

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-522748  
(P2012-522748A)

(43) 公表日 平成24年9月27日(2012.9.27)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
<b>C07D 401/12</b> (2006.01)	C 07 D 401/12	C S P	4 C 05 0
<b>A61P 43/00</b> (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1	4 C 06 3
<b>A61P 3/00</b> (2006.01)	A 61 P 3/00		4 C 08 6
<b>A61P 3/10</b> (2006.01)	A 61 P 3/10		
<b>A61P 3/04</b> (2006.01)	A 61 P 3/04		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-502648 (P2012-502648)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成22年3月30日 (2010.3.30)		スイス国 バーゼル リヒトシュトーレセ 35
(85) 翻訳文提出日	平成23年11月28日 (2011.11.28)	(71) 出願人	506030826 ゼノン・ファーマシューティカルズ・イン コーポレイテッド
(86) 國際出願番号	PCT/EP2010/054234		XENON PHARMACEUTICALS INC.
(87) 國際公開番号	W02010/112520		カナダ、ブイ5ジー・4ダブリュー8、ブ リティッシュ・コロンビア、バーナビー、 ギルモア・ウェイ3650番
(87) 國際公開日	平成22年10月7日 (2010.10.7)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(31) 優先権主張番号	61/165,553		
(32) 優先日	平成21年4月1日 (2009.4.1)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ステアロイル-COAデサチュラーゼ調節用スピロ誘導体

## (57) 【要約】

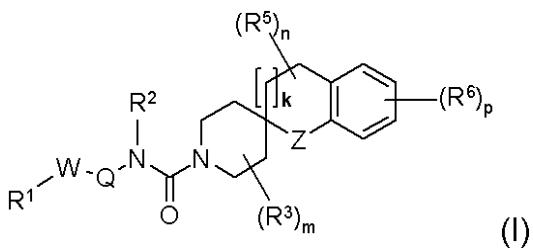
本発明は、ステアロイル-COAデサチュラーゼ活性を調節するスピロ誘導体に関する。かかる誘導体をステアロイル-COAデサチュラーゼの活性に使用する方法およびかかる誘導体を含む医薬組成物もまた包含される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)：

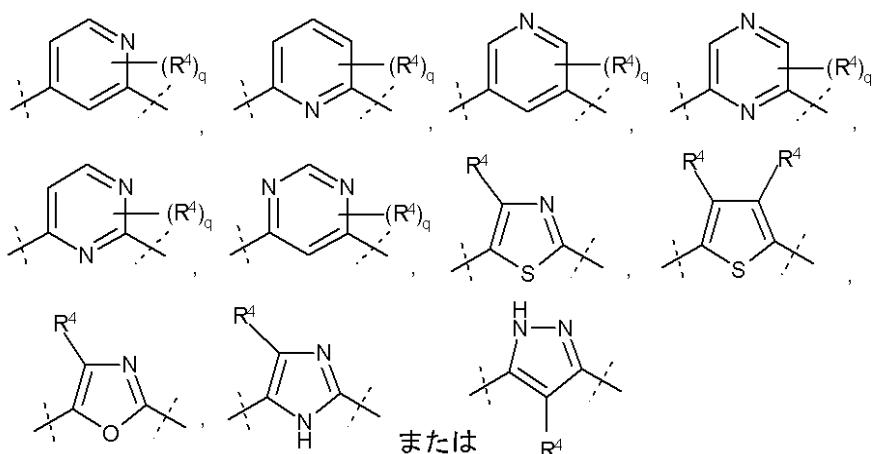
## 【化93】



10

〔式中、Qは

## 【化94】



20

であり；

Wは- $N(R^7)C(O)-$ 、- $C(O)N(R^7)-$ 、- $N(R^7)C(O)N(R^7)-$ 、- $N(R^7)S(O)_t-$ 、- $S(O)_tN(R^7)-$ 、または直接結合であり；Zは- $C(R^4)_u-$ 、- $C(O)-$ 、- $O-$ 、 $N(R^7)-$ 、- $S(O)_t$ 、- $O-$ 、または- $S-$ であり；

30

kは0または1であり；

mは0～8であり；

nは0、1、2、3または4であり；

pは0、1、2、3または4であり；

qは1、2、または3であり；

tは1または2であり；

uは1または2であり；

R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであるか；

40

またはR<sup>1</sup>は2～4環を有する多環構造であり、ここで、環は独立してシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしていくつかのまたは全ての環が互いに縮合していてよく；R<sup>2</sup>は水素、またはアルキルであり；R<sup>3</sup>は独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、または- $N(R^7)_2$ ；R<sup>4</sup>は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、または- $N(R^7)_2$ であり；

50

$R^5$  は独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、または $-N(R^7)_2$  であるか；

または同一炭素原子上の 2 個の  $R^5$  はオキソ(=O)を形成し；

$R^6$  は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、または $-N(R^7)_2$  であり；そして

$R^7$  は独立して水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアラルキルである。】  
の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2】

$R^1$  が水素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、ハロ $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_6 - C_{10}$  アル $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロシクリル、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロシクリル $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロアリール、または $C_1 - C_{10}$  ヘテロアリール $C_1 - C_4$  アルキルであり；または  $R^1$  は 2 ~ 4 環を有する多環構造であり、ここで、環は独立してシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしていくつかのまたは全ての環が互いに縮合していてよく；

20

$R^2$  が水素、または $C_1 - C_4$  アルキルであり；

$R^3$  が独立して $C_1 - C_4$  アルキル、ハロ、ハロ $C_1 - C_4$  アルキル、ヒドロキシ、または $-N(R^7)_2$ ；

$R^4$  が $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $C_6 - C_{10}$  アル $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロアリール、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または $-N(R^7)_2$  であり；

30

$R^5$  が独立して $C_1 - C_4$  アルキル、ハロ、ハロ $C_1 - C_4$  アルキル、ヒドロキシ、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または $-N(R^7)_2$  であり；

または同一炭素原子上の 2 個の  $R^5$  はオキソ(=O)を形成し；

$R^6$  が独立して $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $C_6 - C_{10}$  アル $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロアリール、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または $-N(R^7)_2$  であり；そして

$R^7$  が独立して水素、 $C_1 - C_4$  アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロアリール、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロシクリルまたは $C_6 - C_{10}$  アル $C_1 - C_4$  アルキルである、

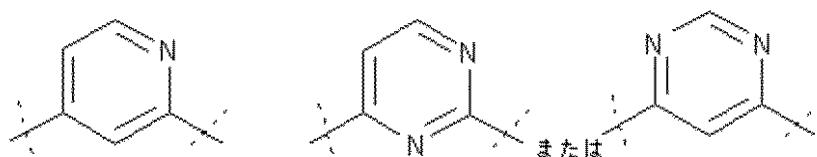
40

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

Q が

## 【化95】

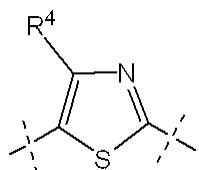


である、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩

## 【請求項4】

Qが

## 【化96】



である、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩

## 【請求項5】

Wが- $N(R^7)C(O)$ -であり、そして

$R^1$ が水素、または $C_1$ ~ $C_4$ アルキルである、請求項1~4のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

