及び 117	c	(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 31~1. 51(m, 2H)、1. 60~1. 84(m, 8H)、2. 58~2. 84(m, 5H)、3. 31(s, 3H)、 3. 39~3. 48(m, 4H)、3. 84(s, 2H)、4. 03(q, J=7. 0Hz, 2H)、7. 00~7. 03(m, 1H)、 7. 63~7. 65(m, 1H)、8. 11~8. 12(m, 1H)	G	m/z 437 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5. 39分、UV活性	
4-19	異性体2:エチル4-[(1'-(メチルスルホニル)-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロ]オ[2,3-b]ビリジン]-4-イル]-1,4-シアゼ/シ-1-カルボキシレート	32及び 117	c	(400MHz, MeOD-d ₄) ⁵ : 1. 29(t, J=7. 0Hz, 3H)、 1. 51~1. 60(m, 2H)、1. 76~1. 96(m, 8H)、 2. 78~3. 03(m, 5H)、3. 28(s, 3H)、3. 52~3. 65 (m, 4H)、3. 95(s, 2H)、4. 16(q, J=7. 0Hz, 2H)、 7. 01~7. 04(m, 1H)、7. 61~7. 63(m, 1H)、 8. 10(dd, J=1. 0, 5. 0Hz, 1H)	G	m/z 437 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5. 49分、UV活性	
4-20	異性体2:エチル4-[(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-ビロ]オ[2,3-b]ビリジン]-4-イル)-1,4-シアゼ/シ-1-カルボキシレート	32及び 118	c	(400MHz, MeOD-d ₄) ⁵ : 1. 29(t, J=7. 0Hz, 3H)、 1. 76~1. 97(m, 8H)、2. 23~2. 33(m, 2H)、 2. 79~2. 91(m, 5H)、3. 50~3. 61(m, 4H)、 4. 15(q, J=7. 0Hz, 2H)、7. 36(d, J=5. 0Hz, 1H)、8. 12(s, 1H)、8. 25(d, J=5. 0Hz, 1H)	G	m/z 373 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4. 55分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 25】

実施例 番号	名称	中間体	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
			合成 方法			
4-21	異性体1:エチル4-(5'-エタキシ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ビロロ[2, 3-ο]ビリジン]-4-イル)-1, 4-ジアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び 95	i (400MHz, CDCl ₃) 5:1. 26(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 54~1. 98(m, 8H)、2. 15~2. 29(m, 2H)、2. 63~2. 87(m, 5H)、3. 45~3. 57(m, 4H)、3. 89(s, 3H)、4. 14(q, J=7. 0Hz, 2H)、6. 56(s, 1H)、7. 33(s, 1H)、7. 67(s, 1H)		○ (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 96分、UV活性	m/z 403
4-22	異性体2:エチル4-(2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ビロロ[3, 2-ο]ビリジン]-4-イル)-1, 4-ジアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び 99	c (400MHz, DMSO-d ₆) 5:1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 57~1. 86(m, 8H)、2. 00~2. 12(m, 2H)、2. 60~2. 79(m, 5H)、3. 38~3. 42(m, 4H)、4. 04(q, J=7. 0Hz, 2H)、7. 13~7. 14(m, 2H)、8. 07~8. 08(m, 1H)、10. 48(s, 1H)		F (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 53分、UV活性	m/z 373
4-23	異性体1:エチル4-(5'-メチル-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ビロロ[3, 2-ο]ビリジン]-4-イル)-1, 4-ジアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び 120	c (400MHz, DMSO-d ₆) 5:1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 60~1. 87(m, 8H)、2. 00~2. 13(m, 2H)、2. 39(s, 3H)、2. 64~2. 82(m, 5H)、3. 39~3. 44(m, 4H)、4. 04(q, J=7. 0Hz, 2H)、6. 99(d, J=8. 0Hz, 1H)、7. 04(d, J=8. 0Hz, 1H)、10. 35(s, 1H)		F (M+H) ⁺ (ES ⁺)、1. 57分、UV活性	m/z 388
4-24	異性体1:エチル4-(5'-エタキシ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ビロロ[3, 2-ο]ビリジン]-4-イル)-1, 4-ジアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び 97	c (400MHz, DMSO-d ₆) 5:1. 17(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 53~1. 76(m, 8H)、2. 21~2. 36(m, 2H)、2. 68~2. 80(m, 5H)、3. 39~3. 51(m, 4H)、3. 83(s, 3H)、4. 03(q, J=7. 0Hz, 2H)、6. 67(d, J=8. 5Hz, 1H)、7. 23(d, J=8. 5Hz, 1H)、10. 30(s, 1H)		G (M+H) ⁺ (ES ⁺)、5. 48分、UV活性	m/z 403
4-24	異性体2:エチル4-(5'-エタキシ-2'-オキソ-1', 2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-ビロロ[3, 2-ο]ビリジン]-4-イル)-1, 4-ジアゼバシン-1-カルボキシレート	32及び 97	c (400MHz, DMSO-d ₆) 5:1. 18(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 68~1. 78(m, 8H)、2. 00~2. 13(m, 2H)、2. 61~2. 81(m, 5H)、3. 38~3. 47(m, 4H)、3. 80(s, 3H)、4. 04(q, J=7. 0Hz, 2H)、6. 60(d, J=8. 5Hz, 1H)、7. 16(d, J=8. 5Hz, 1H)、10. 20(s, 1H)		G (M+H) ⁺ (ES ⁺)、5. 61分、UV活性	m/z 403
5-1	異性体2:エチル4-[4-(4-エチル-5-メチル-1H-ミダゾール-2-イル)シクロヘキシル]-1, 4-ジアゼバシン-1-カルボキシレート	31	f (400MHz, DMSO-d ₆) & 0. 91~1. 23(m, 7H)、1. 45~1. 68(m, 7H)、1. 90~2. 10(m, 5H)、2. 28~2. 49(m, 3H)、2. 57~2. 62(m, 2H)、2. 64~2. 75(m, 3H)、3. 38~3. 43(m, 4H)、4. 01(q, J=6. 8Hz, 2H)、10. 97(br, s, 1H)		B (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 22分、UV活性	m/z 363

(上記表の続き)

【表3 - 26】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	1H NMR		LCMS法	LCMS \bar{t} -タ
6-1	異性体2:エチル[1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ビペリジン-4-イル]ジメチルカルバメート	1、 12及び 55	b	(400MHz, DMSO-d6) 5.1. 17(t, J=7. 2Hz, 3H)、1. 45~1. 80(m, 7H)、1. 81~1. 99(m, 5H)、2. 24~2. 40(m, 3H)、2. 70(s, 3H)、 2. 95~3. 10(m, 2H)、3. 68~3. 85(m, 1H)、 4. 02(q, J=7. 2Hz, 2H)、7. 32~7. 41(m, 1H)、 7. 41~7. 49(m, 2H)及び7. 50~7. 57(m, 2H)。		m/z 370 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4. 57分、UV活性	B
6-2	異性体2:エチル[1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ビペリジン-4-イル]カルバメート	2、 12及び 55	b	(400MHz, DMSO-d6) 5.1. 05~1. 11(m, 2H)、 1. 14(t, J=7. 0Hz, 3H)、1. 24~1. 32(m, 1H)、 1. 59~1. 92(m, 10H)、2. 23~2. 30(m, 3H)、 2. 82~2. 85(m, 2H)、2. 91~2. 96(m, 2H)、 3. 96(q, J=7. 0Hz, 2H)、7. 11(br, s, 1H)、 7. 35~7. 39(m, 1H)、7. 44~7. 48(m, 2H)及び 7. 51~7. 54(m, 2H)。		m/z 370 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4. 17分、UV活性	B
7-1	異性体1:エチル[1-(2'-オキソ-1', 2'-(ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インダール]-4-イル)ビペリジン-4-イル]カルバメート	65及び 101	c	(400MHz, MeOD-d4) 5.1. 26(t, J=7. 0Hz, 3H)、 1. 72~2. 25(m, 12H)、3. 13~3. 26(m, 2H)、 3. 35~3. 42(m, 1H)、3. 59~3. 78(m, 3H)、 4. 08~4. 13(m, 2H)、7. 00(d, J=7. 5Hz, 1H)、 7. 08(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 29(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 64(d, J=7. 5Hz, 1H)、8. 54(brs, 1H)		m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 61分、UV活性	F
7-1	異性体2:エチル[1-(2'-オキソ-1', 2'-(ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インダール]-4-イル)ビペリジン-4-イル]カルバメート	65及び 101	c	(400MHz, MeOD-d4) 5.1. 26(t, J=7. 0Hz, 3H)、 1. 76~2. 20(m, 10H)、2. 48~2. 57(m, 2H)、 3. 20~3. 26(m, 2H)、3. 37~3. 54(m, 3H)、 3. 67~3. 80(m, 1H)、4. 08~4. 13(m, 2H)、 6. 90(d, J=7. 5Hz, 1H)、7. 04(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 20~7. 23(m, 2H)、8. 56(brs, 1H)		m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 64分、UV活性	F
7-2	異性体1:エチル[1-(2'-オキソ-1', 2'-(ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インダール]-4-イル)ビペリジン-4-イル]メチル]カルバメート	55及び 103	h	(400MHz, MeOD-d4) 5.1. 22~1. 39(m, 5H)、 1. 49~1. 67(m, 3H)、1. 80~2. 06(m, 8H)、 2. 34~2. 39(m, 2H)、2. 55~2. 64(m, 1H)、 3. 03(d, J=6. 5Hz, 2H)、3. 15~3. 18(m, 2H)、 4. 06~4. 17(m, 2H)、6. 97(d, J=7. 5Hz, 1H)、 7. 05(t, J=7. 5Hz, 1H)、7. 26(t, J=7. 5Hz, 1H)、 7. 63(d, J=7. 5Hz, 1H)		m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1. 63分、UV活性	F

(上記表の続き)

【表3 - 27】

表3					
実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR	LCMS法
7-2	異性体2:エチル[[1-(2'-(オキソ-1',2'-ジビドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インダール]-4-イル)ピペリジン-4-イル]メチル)カルバメート]	55及び 103	h	(400MHz, DMSO-d ₆)δ: 1.05~1.39(m, 6H)、 1.59~1.78(m, 9H)、2.09~2.24(m, 4H)、 2.84~2.89(m, 4H)、3.97(q, J=7.0Hz, 2H)、 6.79(d, J=7.5Hz, 1H)、6.94(t, J=7.5Hz, 1H)、7.10~7.15(m, 2H)、7.22(d, J=7.0Hz, 1H)、10.23(s, 1H)	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 1.67分、UV活性
8-1	異性体混合物:エチル5-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-1,5-シアノカーネ-1-カルボキシレート	3及び 12	a	(400MHz, DMSO-d ₆)δ: 1.17(t, J=7.1Hz, 3H)、1.54~1.73(m, 6H)、1.82~2.01(m, 5H)、 2.03~2.30(m, 3H)、2.54~2.66(m, 4H)、 2.95~3.10(m, 2H)、3.68~3.85(m, 1H)、 4.03(a, J=7.1Hz, 2H)、7.32~7.39(m, 1H)、 7.40~7.47(m, 2H)及び7.50~7.57(m, 2H)。	m/z 370 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5.07分、UV活性
9-1	異性体1:エチル2-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-2,6-ジアザスビロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート	4、 1,2及び 55	b	(400MHz, DMSO-d ₆)δ: 1.14(t, J=6.9Hz, 1.19~1.36(m, 2H)、1.75~1.89(m, 4H)、 1.89~1.98(m, 2H)、2.01~2.11(m, 3H)、 2.98~3.11(m, 4H)、3.20~3.35(m, 4H)、 3.97(g, J=6.9Hz, 2H)、7.29~7.35(m, 1H)、 7.36~7.43(m, 2H)及び7.45~7.55(m, 2H)。	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.96分、UV活性
9-1	異性体2:エチル2-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-2,6-ジアザスビロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート	4、 1,2及び 55	b	(400MHz, DMSO-d ₆)δ: 1.17(t, J=7.0Hz, 3H)、 1.63~1.73(m, 4H)、1.76~1.85(m, 2H)、 1.85~2.09(m, 2H)、2.11~2.26(m, 2H)、 2.38~2.49(m, 1H)、2.99~3.10(m, 4H)、 3.22~3.43(m, 4H)、4.01(q, J=7.0Hz, 2H)、 7.34~7.40(m, 1H)及び7.41~7.55(m, 4H)。	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4.59分、UV活性
10-1	異性体混合物:エチル6-(2'-(オキソ-1',2'-ジビドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インダール]-4-イル)-2,6-ジアザスビロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート	65及び 122	j	(400MHz, DMSO-d ₆)δ: 1.53(t, J=7.0Hz, 3H)、 1.55~2.32(m, 10H)、2.55~2.88(m, 5H)、 3.74~3.90(m, 4H)、3.99(q, J=7.0Hz, 2H)、 6.80(d, J=7.5Hz, 1H)、6.91~6.95(m, 1H)、 7.14(td, J=7.5, 1.0Hz, 1H)、7.29(d, J=7.5Hz, 1H)、10.22(s, 1H)	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3.74分、UV活性

(上記表の続き)

【表3 - 28】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	'H NMR		LCMS法	LCMSデータ
11-1	異性体2:エチル7-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート	5、12及び55	b	(400MHz, CDCl ₃) ⁵ : 1. 24(t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 48~1. 59(m, 3H)、1. 67~2. 06(m, 8H), 2. 20~2. 51(m, 4H)、2. 53~2. 67(m, 1H), 2. 69~2. 84(m, 1H)、2. 89~3. 02(m, 1H), 3. 44~3. 56(m, 1H)、3. 63~3. 76(m, 2H), 4. 10(q, J=7. 2Hz, 2H)及 ^a 0. 27~7. 70(m, 5H)。	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 45分、UV活性	B	
12-1	異性体1:エチル8-(2'-オキソ-1',2'-ジヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカノン-2-カルボキシレート	6及び65	k	(400MHz, CDCl ₃) ⁵ : 1. 15~1. 23(m, 3H)、1. 39~2. 10(m, 11H)、2. 28~2. 80(m, 6H), 3. 06~3. 46(m, 6H)、4. 03~4. 11(m, 2H), 6. 76~7. 17(m, 3H)、7. 39~7. 72(m, 2H)	m/z 412 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 58分、UV活性	B	
12-2	異性体1:エチル4-[2-(エトキシカルボニル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イル]-2'-オキソスピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-1'(2'H)-カルボキシレート	12-1及び55	実施例	(400MHz, CDCl ₃) ⁵ : 1. 17~1. 22(m, 3H)、1. 39(t, J=9. 5Hz, 3H)、1. 47~2. 18(m, 16H), 2. 46~2. 70(m, 1H)、3. 07~3. 42(m, 5H), 3. 79~3. 87(m, 1H)、4. 07(q, J=9. 5Hz, 2H), 4. 41(q, J=9. 5Hz, 2H)、7. 06~7. 16(m, 2H), 7. 25~7. 30(m, 1H), 7. 89(d, J=11. 0Hz, 1H)	m/z 484 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 54分、UV活性	B	
13-1	異性体2:エチル8-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカノン-2-カルボキシレート	6及び12	a	(400MHz, CDCl ₃) ⁵ : 1. 26(t, J=7. 2Hz, 3H)、1. 50~1. 62(m, 5H)、1. 63~1. 77(m, 2H), 1. 81~2. 06(m, 6H)、2. 24~2. 38(m, 4H), 2. 45~2. 60(m, 2H)、3. 13~3. 25(m, 2H), 3. 34~3. 48(m, 2H)、4. 13(q, J=7. 2Hz, 2H), 7. 31(t, J=7. 6Hz, 1H)、7. 40(d, J=7. 6Hz, 2H)及 ^a 0. 51(d, J=7. 6Hz, 2H)。	m/z 396 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 71分、UV活性	B	
14-1	異性体1:エチル7-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-3,7-ジアザスピクロ[4.2.0]オクタン-3-カルボキシレート	7及び12		(400MHz, DMSO-d ₆) ⁵ : 1. 19(t, J=6. 8Hz, 3H), 1. 26~1. 42(m, 1H)、1. 52~1. 69(m, 2H), 1. 80~2. 00(m, 6H)、2. 04~2. 12(m, 2H), 2. 18~2. 27(m, 1H)、2. 38(t, J=7. 0Hz, 1H), 2. 91(t, J=7. 2Hz, 1H)、3. 00(d, J=6. 0Hz, 1H)、3. 30~3. 39(m, 2H)、3. 47~3. 60(m, 1H)、3. 81~3. 89(m, 1H)、4. 04(q, J=6. 8Hz, 2H)、7. 33~7. 38(m, 1H)、7. 40~7. 47(m, 2H)及 ^a 0. 57. 50~7. 56(m, 2H)。	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 31分、UV活性	B	