## 【請求項6】

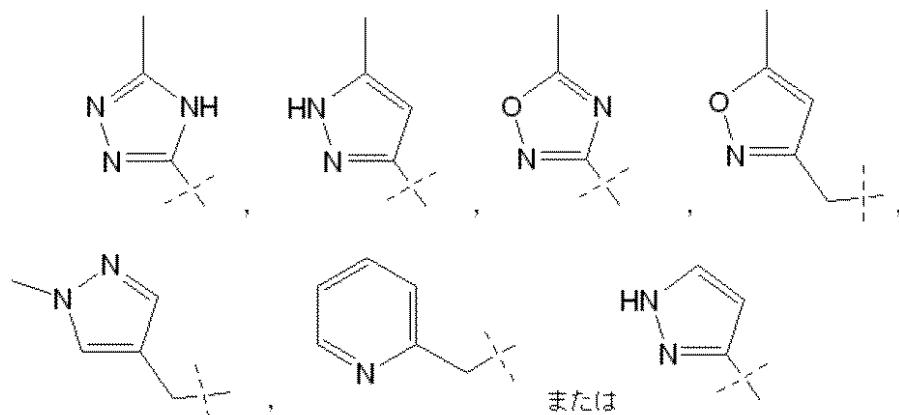
Wが- $N(R^7)C(O)$ -であり、そして

$R^1$ が $C_1$ ~ $C_5$ ヘテロアリール $C_1$ ~ $C_4$ アルキルである、請求項1~4のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項7】

Wが直接結合または- $N(R^7)C(O)$ -であり、そして $R^1$ が

## 【化97】



30

40

である、請求項1~4のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項8】

$n$ が1であり、そして $R^5$ が $C_1$ ~ $C_4$ アルキル、 $C_3$ ~ $C_7$ シクロアルキル、またはヒドロキシであるか；または $n$ が2であり、そして同一炭素原子上の2個の $R^5$ がオキソ(=O)を形成する、請求項1~7のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項9】

$n$ が2であり、そして同一炭素原子上の2個の $R^5$ がオキソ(=O)を形成する、請求項1~8のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項10】

$p$ が1であり、そして $R^6$ が $C_1$ ~ $C_4$ アルキル、 $C_3$ ~ $C_7$ シクロアルキル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、またはシアノである、請求項1~9のいずれかに記載の

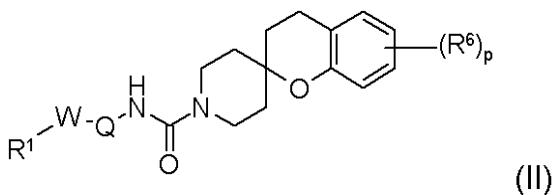
50

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

式(II)

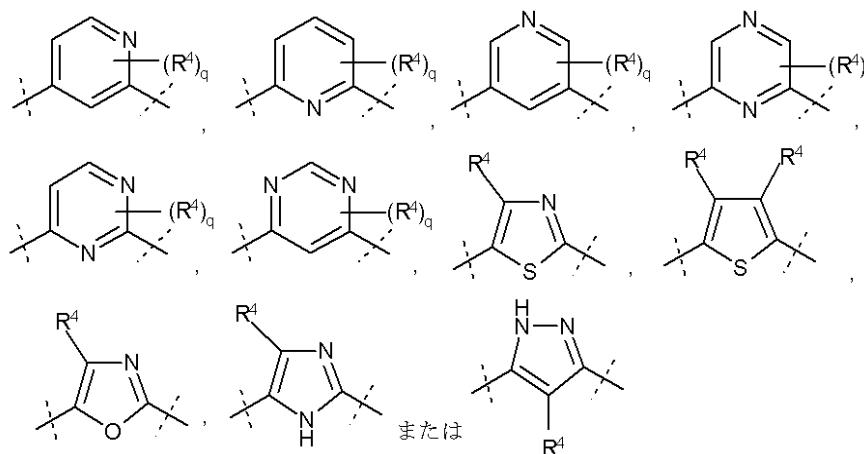
【化 9 8】



10

〔式中、Q は

【化 9 9】



であり；

W は  $-N(R^7)C(O)-$  、  $-C(O)N(R^7)-$  、 または直接結合であり；

p は 0、1、2、3、または 4 であり；

q は 1、2、または 3 であり；

R<sup>1</sup> は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；

R<sup>4</sup> は独立してアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシまたは  $-N(R^7)_2$  であり；

R<sup>6</sup> は独立して C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または  $-N(R^7)_2$  であり；そして

R<sup>7</sup> は独立して水素、または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである。】

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

R<sup>1</sup> が水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、ヒドロキシ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、ハロ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロシクリル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロシクリル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアリール、または C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアリール C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；そして

R<sup>4</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、ヒドロキシ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または  $-N(R^7)_2$  である、

40

50

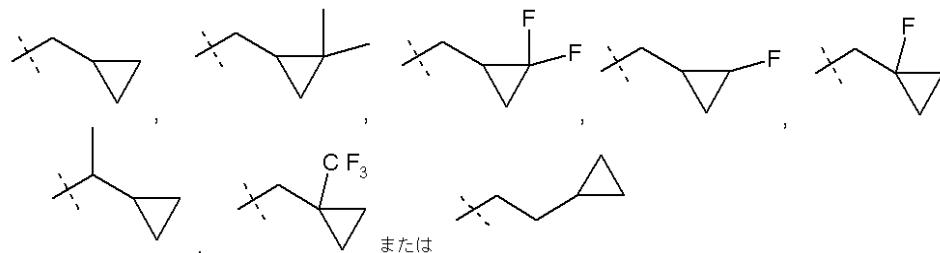
請求項 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

### 【請求項 1 3】

$R^1$  が  $C_1 - C_4$  アルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、

該シクロアルキルアルキルは

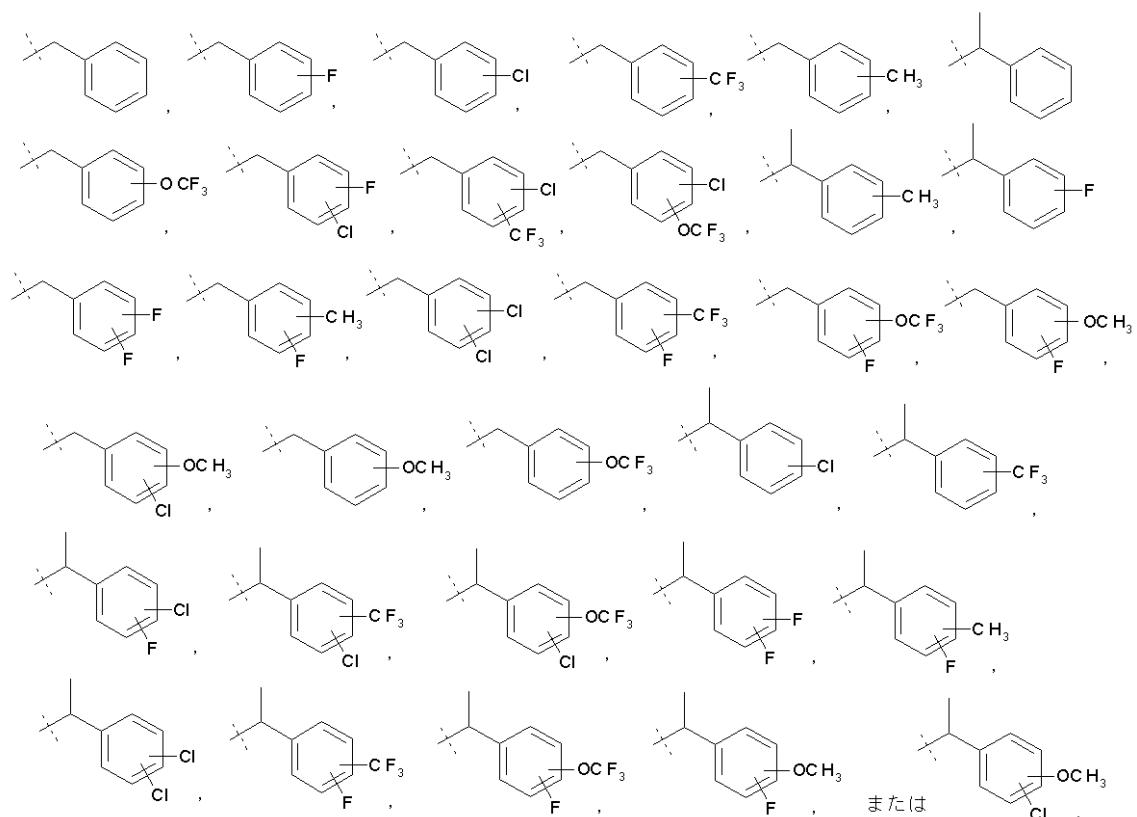
【化 1 0 0 】



10

であり、該アルキルは

【化 1 0 1 】



20

30

であり、該  $C_1$  -  $C_4$  アルキルはメチル、エチル、

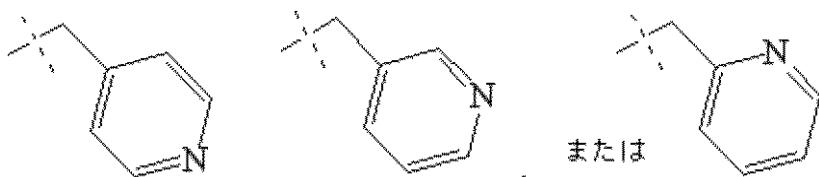
【化 1 0 2 】



40

であり、そして該ヘテロアリールアルキルは

## 【化103】



である、請求項11または12に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項14】

$R^1$  が  $C_1 - C_4$  アルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、該シクロアルキルアルキルは