(上記表の続き)

【表3 - 29】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	368		
14-2	異性体2:エチル7-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-3,7-ジアザビシクロ[4,2,0]オクタン-3-カルボキシレート	7及び12	a	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1. 08~1. 22(m, 3H)、1. 59~1. 85(m, 8H)、2. 04~2. 27(m, 2H)、2. 30~2. 44(m, 1H)、2. 87(t, J=6. 8Hz, 1H)、3. 01(dd, J=7. 0及び2. 3, 1H)、3. 37~3. 41(m, 1H)、3. 42~3. 77(m, 5H)、4. 03(q, J=7. 0Hz, 2H)、7. 33~7. 42(m, 1H)及び7. 40~7. 58(m, 4H)。	(M+H) ⁺ (ES ⁺)、5. 01分、UV活性	B	m/z 368
15-1	異性体2:エチル5-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-1(2H)-カルボキシレート	8及び12	a	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1. 08~1. 24(m, 3H)、1. 62~1. 99(m, 7H)、2. 01~2. 43(m, 5H)、2. 55~2. 97(m, 4H)、3. 12~3. 29(m, 1H)、3. 42~3. 59(m, 1H)、3. 91~4. 06(m, 2H)、4. 07~4. 22(m, 1H)、7. 28~7. 39(m, 1H)及び7. 40~7. 56(m, 4H)。	(M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 92分、UV活性	B	m/z 368
16-1	異性体1:エチル1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-カルボキシレート	9、12及び15 55	b	(400MHz, DMSO-d ₆)5:1. 18(t, J=7. 2Hz, 3H)、1. 42~1. 68(m, 4H)、1. 87~2. 19(m, 8H)、2. 41~2. 56(m, 2H)、2. 64~2. 79(m, 2H)、2. 96~3. 06(m, 1H)、3. 21~3. 41(m, 2H)、4. 02(q, J=7. 2Hz, 2H)、7. 33~7. 39(m, 1H)、7. 41~7. 49(m, 2H)及び7. 50~7. 58(m, 2H)。	(M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 10分、UV活性	B	m/z 368
16-1	異性体2:エチル1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-カルボキシレート	9、12及び15 55	b	(400MHz, DMSO-d ₆)5:0. 96~1. 13(m, 3H)、1. 32~1. 48(m, 2H)、1. 63~1. 96(m, 8H)、2. 07~2. 23(m, 2H)、2. 37(td, J=9. 1及び6. 15, 1H)、2. 41~2. 52(m, 2H)、2. 59~2. 71(m, 1H)、2. 76~2. 84(m, 1H)、3. 14~3. 33(m, 2H)、3. 92(g, J=7. 0Hz, 2H)、7. 27~7. 33(m, 1H)、7. 35~7. 42(m, 2H)及び7. 42~7. 49(m, 2H)。	(M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 60分、UV活性	B	m/z 368

(上記表の続き)

【表3 - 30】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR	LCMS法	LCMSデータ
17-1	異性体2:エチル3-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)-7,7-ジアザビシクロ[4.2.0]オクタン-3-カルボキシレート	10、 12及び 55	b	(400MHz, DMSO-d ₆) 5:1. 00~1. 12(m, 3H)、 1. 15~1. 25(m, 2H)、1. 48~1. 77(m, 3H)、 1. 77~1. 94(m, 4H)、2. 03~2. 12(m, 1H)、 2. 13~2. 28(m, 2H)、2. 31~2. 56(m, 3H)、 2. 70(dd, J=12及J5, 7, 1H) 3. 40~3. 49(m 1H)、3. 69~3. 82(m, 1H)、3. 84~4. 02(m, 2H)、 4. 14~4. 25(m, 1H)、7. 25~7. 33(m, 1H)、 7. 34~7. 41(m, 2H) 及J7. 42~7. 51(m, 2H)。	B	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4. 43分、UV活性。
18-1	異性体1:エチル(4aS, 7aS)-1-(4-シアノ-4-フェニルシクロヘキシル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-カルボキシレート	11及び 12	a	(400MHz, DMSO-d ₆) 5:1. 12~1. 21(m, 3H)、 1. 22~1. 68(m, 7H)、1. 71~1. 84(m, 2H)、 1. 86~2. 26(m, 6H)、2. 58~2. 74(m, 1H)、 3. 07~3. 31(m, 3H)、3. 36~3. 59(m, 2H)、 3. 95~4. 09(m, 2H)、7. 32~7. 40(m, 1H)、 7. 40~7. 48(m, 2H) 及J7. 51~7. 58(m, 2H)。	B	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 4. 39分、UV活性。
19-1	異性体2:4-[(1R, 3S)-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]アミノ-1-(ヒジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリル	26及び 126	I	(400MHz, CDCl ₃) 5:1. 55~1. 66(m, 2H)、 1. 69~1. 81(m, 2H)、1. 88~2. 16(m, 8H)、 2. 37(s, 3H) 2. 38~2. 55(m, 3H)、2. 97~3. 06 (m, 1H)、3. 25~3. 40(m, 2H)、7. 21~7. 27 (m, 1H)、7. 53~7. 61(m, 1H)、7. 73(t, J=7. 4Hz, 1H)、8. 62(d, J=5. 1Hz, 1H)。	E	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 3. 58分、UV活性。
19-2	異性体2:4-[(1R, 3S)-3-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロペンチル]アミノ-1-フェニルシクロヘキサンカルボニトリル	12及び 128	I	(400MHz, CDCl ₃) 5:1. 32(t, J=7. 4Hz, 3H)、 1. 55~1. 66(m, 1H)、1. 70~1. 82(m, 3H)、 1. 84~1. 93(m, 3H)、1. 97~2. 17(m, 5H)、 2. 24~2. 35(m, 2H)、2. 38~2. 49(m, 1H)、 2. 74(q, J=7. 7Hz, 2H)、3. 02~3. 08(m, 1H)、 3. 24~3. 42(m, 2H)、7. 29~7. 35(m, 1H)、 7. 40(t, J=7. 8Hz, 2H)、7. 47~7. 54(m, 2H)。	E	m/z 365 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5. 02分、UV活性。
20-1	異性体2:1-フェニル-4-[6-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]-2-アザスビロ[3. 3]ヘプタ-2-イル]シクロヘキサンカルボニトリル	12及び 131	I	(400MHz, CDCl ₃) 5:1. 68~1. 76(m, 2H)、 1. 78~1. 93(m, 4H)、2. 20~2. 31(m, 2H)、 2. 33~2. 40(m, 1H)、2. 57~2. 74(m, 4H)、 3. 16(s, 2H)、3. 25(s, 2H)、3. 67~3. 80(m, 1H)、7. 28~7. 34(m, 1H)、7. 40(t, J=7. 8Hz, 2H)、7. 52(d, J=7. 0Hz, 2H)。	E	m/z 417 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、 5. 90分、UV活性。

(上記表の続き)

【表3 - 3 1】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
21-1	異性体3:4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3,4]オクタ-6-イル]-1-(フェニルシクロヘキサンカルボニトリル)	1,2及び133	(400MHz, CDCl ₃) ⁵ ; 1.82~1.90(m, 2H), 1.91~1.97(m, 4H), 2.00~2.06(m, 2H), 2.24~2.37(m, 3H), 2.38(s, 3H), 2.40~2.52(m, 1H), 2.59~2.67(m, 4H), 3.62~3.73(m, 1H), 7.28~7.34(m, 1H), 7.39(t, J=7.6Hz, 2H), 7.50(d, J=7.0Hz, 2H)。			m/z 377 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.31分、UV活性	
21-2	異性体3:1-(2-フルオロフェニル)-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3,4]オクタ-6-イル]-1-(シクロヘキサンカルボニトリル)	19及び133	(400MHz, CDCl ₃) ⁵ ; 1.90~2.05(m, 7H), 2.33~2.51(m, 8H), 2.38(d, J=1.2Hz, 3H), 2.58~2.68(m, 4H), 3.60~3.71(m, 1H), 7.06~7.19(m, 2H), 7.28~7.35(m, 1H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H)。			m/z 395 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 5.35分、UV活性	
21-3	異性体3:1-(5-フルオロビリジン-2-イル)-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3,4]オクタ-6-イル]-1-(シクロヘキサンカルボニトリル)	27及び133	(400MHz, MeOD-d ₄) ⁵ ; 1.70~1.84(m, 2H), 1.85~2.10(m, 5H), 2.28~2.36(m, 4H), 2.38~2.46(m, 4H), 2.51~2.61(m, 3H), 2.63~2.71(m, 4H), 3.65~3.75(m, 1H), 7.61~7.75(m, 2H), 8.47~8.57(m, 1H)。			m/z 396 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.23分、UV活性	
21-3	異性体4:1-(5-フルオロビリジン-2-イル)-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3,4]オクタ-6-イル]-1-(シクロヘキサンカルボニトリル)	27及び133	(400MHz, MeOD-d ₄) ⁵ ; 1.77~2.02(m, 7H), 2.31~2.45(m, 6H), 2.45~2.54(m, 3H), 2.54~2.64(m, 4H), 2.78(s, 2H), 3.65~3.75(m, 1H), 7.61~7.73(m, 2H), 8.50(d, J=2.8Hz, 1H)。			m/z 396 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.43分、UV活性	
21-4	異性体4:1-(5-メチキシリジン-2-イル)-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3,4]オクタ-6-イル]-1-(シクロヘキサンカルボニトリル)	44及び133	(400MHz, MeOD-d ₄) ⁵ ; 1.75~2.01(m, 10H), 2.30~2.45(m, 5H), 2.54~2.65(m, 5H), 2.78(s, 2H), 3.63~3.72(m, 1H), 3.88(s, 3H), 7.42(dd, J=8.8, 3.0Hz, 1H), 7.55(d, J=8.8Hz, 1H), 8.26(d, J=3.0Hz, 1H)。			m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 4.25分、UV活性	
21-5	異性体1:4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3,4]オクタ-6-イル]-1-(5-メチルビリジン-2-イル)-1-(シクロヘキサンカルボニル)	43及び133	(400MHz, MeOD-d ₄) ⁵ ; 1.32(s, 2H), 1.66~1.82(m, 3H), 1.97(dd, J=13.3, 3.0Hz, 2H), 2.05~2.26(m, 10H), 2.34~2.50(m, 5H), 2.68~2.78(m, 1H), 3.12(s, 2H), 3.63~3.77(m, 1H), 7.40(d, J=8.1Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.0, 2.3Hz, 1H), 8.29(d, J=2.2Hz, 1H)。			m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺), 3.50分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 3 2】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	'H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES+		
21-5	異性体2:4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3,4]オクタ-6-イル]-1-(5-メチルビリジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニル	43及び 133	c	(400MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.81(dt, J=13.7, 10, 2Hz, 2H)、2.00(t, J=7.2Hz, 2H)、2.09 (td, J=13.9, 3.6Hz, 2H)、2.19~2.29(m, 5H)、2.34(s, 3H)、2.36(s, 3H)、2.40~2.50 (m, 2H)、2.54~2.64(m, 2H)、2.85(t, J=7.2Hz, 2H)、3.06(s, 2H)、3.65~3.79(m, 1H)、7.53(d, J=8.1Hz, 1H)、7.69(dd, J=8.1, 2.3Hz, 1H)、8.41(d, J=2.2Hz, 1H)。	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3.60分、UV活性	R	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3.60分、UV活性
22-1	異性体1:4-[{(3R)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)[ベ]ジン-1-イル]スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2'(1'H)-オノン	65及び 135	I	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1.59~1.98(m, 9H)、2.12~2.22(m, 1H)、2.28~2.38(m, 2H)、2.40(s, 3H)、2.42~2.54(m, 1H)、2.60~2.82 (m, 2H)、2.96~3.12(m, 1H)、3.20~3.39(m, 2H)、6.85(d, J=7.4Hz, 1H)、7.03(t, J=8.2Hz, 1H)、7.09~7.23(m, 2H)、7.78(s, 1H)。	m/z 367 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3.95分、UV活性	E	m/z 367 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3.95分、UV活性
22-2	異性体1:5'-メタキシ-4-[{(3R)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)[ベ]ジン-1-イル]スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2'(1'H)-オノン	80及び 135	c	(400MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.59~1.80(m, 4H)、1.87~2.06(m, 7H)、2.11~2.20(m, 1H)、2.36(s, 3H)、2.44~2.52(m, 1H)、2.59~2.75 (m, 2H)、3.02~3.10(m, 1H)、3.19~3.27 (m, 1H)、3.33~3.39(m, 1H)、3.79(s, 3H)、6.78~6.91(m, 2H)、7.14~7.21(m, 1H)。1つの交換可能なプロトトンは観察されなかった。	m/z 397 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.87分、UV活性	I	m/z 397 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4.87分、UV活性
22-3	異性体1:5'-メチル-4-[{(3R)-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)[ベ]ジン-1-イル]スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2'(1'H)-オノン	70及び 135	c	(400MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.61(d, J=8.9Hz, 2H)、1.70~1.80(m, 2H)、1.87~1.94(m, 6H)、2.00~2.10(m, 2H)、2.16(d, J=7.5Hz, 1H)、2.34(s, 3H)、2.36(s, 3H)、2.42~2.52(m, 1H)、2.58~2.76(m, 2H)、3.06~3.42(m, 2H)、6.83(d, J=7.9Hz, 1H)、7.06(d, J=8.2Hz, 1H)、7.43(s, 1H)。NHは観察されなかつた。	m/z 381 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3.57分、UV活性	R	m/z 381 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3.57分、UV活性