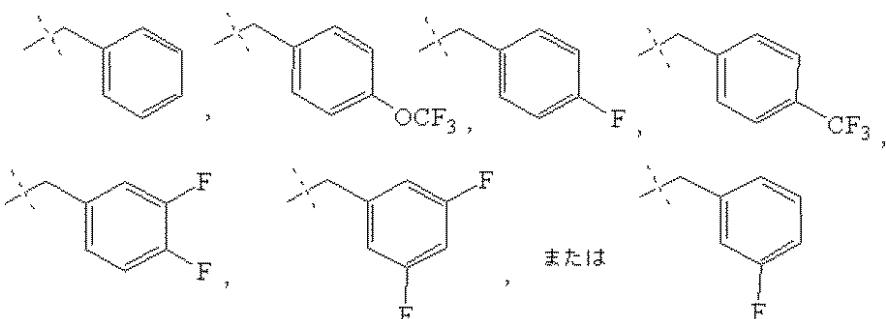
10

## 【化104】



から成る群から選択され、該アラルキルは

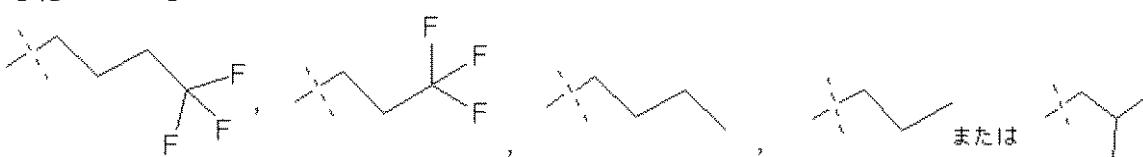
## 【化105】



20

から成る群から選択され、該  $C_1 - C_4$  アルキルは

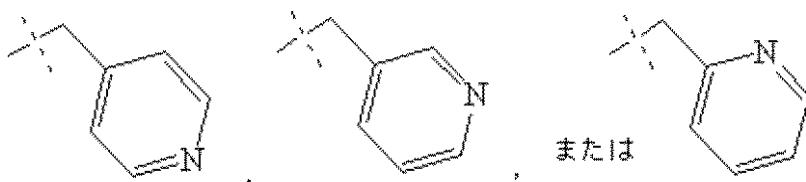
## 【化106】



30

から成る群から選択され、そして該ヘテロアリールアルキルは

## 【化107】



40

から成る群から選択される、請求項13に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

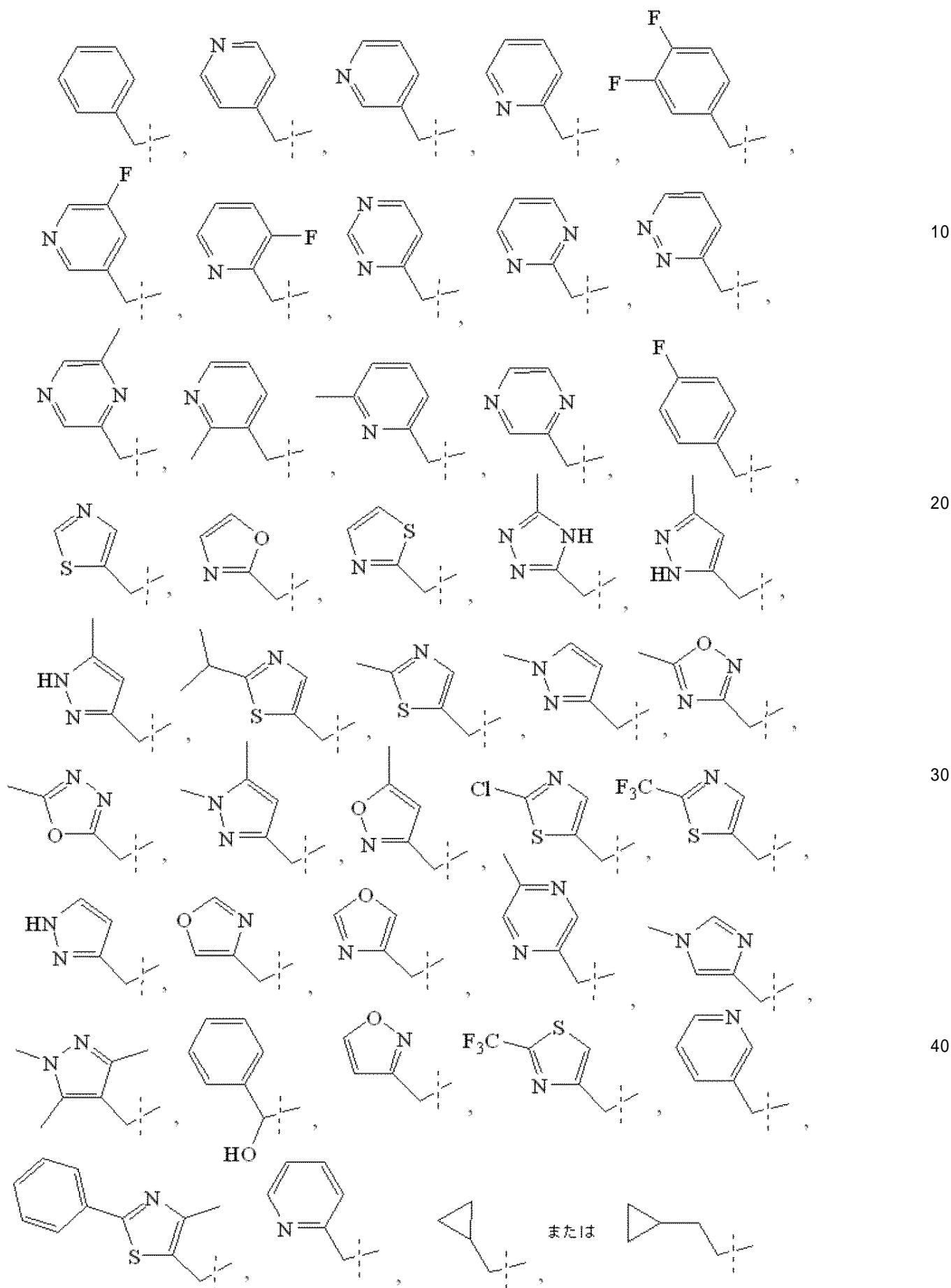
## 【請求項15】

$R^1$  が水素、メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)メチル、または(1-メチル-ピラゾール-4-イル)メチルである、請求項1~4、11および12のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項16】

$W$  が  $-N(R^7)C(O)-$  であり、そして  $R^1$  が水素、

【化 1 0 8】



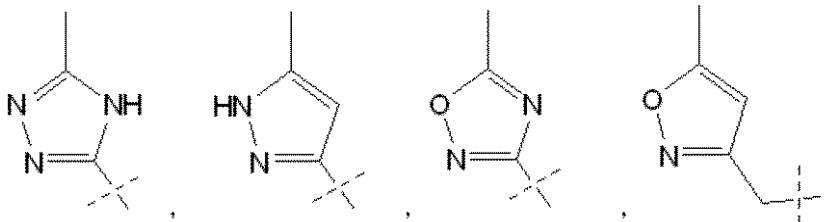
である、請求項 1～4、11 および 12 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に

許容される塩。

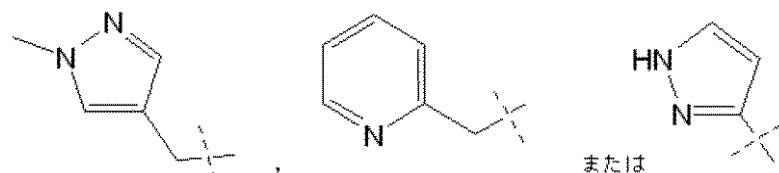
【請求項 17】

Wが直接結合または- $N(R^7)C(O)$ -であり、そして $R^1$ が

【化109】



10



または

である、請求項1～4、11および12のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

Wが- $N(R^7)C(O)$ -であり、そして $R^1$ がメチルである、請求項1～4、11および12のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

kが1である、請求項1～10のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

次のものから成る群から選択される、請求項1に記載の化合物：

7 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

7 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

8 - クロロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

8 - クロロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

6 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

7 - フルオロ - N - (6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

7 - フルオロ - N - (5 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

7 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - スピロ[ナフタレン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

8 - クロロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - スピロ[ナフタレン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

6 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - スピロ[ナフタレン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

30

40

50

50

N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - スピロ[ナフタレン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド;

6 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3 H - スピロ[ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド;

7 - クロロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3 H - スピロ[ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド;

5 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3 H - スピロ[ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド;

N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3 H - スピロ[ベンゾフラン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド;

4 - クロロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド;

5 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド;

6 - フルオロ - N - (4 - {[ (5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル)メチル]カルバモイル}ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ[クロメン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド;

6 - フルオロ - N - (4 - {[ (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル]カルバモイル}ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ[クロメン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド;

N - (4 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロスピロ[クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド;

7 - フルオロ - N - (4 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルカルバモイル)チアゾール - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド; または

その薬学的に許容される塩。

#### 【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤または担体を含む、医薬組成物。

#### 【請求項 2 2】

ヒトステアロイル - C o A デサチュラーゼ(h S C D)活性を阻害する方法であって: h S C D の供給源を請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

#### 【請求項 2 3】

哺乳動物におけるステアロイル - C o A デサチュラーゼ(S C D)が仲介する疾患または状態を処置する方法であって:

それを必要とする哺乳動物に治療有効量の請求項 1 ~ 2 0 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

#### 【請求項 2 4】

疾患または状態が代謝症候群、症候群 X、糖尿病、インスリン抵抗性、糖耐性低下、非インスリン依存性真性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、糖尿病合併症、体重障害、体重減少、肥満度指数またはレブチン関連疾患である、請求項 2 3 に記載の方法。

#### 【請求項 2 5】

代謝症候群が異脂肪血症、肥満、インスリン抵抗性、高血圧、微量アルブミン尿、高尿酸血症(hyperuricaemia)および凝固性亢進である、請求項 2 4 に記載の方法。

#### 【請求項 2 6】

体重障害が肥満、過体重、カヘキシーおよび摂食障害である、請求項 2 4 に記載の方法。

#### 【請求項 2 7】

疾患または状態が皮膚障害である、請求項 2 3 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 28】

皮膚障害が湿疹、アクネ、乾癬、酒さ、脂漏性皮膚またはケロイド瘢痕形成または予防である、請求項 27 に記載の方法。

## 【請求項 29】

治療有効量の請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を治療有効量のインスリン、インスリン誘導体または摸倣剤；インスリン分泌促進物質；インスリン分泌性スルホニルウレア受容体リガンド；P P A R リガンド；インスリン増感剤；ビグアナイド；アルファ-グルコシダーゼ阻害剤；G L P - 1、G L P - 1 アナログまたは摸倣剤；D P P I V 阻害剤；H M G - C o A レダクターゼ阻害剤；スクアレンシンターゼ阻害剤；F X R またはL X R リガンド；コレステラミン；フィブロート；ニコチン酸；またはアスピリンと組み合わせて含む、医薬組成物。

10

## 【請求項 30】

対象におけるステアロイル - C o A デサチュラーゼの阻害が仲介する障害または疾患の処置用医薬組成物の製造のための、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

## 【請求項 31】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 32】

医薬として使用するための、請求項 21 または 29 に記載の医薬組成物。

20

## 【請求項 33】

対象におけるステアロイル - C o A デサチュラーゼの阻害が仲介する障害または疾患の処置用医薬の製造のための、請求項 21 または 29 に記載の医薬組成物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 発明の分野