(上記表の続き)

【表3 - 3 3】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	1H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				m/z	ES+		
22-4	異性体1:6'-メチル-4-[(3R)-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ビペリジン-1-イル]スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-2' (1'H)-オノン	6B及び135	c	(400MHz, MeOD-d ₄) 5; 1. 59(d, J=8. 4Hz, 2H)、1. 65~1. 79(m, 2H)、1. 80~2. 03(m, 7H)、2. 10~2. 20(m, 1H)、2. 33(s, 3H)、2. 36(s, 3H)、2. 49(t, J=10. 5Hz, 1H)、2. 60~2. 76(m, 2H)、3. 05(d, J=11. 4Hz, 1H)、3. 18~3. 38(m, 2H)、6. 78(s, 1H)、6. 86(d, J=7. 8Hz, 1H)、7. 46(d, J=7. 7Hz, 1H)。NHは観察されなかつた。	R	m/z 381 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 61分、UV活性	
23-1	異性体1:4-([(2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル]メチル)アミノ)スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-2' (1'H)-オノン	65及び137	I	(400MHz, CDCl ₃) 5; 1. 14~1. 21(m, 1H)、1. 43~1. 49(m, 1H)、1. 64~1. 74(m, 3H)、1. 81~1. 90(m, 1H)、1. 91~1. 98(m, 2H)、1. 98~2. 11(m, 4H)、2. 34(s, 3H)、2. 72~2. 87(m, 4H)、6. 93(d, J=7. 8Hz, 1H)、7. 02(t, J=7. 2Hz, 1H)、7. 24(t, J=7. 8Hz, 1H)、7. 58(d, J=7. 8Hz, 1H)、7. 98~8. 23(m, 1H)。	E	m/z 353 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 12分、UV活性	
24-1	異性体1:4-([(1R, 3S)-3-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]シクロペンチル]アミノ)スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-2' (1'H)-オノン	65及び138	I	(400MHz, CDCl ₃) 5; 1. 54~1. 77(m, 5H)、1. 85~2. 15(m, 7H)、2. 17~2. 34(m, 2H)、2. 34~2. 57(m, 1H)、2. 75~2. 88(m, 1H)、3. 45~3. 57(m, 1H)、3. 58~3. 78(m, 1H)、6. 93~6. 98(m, 1H)、6. 98~7. 04(m, 1H)、7. 24(t, J=7. 8Hz, 1H)、7. 52~7. 65(m, 1H)、8. 52(br. s, 1H)。	E	m/z 421 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 42分、UV活性	
24-2	異性体1:5'-メチル-4-([(1R, 3S)-3-[3-(トリフルオロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]シクロペンチル]アミノ)スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-2' (1'H)-オノン	70及び138	I	(400MHz, MeOD-d ₄) 5; 1. 47~1. 62(m, 3H)、1. 63~1. 85(m, 3H)、1. 85~1. 98(m, 4H)、1. 98~2. 09(m, 2H)、2. 09~2. 33(m, 1H)、2. 35(s, 3H)、2. 35~2. 68(m, 1H)、2. 79~2. 91(m, 1H)、3. 54~3. 84(m, 3H)、6. 83(d, J=7. 8Hz, 1H)、7. 05(d, J=7. 9Hz, 1H)、7. 57(s, 1H)。NHは観察されなかつた。	R	m/z 435 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 19分、UV活性	

(上記表の続き)

【表3 - 3 4】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR		LCMS法	LCMSデータ
				(400MHz, MeOD-d ₄) 5: 1. 29(s, 1H)、1. 59~1. 77(m, 1H)、1. 73~1. 81(m, 4H)、1. 81~1. 92(m, 3H)、2. 00~2. 20(m, 5H)、2. 30(s, 3H)、2. 33(s, 3H)、2. 49(dt, J=13. 6, 7. 0Hz, 1H)、2. 71~2. 81(m, 1H)、3. 32~3. 53(m, 2H)、6. 70(s, 1H)、6. 82(d, J=7. 7Hz, 1H)、7. 08(d, J=7. 7Hz, 1H)。	NHは観察されなかった。		
24-3	異性体1:6' -メチル-4-[[(1R, 3S)-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-2'(1'H)-オン	68及び126	I	1. 49~1. 61(m, 2H)、1. 62~1. 79(m, 2H)、1. 82~1. 95(m, 4H)、2. 14~2. 25(m, 1H)、2. 56~2. 70(m, 4H)、2. 76(q, J=7. 8Hz, 2H)、3. 28(s, 2H)、3. 38(s, 2H)、3. 57~3. 68(m, 1H)、6. 91(d, J=7. 8Hz, 1H)、6. 98(t, d, J=7. 6Hz, 1H)、7. 22(t, J=7. 4Hz, 1H)、7. 60(d, J=7. 4Hz, 1H)、8. 08(br. s, 1H)。	(400MHz, CDCl ₃) 5: 1. 33(t, J=7. 6Hz, 3H)、1. 49~1. 61(m, 2H)、1. 62~1. 79(m, 2H)、1. 82~1. 95(m, 4H)、2. 14~2. 25(m, 1H)、2. 56~2. 70(m, 4H)、2. 76(q, J=7. 8Hz, 2H)、3. 28(s, 2H)、3. 38(s, 2H)、3. 57~3. 68(m, 1H)、6. 91(d, J=7. 8Hz, 1H)、6. 98(t, d, J=7. 6Hz, 1H)、7. 22(t, J=7. 4Hz, 1H)、7. 60(d, J=7. 4Hz, 1H)、8. 08(br. s, 1H)。	R	m/z 381 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 41分、UV活性
25-1	異性体1:4-[6-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタ-2-イル]スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-2'(1'H)-オン	65及び140	I	1. 49~1. 61(m, 2H)、1. 62~1. 79(m, 2H)、1. 82~1. 95(m, 4H)、2. 14~2. 25(m, 1H)、2. 56~2. 70(m, 4H)、2. 76(q, J=7. 8Hz, 2H)、3. 28(s, 2H)、3. 38(s, 2H)、3. 57~3. 68(m, 1H)、6. 91(d, J=7. 8Hz, 1H)、6. 98(t, d, J=7. 6Hz, 1H)、7. 22(t, J=7. 4Hz, 1H)、7. 60(d, J=7. 4Hz, 1H)、8. 08(br. s, 1H)。	(400MHz, CDCl ₃) 5: 1. 33(t, J=7. 6Hz, 3H)、1. 49~1. 61(m, 2H)、1. 62~1. 79(m, 2H)、1. 82~1. 95(m, 4H)、2. 14~2. 25(m, 1H)、2. 56~2. 70(m, 4H)、2. 76(q, J=7. 8Hz, 2H)、3. 28(s, 2H)、3. 38(s, 2H)、3. 57~3. 68(m, 1H)、6. 91(d, J=7. 8Hz, 1H)、6. 98(t, d, J=7. 6Hz, 1H)、7. 22(t, J=7. 4Hz, 1H)、7. 60(d, J=7. 4Hz, 1H)、8. 08(br. s, 1H)。	E	m/z 393 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 77分、UV活性
26-1	異性体2:5' -メチル-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3. 4]オクタ-6-イール]スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-2'(1'H)-オン	70及び133	c	1. 80~1. 96(m, 4H)、2. 01(t, J=7. 2Hz, 2H)、2. 06~2. 17(m, 3H)、2. 34(s, 2x3H)、2. 42~2. 53(m, 2H)、2. 61(t, J=10. 5Hz, 2H)、2. 78(t, J=7. 1Hz, 2H)、2. 98(s, 2H)、3. 65~3. 77(m, 1H)、6. 82(d, J=7. 9Hz, 1H)、7. 05(d, J=8. 0Hz, 1H)、7. 61(s, 1H)。	(400MHz, MeOD-d ₄) 5: 1. 55(d, J=10. 7Hz, 2H)、1. 80~1. 96(m, 4H)、2. 01(t, J=7. 2Hz, 2H)、2. 06~2. 17(m, 3H)、2. 34(s, 2x3H)、2. 42~2. 53(m, 2H)、2. 61(t, J=10. 5Hz, 2H)、2. 78(t, J=7. 1Hz, 2H)、2. 98(s, 2H)、3. 65~3. 77(m, 1H)、6. 82(d, J=7. 9Hz, 1H)、7. 05(d, J=8. 0Hz, 1H)、7. 61(s, 1H)。	R	m/z 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 11分、UV活性
26-2	異性体1:5' -メトキシ-4-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3. 4]オクタ-6-イール]スピロ[シクロヘキサン-1, 3'-インドール]-2'(1'H)-オン	80及び133	c	1. 76~1. 96(m, 4H)、2. 02(t, J=7. 3Hz, 1H)、2. 05~2. 15(m, 2H)、2. 15~2. 21(m, 1H)、2. 28~2. 38(m, 3H)、2. 47~2. 65(m, 4H)、2. 75~2. 95(m, 4H)、2. 99(s, 1H)、3. 63~3. 83(m, 4H)、6. 78~6. 90(m, 2H)、7. 36(dd, J=9. 5, 2. 3Hz, 1H)。NHは観察されなかった。	(400MHz, MeOD-d ₄) 5: 1. 54~1. 64(m, 2H)、1. 76~1. 96(m, 4H)、2. 02(t, J=7. 3Hz, 1H)、2. 05~2. 15(m, 2H)、2. 15~2. 21(m, 1H)、2. 28~2. 38(m, 3H)、2. 47~2. 65(m, 4H)、2. 75~2. 95(m, 4H)、2. 99(s, 1H)、3. 63~3. 83(m, 4H)、6. 78~6. 90(m, 2H)、7. 36(dd, J=9. 5, 2. 3Hz, 1H)。NHは観察されなかった。	S	m/z 423 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 00分、UV活性

(上記表の続き)

【表3 - 35】

実施例番号	名称	中間体	合成方法	¹ H NMR	LCMS法	LCMSデータ
26-2	異性体3.5'-メトキシ-4-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3,4]オクタ-6-イル]スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2'-(1'H)-オノン	80及び133	c	(400MHz, MeOD-d ₄) 5:1. 76~1. 92(m, 4H)、2. 06~2. 27(m, 4H)、2. 34(s, 3H)、2. 36(d, J=12, 1Hz, 1H)、2. 43~2. 51(m, 5H)、2. 75~2. 90(m, 5H)、3. 68~3. 82(m, 4H)、6. 69~6. 85(m, 3H). NHは観察されなかつた。	S	m/z 423 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、3. 29分、UV活性
26-3	異性体1:4-[2-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-アザスピロ[3,4]オクタ-6-イル]スピロ[シクロヘキサン-1,3'-インドール]-2'-(1'H)-オノン	65及び141	I	(400MHz, CDCl ₃) 5:1. 27~1. 37(m, 3H)、1. 64~2. 02(m, 7H)、2. 00~2. 15(m, 3H)、2. 20~2. 33(m, 1H)、2. 40~2. 58(m, 4H)、2. 64~2. 89(m, 6H)、3. 56~3. 72(m, 1H)、6. 92(d, J=7. 8Hz, 1H)、6. 99(td, J=7. 6, 5. 0Hz, 1H)、7. 17~7. 27(m, 1H)、7. 59(d, J=7. 6Hz, 1H)、8. 44(s, 1H)。	E	m/z 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 02分、UV活性
27-1	異性体2:4-((2-(3-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)シクロプロピル)メチル)アミノ-1-フェニルシクロヘキサンカルボニトリル	12及び143	I	(400MHz, CDCl ₃) 5:1. 12(ddd, J=8, 6, 4, 4. 7Hz, 1H)、1. 30(t, J=7. 6Hz, 3H)、1. 42(dt, J=9, 2, 4. 8Hz, 1H)、1. 72~1. 92(m, 5H)、1. 96~2. 08(m, 3H)、2. 24~2. 36(m, 3H)、2. 61(dd, J=12, 4, 6, 8Hz, 1H)、2. 64~2. 75(m, 3H)、2. 95~3. 05(m, 1H)、7. 25~7. 35(m, 1H)、7. 39(dd, J=8, 6, 6, 8Hz, 2H)、7. 44~7. 54(m, 2H)。	E	m/z 351 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 52分、UV活性
28-1	異性体2:1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-4-((1'R, 3S)-3-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロベンチル)アミノシクロヘキサンカルボニトリル	27及び138	c	(400MHz, MeOD-d ₄) 5:1. 48~1. 85(m, 4H)、1. 86~2. 10(m, 5H)、2. 17~2. 40(m, 2H)、2. 45~2. 60(m, 3H)、2. 91~2. 97(m, 1H)、3. 29~3. 33(m, 1H)、3. 34~3. 44(m, 1H)、3. 52~3. 77(m, 1H)、7. 61~7. 76(m, 2H)、8. 50(t, J=2, 6Hz, 1H)。	R	m/z 424 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 70分、UV活性
28-2	異性体2:1-(5-メチルピリジン-2-イル)-4-((1'R, 3S)-3-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]シクロベンチル)アミノシクロヘキサンカルボニトリル	43及び138	c	(400MHz, MeOD-d ₄) 5:1. 64~1. 71(m, 5H)、1. 85~2. 05(m, 5H)、2. 08~2. 28(m, 2H)、2. 30~2. 40(m, 4H)、2. 40~2. 56(m, 2H)、2. 90~2. 98(m, 1H)、3. 29~3. 50(m, 1H)、3. 50~3. 76(m, 1H)、7. 56(d, J=8, 4Hz, 1H)、7. 71(d, J=8, 4Hz, 1H)、8. 44(s, 1H)。	R	m/z 420 (M+H) ⁺ (ES ⁺)、4. 98分、UV活性

(上記表の続き)

【0404】

生物活性

実施例 A

ホスホ-E R K 1 / 2 アッセイ

Alpha screen Sure fire ホスホ-E R K 1 / 2 アッセイを用いて機能アッセイを行った (Crouch & Osmond, Comb. Chem. High Throughput Screen, 2008)。E R K 1 / 2 のリン酸化は、G q / 1 1 及び G i / o タンパク質の両方の共役受容体活性化の結果引き起こされるため、異なる受容体サブタイプで異なるアッセイ様式を使用するよりも、M 1、M 3 (G q / 1 1 共役

) 及び M 2 、 M 4 受容体 (G i / o 共役) の評価に非常に適している。ヒトムスカリン M 1 、 M 2 、 M 3 又は M 4 受容体を安定的に発現する C H O 細胞を、 9 6 ウェル組織培養プレート上の M E M - + 1 0 % 透析 F B S 中にプレーティングした (2 5 K / ウェル) 。接着後、血清を抜いて細胞を一晩培養した。 5 μ L のアゴニストを細胞に 5 分間 (3 7) 添加することにより、アゴニスト刺激を行った。培地を除去し、 5 0 μ L の溶解バッファーを加えた。 1 5 分後、 4 μ L の試料を 3 8 4 ウェルプレートに移し、 7 μ L の検出混合液を加えた。プレートを暗所で穏やかに攪拌しながら 2 時間インキュベートした後、 P H E R A s t a r プレートリーダーで読み取った。