本発明は、一般に、ステアロイル - C o A デサチュラーゼの阻害剤、例えばスピロ誘導体、およびステアロイル - C o A デサチュラーゼ(SCD)酵素群、好ましくはSCD1が仲介する疾患を含む種々のヒト疾患、特に脂質レベル上昇に関連する疾患、心血管疾患、糖尿病、肥満、代謝症候群、皮膚障害などの処置および/または予防におけるかかる化合物の使用の分野に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

## 発明の背景

アシルデサチュラーゼ酵素群は、食事由来または肝臓デノボ合成由来のいずれかの脂肪酸類における二重結合の形成を触媒する。哺乳動物において、少なくとも3種の脂肪酸デサチュラーゼが存在し、その各々は特異性が異なる：各々9-10、6-7、および5-6位に二重結合を導入する、デルタ-9、デルタ-6、およびデルタ-5。

40

## 【0003】

ステアロイル - C o A デサチュラーゼ(SCDs)は、コエンザイムA(CoA)とコンjugateしたとき、飽和脂肪酸類のC9-C10位置(デルタ9)に二重結合を導入するために、補助因子(他の動因)、例えばNADPH、チトクロムb5、チトクロムb5レダクターゼ、Fe、および分子O<sub>2</sub>と共に作用する。好ましい基質は、パルミトイル - C o A(16:0)およびステアロイル - C o A(18:0)であり、これらはパルミトレオイル - C o A(16:1)およびオレイル - C o A(18:1)に各々変換する。得られるモノ-不飽和脂肪酸類は、脂肪酸エロンガーゼによりさらに代謝される基質であるか、またはリン脂質、トリグリセリド、およびコレステロールエステルに取り込まれる。多くの哺乳動物C D 遺伝子がクローン化されている。例えば、ヒトで2種の遺伝子が同定されており(h S C D 1 およびh S C D 5)、マウスから4種のS C D 遺伝子が単離されている(S C D 1

50

、 S C D 2、 S C D 3、 および S C D 4)。 S C D の基本的生化学的役割はラットおよびマウスで 1970 年代から知られているが (Jeffcoat, R. et al., Eur. J. Biochem. (1979), Vol. 101, No. 2, pp. 439-445; de Antuono, R. et al., Lipids (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290)、ヒト疾患過程と関連付けられたのは最近になってからである。

[ 0 0 0 4 ]

2種のヒトSCD遺伝子が以前に記載されている: Brownlie et. al.、PCT公開特許出願WO01/62954によりhSCD1、およびBrownlie、PCT公開特許出願WO02/26944によりhSCD5。

## 【発明の概要】

( 0 0 0 5 )

## 発明の要約

本発明は、S C D 活性を調節(例えば、阻害)し、脂質レベル、特に血漿脂質レベルを制御するのに有用であり、S C D 仲介疾患、例えば異脂肪血症および脂質代謝障害に関連する疾患、特に脂質レベル上昇に関連する疾患、心血管疾患、糖尿病、肥満、代謝症候群、皮膚障害などの処置に有用である類新薬化合物群を提供する。

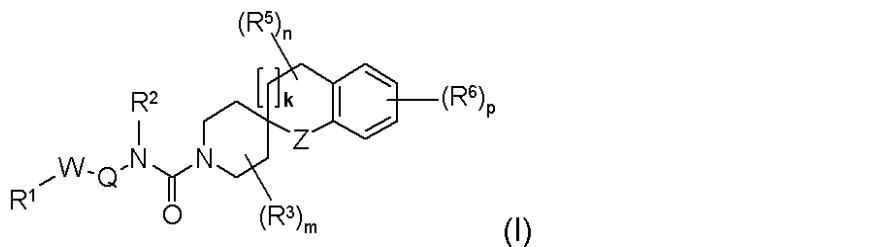
〔 0 0 0 6 〕

本発明は、ステアロイル - C<sub>o</sub>A デサチュラーゼの活性を調節(例えば、阻害)するスピロ誘導体を提供する。ステアロイル - C<sub>o</sub>A デサチュラーゼの活性調節のためのかかる誘導体の使用方法およびかかる誘導体を含む医薬組成物も包含する。

【 0 0 0 7 】

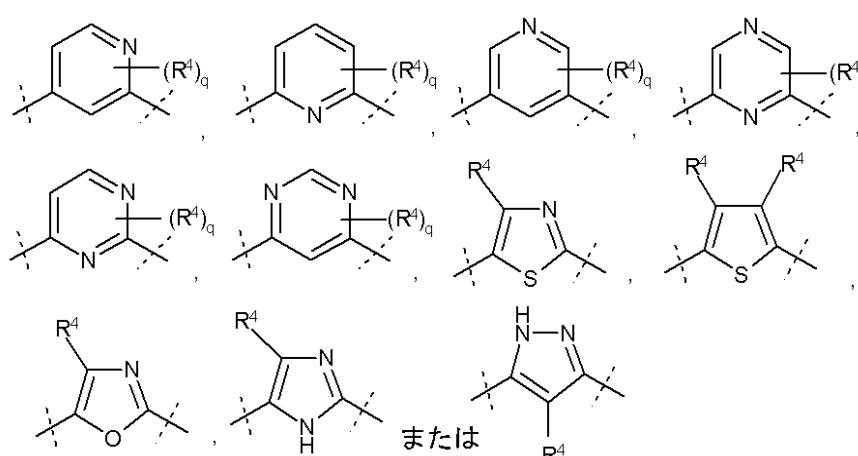
従って、一つの面において、本発明は、式(I):

〔化 1 〕



〔式中、Qは

【化 2】



であり：

W は  $-N(R^7)C(O)-$  、  $-C(O)N(R^7)-$  、  $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$  、  $-N(R^7)S(O)_+-$  、  $-S(O)_+N(R^7)-$  、 または直接結合であり：

$Z$  は  $-C(R^4)u$  -、  $-C(O)$  -、  $-O$  -、  $-N(R^7)$  -、  $-S(O)_t$  -、  $-O$  - または  $-S$  - であり：

これは 0 または 1 である。

$m$  は 0  $\approx$  8 である。

10

20

30

40

50

n は 0、1、2、3 または 4 であり；  
 p は 0、1、2、3 または 4 であり；  
 q は 1、2、または 3 であり；  
 t は 1 または 2 であり；  
 u は 1 または 2 であり；

R<sup>1</sup> は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであるか；

または R<sup>1</sup> は 2 ~ 4 環を有する多環構造であり、ここで、環は独立してシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしていくつかのまたは全ての環が互いに縮合していてよく；

R<sup>2</sup> は水素、またはアルキルであり；

R<sup>3</sup> は独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、または -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であり；

R<sup>4</sup> は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシまたは -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であり；

R<sup>5</sup> は独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、シクロアルキルまたは -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であるか；

または同一炭素原子上の 2 個の R<sup>5</sup> はオキソ(=O)を形成し；

R<sup>6</sup> は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシまたは -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であり；そして

R<sup>7</sup> は独立して水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアラルキルである。】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグを提供する。

#### 【0008】

他の面において、本発明は哺乳動物、好ましくはヒトにおける SCD 仲介疾患または状態の処置方法であって、それを必要とする哺乳動物に治療有効量の上に記載した本発明の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