【 0 4 0 5 】

各受容体サブタイプの得られたデータから、 p E C 5 0 及び E m a x 値を計算した。 10

【 0 4 0 6 】

結果は様々な実施例であり、以下の表 4 に示す。

【 0 4 0 7 】

各実施例では、少なくとも 2 つのジアステレオマーが存在し、指定されている場合、このジアステレオマーは分離されており、分析用 L C M S 上の保持時間に基づいて割り当てられている。全ての活性異性体の分析データを表 3 に報告する。

【 0 4 0 8 】

20

30

40

50

【表4 - 1】

実施例番号	ムスカリノ活性			
	pEC ₅₀ M1 (AChに対する Emax %)	pEC ₅₀ M2 (AChに対する Emax %)	pEC ₅₀ M3 (AChに対する Emax %)	pEC ₅₀ M4 (AChに対する Emax %)
ACh	8. 33(102)	7. 82(105)	8. 12(115)	8. 09(110)
1-1異性体2	7. 29(117)	<4. 7(3)	<4. 7(18)	<4. 7(18)
1-2異性体2	6. 68(102)	<4. 7(23)	<4. 7(1)	6. 13(52)
1-3異性体2	7. 51(119)	<4. 7(0)	<4. 7(1)	<4. 7(13)
1-4異性体2	7. 45(98)	<4. 7(3)	<4. 7(8)	<4. 7(7)
1-5異性体2	6. 94(125)	<4. 7(5)	<4. 7(33)	<4. 7(46)
1-6異性体2	6. 64(116)	NT	NT	5. 75(49)
1-8異性体2	6. 6(120)	NT	NT	<4. 7(0)
1-9異性体2	7. 56(99)	<4. 7(6)	<4. 7(2)	<4. 7(12)
1-10異性体2	7. 55(106)	<4. 7(6)	<4. 7(9)	<4. 7(24)
1-11異性体2	6. 83(99)	<4. 7(0)	<4. 7(1)	<4. 7(9)
1-14異性体2	6. 91(89)	<4. 7(2)	<4. 7(0)	<4. 7(32)
1-15異性体2	6. 57(39)	NT	NT	<4. 7(7)
1-20異性体2	6. 83(78)	<4. 7(0)	<4. 7(0)	<4. 7(19)
1-21異性体2	6. 96(64)	<4. 7(1)	<4. 7(5)	<4. 7(15)
2-1異性体1	7. 13(74)	<4. 7(2)	<4. 7(4)	<4. 7(10)
2-2異性体1	6. 80(103)	NT	NT	6. 06(84)
2-3異性体1	7. 11(32)	NT	NT	<4. 7(1)
2-4異性体1	7. 18(65)	<4. 8(3)	<4. 8(11)	<4. 8(11)
2-5異性体1	8. 11(49)	<4. 7(13)	<4. 7(15)	<4. 8(5)
2-6異性体1	6. 73(66)	<4. 7(11)	<4. 7(16)	7. 22(54)
2-7異性体2	7. 28(89)	<4. 7(5)	<4. 7(2)	<4. 7(16)
2-7異性体1	5. 75(35)	NT	NT	<4. 7(1)
2-8異性体1	7. 03(59)	NT	NT	<4. 7(10)
2-9異性体1	6. 55(77)	NT	NT	<4. 75(1)
2-10異性体1	8. 10(64)	<4. 7(27)	<4. 7(4)	<4. 7(39)
2-14異性体2	6. 93(77)	NT	NT	<4. 75(6)
2-17異性体1	7. 25(48)	<4. 7(7)	<4. 7(7)	<4. 7(18)
2-18異性体1	6. 83(122)	<4. 7(21)	<4. 7(11)	6. 76(141)
2-19異性体1	5. 68(63)	NT	NT	<4. 7(19)
2-20異性体1	6. 43(32)	NT	NT	<4. 7(16)
2-21異性体2	6. 33(58)	NT	NT	6. 61(86)
3-2異性体混合物	7. 60(96)	<4. 7(7)	<4. 7(46)	7. 13(76)
3-3異性体混合物	8. 01(101)	<4. 7(38)	<4. 7(35)	7. 20(85)
3-4異性体混合物	6. 53(86)	<4. 7(12)	<4. 7(40)	6. 08(46)
3-5異性体混合物	7. 08(101)	<4. 7(5)	<4. 7(36)	6. 51(47)
3-6異性体混合物	8. 02(105)	<4. 7(11)	<4. 7(38)	7. 00(62)
3-7異性体混合物	6. 41(101)	<4. 7(35)	<4. 7(34)	5. 77(48)
3-8異性体混合物	7. 45(106)	<4. 7(18)	<4. 7(7)	6. 98(62)
3-9異性体混合物	6. 94(98)	<4. 7(33)	<4. 7(0)	<4. 7(2)
3-11異性体混合物	7. 14(97)	<4. 7(43)	<4. 7(15)	6. 41(99)
3-12異性体混合物	6. 81(116)	<4. 7(5)	<4. 7(3)	5. 97(48)
3-16異性体混合物	8. 18(103)	<4. 7(10)	<4. 7(39)	6. 90(90)
3-17異性体1	8. 52(92)	<4. 7(0)	<4. 7(0)	7. 14(80)
3-19異性体2	7. 52(101)	<4. 7(5)	<4. 7(6)	5. 76(39)
3-20異性体2	7. 94(139)	<4. 7(27)	<4. 7(2)	<4. 7(7)
3-21異性体混合物	6. 14(90)	<4. 7(3)	<4. 7(2)	<4. 7(53)
3-26異性体混合物	7. 39(85)	NT	NT	NT
3-28異性体混合物	6. 11(116)	<4. 7(15)	<4. 7(7)	6. 61(91)
3-29異性体混合物	6. 27(75)	<4. 7(3)	<4. 7(3)	6. 70(68)

10

20

30

40

50

【表4 - 2】

(上記表の続き)

実施例番号	表4 ムスカリン活性			
	pEC ₅₀ M1 (AChに対する Emax %)	pEC ₅₀ M2 (AChに対する Emax %)	pEC ₅₀ M3 (AChに対する Emax %)	pEC ₅₀ M4 (AChに対する Emax %)
3-30異性体1	6. 53(104)	<4. 7(6)	<4. 7(0)	6. 64(72)
3-31異性体1	7. 71(91)	<4. 7(8)	<4. 7(0)	5. 59(52)
3-32異性体1	7. 65(106)	<4. 7(2)	<4. 7(0)	6. 12(30)
4-3異性体2	6. 10(57)	<4. 7(3)	<4. 7(2)	<4. 7(20)
4-4異性体2	6. 59(48)	NT	NT	<4. 7(12)
4-6異性体1	6. 24(85)	NT	NT	5. 49(26)
4-6異性体2	7. 44(130)	<4. 8(39)	<4. 8(17)	7. 12(116)
4-7異性体1	7. 35(115)	<4. 7(16)	<4. 7(20)	5. 27(100)
4-8異性体1	5. 96(67)	NT	NT	6. 42(52)
4-8異性体2	6. 69(97)	<4. 7(17)	<4. 7(9)	7. 01(95)
4-11異性体2	6. 88(107)	<4. 7(9)	<4. 7(2)	6. 51(55)
4-12異性体1	7. 05(107)	<4. 7(3)	<4. 7(34)	<4. 7(10)
4-13異性体2	6. 02(38)	NT	NT	6. 46(39)
4-14異性体1	6. 01(76)	NT	NT	<4. 7(24)
4-16異性体1	6. 05(60)	NT	NT	<4. 7(5)
4-17異性体2	6. 36(89)	NT	NT	<4. 7(19)
4-19異性体1	5. 17(104)	NT	NT	6. 49(97)
4-24異性体1	6. 09(75)	NT	NT	6. 50(61)
5-1異性体2	7. 18(115)	<4. 7(8)	<4. 7(7)	6. 29(26)
6-2-異性体2	7. 23(129)	<4. 7(0)	<4. 7(12)	7. 27(49)
7-1異性体1	6. 59(112)	NT	NT	6. 80(26)
7-1異性体2	6. 31(68)	NT	NT	6. 55(20)
7-2異性体1	7. 12(122)	<4. 7(37)	<4. 7(3)	6. 77(32)
7-2異性体2	6. 41(66)	NT	NT	<4. 7(10)
9-1異性体1	6. 67(84)	<4. 7(7)	<4. 7(0)	<4. 7(14)
10-1異性体混合物	7. 41(39)	NT	NT	<4. 7(8)
11-1異性体2	6. 56(105)	<4. 7(1)	<4. 7(3)	<4. 7(19)
12-1異性体1	7. 86(109)	<4. 7(18)	<4. 7(1)	8. 32(82)
12-2異性体1	7. 59(65)	<4. 7(27)	<4. 7(0)	7. 97(48)
13-1異性体2	9. 35(121)	<4. 7(21)	<4. 7(7)	9. 84(121)
14-1異性体2	7. 05(106)	<4. 7(0)	<4. 7(1)	6. 45(63)
15-1異性体2	6. 81(117)	<4. 7(14)	<4. 7(6)	6. 84(21)
17-1異性体2	7. 01(111)	<4. 7(9)	<4. 7(9)	6. 60(61)
19-1異性体2	5. 76(45)	<4. 7(21)	<4. 7(8)	6. 65(83)
19-2異性体2	6. 72(118)	5. 62(35)	<4. 7(5)	6. 86(96)
20-1異性体2	6. 66(78)	<4. 7(61)	<4. 7(30)	6. 90(58)
21-2異性体3	7. 14(77)	<4. 7(16)	<4. 7(15)	7. 21(58)
21-3異性体3	6. 25(51)	NT	NT	<4. 7(15)
21-3異性体4	6. 79(80)	NT	NT	7. 16(75)
21-4異性体4	5. 67(47)	NT	NT	6. 51(68)
21-5異性体1	<4. 7(18)	NT	NT	5. 97(55)
21-5異性体2	4. 84(82)	NT	NT	5. 90(51)
22-1異性体1	6. 64(83)	<4. 7(11)	<4. 7(11)	6. 40(47)
22-2異性体1	7. 15(55)	<4. 7(12)	<4. 7(21)	6. 27(42)
22-3異性体1	6. 91(51)	<4. 7(17)	<4. 7(59)	6. 85(40)
22-4異性体1	7. 10(76)	<4. 7(20)	<4. 7(17)	6. 66(39)
23-1異性体1	6. 46(113)	NT	<4. 7(8)	6. 60(78)
24-1異性体1	6. 66(89)	<4. 7(16)	<4. 7(23)	6. 98(62)

10

20

30

40

50

【表4 - 3】

(上記表の続き)

実施例番号	ムスカリノ活性			
	pEC ₅₀ M1 (AChに対する Emax %)	pEC ₅₀ M2 (AChに対する Emax %)	pEC ₅₀ M3 (AChに対する Emax %)	pEC ₅₀ M4 (AChに対する Emax %)
24-2異性体1	7.20(62)	5.12(38)	4.80(100)	5.36(85)
24-3異性体1	6.45(81)	NT	NT	6.38(39)
25-1異性体1	6.21(43)	<4.7(13)	<4.7(6)	6.81(70)
26-1異性体2	7.82(74)	<4.7(22)	<4.7(7)	7.39(50)
26-2異性体1	7.79(38)	<4.7(6)	<4.7(4)	7.09(35)
26-2異性体3	6.65(51)	NT	NT	<4.7(14)
26-3異性体1	7.03(31)	<4.7(11)	<4.7(19)	7.54(72)
27-1異性体2	6.27(92)	NT	NT	6.75(84)
28-1異性体2	6.01(59)	NT	NT	6.08(45)
28-2異性体2	5.46(40)	NT	NT	6.02(55)

NT = 未試験

【0409】

実施例B

製剤処方

(i) 錠剤処方

式(1)の化合物を含有する錠剤組成物は、50mgの化合物を、希釈剤として197mgのラクトース(BP)及び潤滑剤として3mgのステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、既知の方法で錠剤を形成することによって調製される。

【0410】

(ii) カプセル処方

カプセル処方は、100mgの式(1)の化合物を、100mgのラクトースと、及び任意に1重量%のステアリン酸マグネシウムと混合し、得られた混合物を標準的な不透明なハードゼラチンカプセルに充填することによって調製される。

【0411】

同等性

前述の実施例は、本発明を例示する目的で提示されており、本発明の範囲にいかなる限定を課すものとして解釈されるべきではない。本発明の根底にある原理から逸脱することなく、上記で説明され、実施例にて例示された本発明の特定の実施形態に対し、数多くの修正及び変更を行い得ることは、容易に明らかになるであろう。このような修正及び変更は全て、本出願に包含されることを意図している。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F	I
C 0 7 D 409/08 (2006.01)	C 0 7 D	409/08
C 0 7 D 403/08 (2006.01)	C 0 7 D	403/08
C 0 7 D 211/58 (2006.01)	C 0 7 D	211/58
C 0 7 D 211/26 (2006.01)	C 0 7 D	211/26
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04
C 0 7 D 487/10 (2006.01)	C 0 7 D	487/10
C 0 7 D 463/00 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 2 2
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 3 7
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 4 H
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12
C 0 7 D 271/06 (2006.01)	C 0 7 D	271/06
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D	413/04
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/02
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K	31/403
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K	31/451
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K	31/407
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K	31/438
A 6 1 K 31/4353(2006.01)	A 6 1 K	31/4353
A 6 1 K 31/4245(2006.01)	A 6 1 K	31/4245

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 山口 晶子

(72)発明者 ブラウン , ジャイルズ・アルバート

イギリス国ハートフォードシャー州 エイエル7 3エイエックス , ウェリンガーデンシティー , ブロードウォーターロード , バイオパーク , ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者 コングリーヴ , マイルズ・スチュアート

イギリス国ハートフォードシャー州 エイエル7 3エイエックス , ウェリンガーデンシティー , ブロードウォーターロード , バイオパーク , ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者 ピックワース , マーク

イギリス国ハートフォードシャー州 エイエル7 3エイエックス , ウェリンガーデンシティー , ブロードウォーターロード , バイオパーク , ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

(72)発明者 テハン , ベンジャミン・ジェラルド

イギリス国ハートフォードシャー州 エイエル7 3エイエックス , ウェリンガーデンシティー , ブロードウォーターロード , バイオパーク , ヘプタレス セラピューティクス リミテッド

審査官 東 裕子

(56)参考文献 国際公開第2012/125661 (WO , A1)

国際公開第2011/143057 (WO , A1)

特表2010-513357 (JP , A)

特開2013-010719 (JP , A)

特表2006-509764 (JP , A)

米国特許第05446051 (US , A)

特開昭56-110674 (JP , A)

特表2012-524111(JP,A)

特表2006-516145(JP,A)

特表2000-502360(JP,A)

特表2003-529546(JP,A)

国際公開第2016/147011(WO,A1)

国際公開第2015/118342(WO,A1)

国際公開第2014/122474(WO,A1)

国際公開第2005/037269(WO,A1)

CAS RN 1829396-16-8、RN 1797868-91-7、RN 1788661-23-3、RN 864421-68-1、RN
467444-25-3、RN 415967-80-5，File REGISTRY [online]，STN International，2015年12

月14日

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)