#### 【0009】

他の面において、本発明は、SCD 生物学的活性に関連する疾患または状態、例えば心血管障害および/または代謝症候群(異脂肪血症、インスリン抵抗性および肥満を含む)に包含される疾患の処置、予防および/または診断に有用な化合物または医薬組成物を提供する。

#### 【0010】

他の面において、本発明は、高い脂質レベル、例えば血漿脂質レベル、特に高いトリグリセリドまたはコレステロールレベルに関連する疾患または状態を有する患者におけるかかる高いレベルを予防または処置する方法であって、該患者に治療または予防有効量のここに記載する組成物を投与することを含む、方法を提供する。本発明はまた、動物における脂質レベル、特にトリグリセリドおよびコレステロールレベルを低下させる治療能力を有する新規化合物にも関する。

#### 【0011】

他の面において、本発明は、上に記載する本発明の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。一つの態様において、本発明は、本発明の化合物を、薬学的に許容される担体中に、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者に投与したときに、トリグリセリドレベルを調節するのに、または異脂肪血症および脂質代

10

20

30

40

50

謝障害に関連する疾患の処置に有効な量で含む、医薬組成物に関する。かかる組成物の一態様において、患者は、該化合物の投与前、脂質レベルが高く、例えば血漿トリグリセリドまたはコレステロールが高く、そして該化合物は該脂質レベルを低下させる有効量で存在する。

【0012】

他の面において、本発明は、ステアロイル - C<sub>0</sub>Aデサチュラーゼ(SCD)が仲介する疾患または状態を有する患者を処置するか、または患者がかかる疾患または状態を発症するのを予防する方法であって、かかる疾患または状態を有するか、またはかかる疾患または状態を発症するリスクのある患者に、患者に投与したときにSCD活性を阻害する治療有効量の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0013】

他の面において、本発明は、ここに開示する方法により同定した化合物を使用する、脂質代謝および/または脂質ホメオスタシスに関連する広範な疾患の処置方法を提供する。それに従い、本明細書に、該活性を有する広範な化合物が、試験化合物ライブラリーから、該SCDの生物学的活性を調節し、脂質、例えばトリグリセリド、VLDL、HDL、LDL、および/または総コレステロールの血清レベルに関連するヒト障害または状態の処置に有用である治療剤を同定するスクリーニングアッセイに基づき、開示される。

【0014】

発明の詳細な記載

20

定義

本明細書に記載したいくつかの化学基は、当該化学基で見られるべき総炭素原子数を示す略語を前に付けている。例えば、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub>アルキルは、合計7~12個の炭素原子を有する、以下に定義するアルキル基を意味し；C<sub>4</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルは、シクロアルキル基に合計4~12個の炭素原子を有し、そしてアルキレンリンクターに1~4個の炭素原子を有する以下に定義するシクロアルキルアルキル基を意味し；そしてC<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アルC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルは、アリール基に合計6~10個の炭素原子を有し、そしてアルキレンリンクターに1~4個の炭素原子を有する、以下に定義するアラルキル基、を意味する。略語の総炭素数は、記載する各基の置換基に存在し得る炭素を含まない。

【0015】

30

従って、本明細書および添付の特許請求の範囲で使用するとき、特に否定する記載がない限り、以下の用語は、以下に示す意味を有する：

“シアノ”は、-CN基を意味し；

“ヒドロキシ”は、-OH基を意味し；

“ニトロ”は、-NO<sub>2</sub>基を意味し；

“アミノ”は、-N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>；

“メルカブト”は、-SR<sup>1~4</sup>基を意味し；

“酸”は、-COOH基を意味し；

“トリフルオロメチル”は、-CF<sub>3</sub>基を意味し；

“トリフルオロメトキシリ”は、-OCF<sub>3</sub>基を意味し；

40

【0016】

“アルキル”は、炭素原子および水素原子のみから成り、不飽和を含まず、1~12個の炭素原子、好ましくは1~8個の炭素原子または1~6個の炭素原子または1~4個の炭素原子を有し、残りの分子に単結合により結合している直鎖状または分枝状炭化水素鎖基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)などを意味する。本明細書で特にことわらない限り、アルキル基は、場合により以下の基の1個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-OR<sup>1~4</sup>、-OC(O)-R<sup>1~4</sup>、-N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>1~4</sup>、-C(O)OR<sup>1~4</sup>、-C(O)N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1~4</sup>)C(O)OR

50

$^1\ ^6$ 、 $-N(R^{1\ ^4})C(O)R^{1\ ^6}$ 、 $-N(R^{1\ ^4})(S(O)_tR^{1\ ^6})$ (ここで、 $t$ は1~2である)、 $-SR^{1\ ^6}$ 、 $-S(O)_tR^{1\ ^6}$ (ここで、 $t$ は1~2である)、 $-O-Si(R^{1\ ^6})_3$ および $-S(O)_tN(R^{1\ ^4})_2$ (ここで、 $t$ は1~2である)[ここで、各 $R^{1\ ^4}$ は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、そして各 $R^{1\ ^6}$ はアルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル(例えばトリル)、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである]。

## 【0017】

“アルケニル”は、炭素原子および水素原子のみから成り、少なくとも1個の二重結合を有し、2~12個の炭素原子、好ましくは2~8個の炭素原子または2~6個の炭素原子を有し、残りの分子に単結合により結合する直鎖状または分枝状炭化水素鎖基、例えば、エテニル、プロブ-1-エニル、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニルなどを意味する。本明細書で特にことわらない限り、アルケニル基は、場合により以下の基の1個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OR^{1\ ^4}$ 、 $-OC(O)-R^{1\ ^4}N(R^{1\ ^4})_2$ 、 $-C(O)R^{1\ ^4}$ 、 $-C(O)OR^{1\ ^4}$ 、 $-C(O)N(R^{1\ ^4})_2$ 、 $-N(R^{1\ ^4})C(O)OR^{1\ ^6}$ 、 $-N(R^{1\ ^4})C(O)R^{1\ ^6}$ 、 $-N(R^{1\ ^4})(S(O)_tR^{1\ ^6})$ (ここで、 $t$ は1~2である)、 $-SR^{1\ ^6}$ 、 $-S(O)_tR^{1\ ^6}$ (ここで、 $t$ は1~2である)、および $-S(O)_tN(R^{1\ ^4})_2$ (ここで、 $t$ は1~2である)[ここで、各 $R^{1\ ^4}$ は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そして各 $R^{1\ ^6}$ はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである]。

## 【0018】

“アルキレン”は、炭素原子および水素原子のみから成り、1~12個の炭素原子、好ましくは2~6個の炭素原子を有し、残りの分子にある基を連結させる、直鎖状または分枝状二価炭化水素鎖、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 $n$ -ブチレンなどを意味する。アルキレンは残りの分子に単結合を介して結合し、そして他の基に単結合を介して結合する。アルキレン(alkeylene)の残りの分子および別の基への結合点は、鎖内の1個の炭素または任意の2個の炭素を介するものであり得る。本明細書で特にことわらない限り、アルキレン基は、場合により以下の基の1個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OR^{1\ ^4}$ 、 $-OC(O)-R^{1\ ^4}$ 、 $-N(R^{1\ ^4})_2$ 、 $-C(O)R^{1\ ^4}$ 、 $-C(O)OR^{1\ ^4}$ 、 $-C(O)N(R^{1\ ^4})_2$ 、 $-N(R^{1\ ^4})C(O)OR^{1\ ^6}$ 、 $-N(R^{1\ ^4})C(O)R^{1\ ^6}$ 、 $-N(R^{1\ ^4})(S(O)_tR^{1\ ^6})$ (ここで、 $t$ は1~2である)、 $-SR^{1\ ^6}$ 、 $-S(O)_tR^{1\ ^6}$ (ここで、 $t$ は1~2である)、および $-S(O)_tN(R^{1\ ^4})_2$ (ここで、 $t$ は1~2である)[ここで、各 $R^{1\ ^4}$ は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そして各 $R^{1\ ^6}$ はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである]。

## 【0019】

“アルキニル”は、炭素原子および水素原子のみから成り、少なくとも1個の三重結合を含み、2~12個の炭素原子、好ましくは2~8個の炭素原子または2~6個の炭素原子を有し、残りの分子に単結合により結合する直鎖状または分枝状炭化水素鎖基を意味す

10

20

30

40

50

る。本明細書で特にことわらない限り、アルキニル基は、場合により以下の基の1個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-OR<sup>1~4</sup>、-OC(O)-R<sup>1~4</sup>N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>1~4</sup>、-C(O)OR<sup>1~4</sup>、-C(O)N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1~4</sup>)C(O)OR<sup>1~6</sup>、-N(R<sup>1~4</sup>)C(O)R<sup>1~6</sup>、-N(R<sup>1~4</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>1~6</sup>)(ここで、tは1~2である)、-SR<sup>1~6</sup>、-S(O)<sub>t</sub>R<sup>1~6</sup>(ここで、tは1~2である)、および-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>(ここで、tは1~2である)〔ここで、各R<sup>1~4</sup>は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキル(alky)であり、そして各R<sup>1~6</sup>はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである〕。

## 【0020】

“アルケニレン”および“アルケニレン鎖”は、炭素および水素のみから成り、少なくとも1個の二重結合を含み、2~12個の炭素原子または2~6個の炭素原子を有する、残りの分子にある基を連結させる直鎖状または分枝状二価炭化水素鎖、例えば、エテニレン、プロペニレン、n-ブテニレンなどを意味する。本明細書で特にことわらない限り、アルケニレン鎖は、場合により以下の基の1個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、シアノ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-OR<sup>1~4</sup>、-OC(O)-R<sup>1~4</sup>、-N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>1~4</sup>、-C(O)OR<sup>1~4</sup>、-C(O)N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1~4</sup>)C(O)OR<sup>1~6</sup>、-N(R<sup>1~4</sup>)C(O)R<sup>1~6</sup>、-N(R<sup>1~4</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>1~6</sup>)(ここで、tは1~2である)、-SR<sup>1~6</sup>、-S(O)<sub>t</sub>R<sup>1~6</sup>(ここで、tは1~2である)、および-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>(ここで、tは1~2である)〔ここで、各R<sup>1~4</sup>は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、そして各R<sup>1~6</sup>はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである〕。

## 【0021】

“アルキニレン”および“アルキニレン鎖”は、炭素および水素のみから成り、少なくとも1個の三重結合を含み、2~12個の炭素原子または2~6個の炭素原子を有する、残りの分子にある基を連結させる直鎖状または分枝状二価炭化水素鎖、例えばプロピニレン、n-ブチニレンなどを意味する。本明細書で特にことわらない限り、アルキニレン鎖は、場合により以下の基の1個以上で置換されていてよい：アルキル、アルケニル、ハロ、シアノ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、-OR<sup>1~4</sup>、-OC(O)-R<sup>1~4</sup>、-N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>1~4</sup>、-C(O)OR<sup>1~4</sup>、-C(O)N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1~4</sup>)C(O)OR<sup>1~6</sup>、-N(R<sup>1~4</sup>)C(O)R<sup>1~6</sup>、-N(R<sup>1~4</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>1~6</sup>)(ここで、tは1~2である)、-SR<sup>1~6</sup>、-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>1~6</sup>(ここで、tは1~2である)、-S(O)<sub>t</sub>R<sup>1~6</sup>(ここで、tは1~2である)、および-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>1~4</sup>)<sub>2</sub>(ここで、tは1~2である)〔ここで、各R<sup>1~4</sup>は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、そして各R<sup>1~6</sup>はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである〕。

## 【0022】

“アルコキシ”は、式-OR<sub>a</sub>(式中、R<sub>a</sub>は、上に一般的に定義したアルキル基である)の基を意味する。アルコキシ基のアルキル部分は、上でアルキル基について定義した通り場合により置換されていてよい。

10

20

30

40

50

## 【0023】

“アルコキシアルキル”は、式 -  $R_b$  - O -  $R_a$  (式中、 $R_b$  は上で定義したアルキレンであり、そして  $R_a$  は上で定義したアルキル基である)の基を意味する。酸素原子は、アルキル基またはアルキレン基中の任意の炭素に結合し得る。アルコキシアルキル基の各アルキル部分は、上でアルキル基について定義した通り場合により置換されていてよい。アルコキシアルキル基の各アルキレン部分は、上でアルキレン基について定義した通り場合により置換されていてよい。

## 【0024】

“アリール”は、水素および炭素のみから成り、そして 6 ~ 19 個の炭素原子、好ましくは 6 ~ 10 個の炭素原子を含む芳香族性単環式または多環式、好ましくは単環式または二環式、炭化水素環系を意味し、ここで、該環系は、環系の少なくとも 1 個の環が芳香族である限り、部分的に飽和されていてよい。アリール基は、フルオレニル、フェニルおよびナフチルのような基を含むが、これらに限定されない。本明細書で特にことわらない限り、用語“アリール”または接頭辞“アル”(例えば“アラルキル”における)は、場合によりアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-  $R^{15}$  - OR<sup>14</sup>、-  $R^{15}$  - OC(O) - R<sup>14</sup>、- R<sup>15</sup> - N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>、- R<sup>15</sup> - C(O)R<sup>14</sup>、- R<sup>15</sup> - C(O)OR<sup>14</sup>、- R<sup>15</sup> - C(O)N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub>、- R<sup>15</sup> - N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>16</sup>、- R<sup>15</sup> - N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>16</sup>、- R<sup>15</sup> - N(R<sup>14</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup>)(ここで、t は 1 ~ 2 である)、- R<sup>15</sup> - SR<sup>16</sup>、- R<sup>15</sup> - S(O)<sub>t</sub>R<sup>16</sup> (ここで、t は 1 ~ 2 である)、および - R<sup>15</sup> - S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>14</sup>)<sub>2</sub> (ここで、t は 1 ~ 2 である) [ここで、各 R<sup>14</sup> は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各 R<sup>15</sup> は独立して直接結合または直鎖状または分枝状アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、そして各 R<sup>16</sup> はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである] から成る群から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよいアリール基を包含することを意味する。

10

20

30

## 【0025】

“アラルキル”は、式 -  $R_b$   $R_d$  (式中、 $R_b$  は上に定義したアルキレン鎖であり、そして  $R_d$  は上に定義した 1 個以上のアリール基、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどである)の基を意味する。アラルキル基のアリール部分は、上でアリール基について定義した通り場合により置換されていてよい。アラルキル基のアルキレン鎖は、上でアルキレン鎖について定義した通り場合により置換されていてよい。

## 【0026】

“アラルケニル”は、式 -  $R_e$   $R_d$  (式中、 $R_e$  は上に定義したアルケニレン鎖であり、そして  $R_d$  は上に定義した 1 個以上のアリール基である)の基を意味する。アラルケニル基のアリール部分は、上でアリール基について定義した通り場合により置換されていてよい。アラルケニル基のアルケニレン鎖は、上でアルケニレン鎖について定義した通り場合により置換されていてよい。

40

## 【0027】

“アリールオキシ”は、式 - OR<sub>d</sub> (式中、R<sub>d</sub> は上に定義したアリール基である)の基を意味する。アリールオキシ基のアリール部分は、上に定義した通り場合により置換されていてよい。

## 【0028】

“シクロアルキル”は、炭素原子および水素原子のみから成り、3 ~ 15 個の炭素原子、好ましくは 3 ~ 12 個の炭素原子または 3 ~ 7 個の炭素原子を有し、そして飽和または

50

不飽和であり、残りの分子に単結合により結合する安定な非芳香族性単環式または二環式炭化水素基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、デカリニルなどを意味する。本明細書で特にことわらない限り、用語“シクロアルキル”は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R<sup>1-5</sup>-OR<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-OC(O)-R<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>1-5</sup>-C(O)R<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-C(O)OR<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-C(O)N(R<sup>1-4</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)C(O)OR<sup>1-6</sup>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)C(O)R<sup>1-6</sup>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>1-6</sup>)(ここで、tは1~2である)、-R<sup>1-5</sup>-SR<sup>1-6</sup>、-R<sup>1-5</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>1-6</sup>(ここで、tは1~2である)、および-R<sup>1-5</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>1-4</sup>)<sub>2</sub>(ここで、tは1~2である)〔ここで、各R<sup>1-4</sup>は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各R<sup>1-5</sup>は独立して直接結合または直鎖状または分枝状アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、そして各R<sup>1-6</sup>はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである〕から成る群から選択される1個以上の置換基で場合により置換されていてよいシクロアルキル基を包含することを意図する。

10

20

## 【0029】

“シクロアルキルアルキル”は、式-R<sub>b</sub>R<sub>f</sub>(式中、R<sub>b</sub>は上に定義したアルキレン鎖であり、そしてR<sub>f</sub>は上に定義したシクロアルキル基である)の基を意味する。シクロアルキル基のシクロアルキル部分は、上にシクロアルキル基について定義した通り場合により置換されていてよい。シクロアルキル基のアルキレン鎖は、上でアルキレン鎖について定義した通り場合により置換されていてよい。

## 【0030】

“ハロ”は、プロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを意味する。

“ハロアルキル”は、1個以上の上に定義したハロ基で置換されている上に定義したアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-プロモ-2-フルオロプロピル、1-プロモメチル-2-プロモエチルなどを意味する。ハロアルキル基のアルキル部分は、上でアルキル基について定義した通り場合により置換されていてよい。

30

## 【0031】

“ハロアルコキシ”は、1個以上の上に定義したハロ基で置換されている上に定義したアルコキシ基を意味する。ハロアルコキシ基のアルコキシ部分は、上にアルコキシ基について定義した通り場合により置換されていてよい。

## 【0032】

“ヘテロシクリル”は、炭素原子および1~5個の窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子から成り、好ましくは2~10個の炭素原子を有する、安定な3~18員非芳香環基を意味する。本発明の目的で、ヘテロシクリル基は単環式、二環式または三環式環系であってよく、それは、部分的に不飽和であってよい縮合または架橋環系を含み；そしてヘテロシクリル基中の窒素、炭素または硫黄原子は場合により酸化されていてよく；窒素原子は場合によりアルキル化/置換されていてよく；そしてヘテロシクリル基は部分的に飽和でも完全に飽和でもよい。かかるヘテロシクリル基の例は、ジオキソラニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒド

40

50

ロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、およびキヌクリジニルを含むが、これらに限定されない。本明細書で特にことわらない限り、用語“ヘテロシクリル”は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、オキソ、チオキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R<sup>1-5</sup>-OR<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-OC(O)-R<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>1-5</sup>-C(O)R<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-C(O)OR<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-C(O)N(R<sup>1-4</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)C(O)OR<sup>1-6</sup>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)C(O)R<sup>1-6</sup>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>1-6</sup>)(ここで、tは1~2である)、R<sup>1-5</sup>-SR<sup>1-6</sup>、-R<sup>1-5</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>1-6</sup>(ここで、tは1~2である)、および-R<sup>1-5</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>1-4</sup>)<sub>2</sub>(ここで、tは1~2である)〔ここで、各R<sup>1-4</sup>は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各R<sup>1-5</sup>は独立して直接結合または直鎖状または分枝状アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、そして各R<sup>1-6</sup>はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり、そして、これらの置換基の各々は非置換である〕から成る群から選択される1個以上の置換基で所望により置換されていてよい、上に定義したヘテロシクリル基を包含することを意図する。

10

20

30

40

50

## 【0033】

“ヘテロシクリルアルキル”は、式-R<sub>b</sub>R<sub>g</sub>(式中、R<sub>b</sub>は上に定義したアルキレン鎖であり、そしてR<sub>g</sub>は上に定義したヘテロシクリル基であり、該ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルであるならば、ヘテロシクリルは、窒素原子でアルキル基に結合してよい)の基を意味する。ヘテロシクリルアルキル基のアルキレン鎖は、上でアルキレン鎖について定義した通り場合により置換されていてよい。ヘテロシクリルアルキル基のヘテロシクリル部分は、上にヘテロシクリル基について定義した通り場合により置換されていてよい。

## 【0034】

“ヘテロアリール”は、炭素原子および1~5個の窒素、酸素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子から成る5~18員芳香環基を意味する。本発明の目的で、ヘテロアリール基は単環式、二環式または三環式環系であってよく、環系の少なくとも1個の環が芳香族である限り、部分的に飽和であってよい縮合または架橋環系を含んでよく；そしてヘテロアリール基の窒素、炭素または硫黄原子は場合により酸化されていてよく；窒素原子は場合によりアルキル化され／置換されていてよい。例は、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノイル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノイル、ベンゾチエニル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾリル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、フラニル、フランオイル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、インドーリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニルを含むが、これらに限定されない。本明細書で特にことわらない限り、用語“ヘテロアリール”は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル

、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、-R<sup>1-5</sup>-OR<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-OC(O)-R<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>1-5</sup>-C(O)R<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-C(O)OR<sup>1-4</sup>、-R<sup>1-5</sup>-C(O)N(R<sup>1-4</sup>)<sub>2</sub>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)C(O)OR<sup>1-6</sup>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)C(O)R<sup>1-6</sup>、-R<sup>1-5</sup>-N(R<sup>1-4</sup>)(S(O)<sub>t</sub>R<sup>1-6</sup>)(ここで、tは1~2である)、R<sup>1-5</sup>-SR<sup>1-6</sup>、-R<sup>1-5</sup>-S(O)<sub>t</sub>R<sup>1-6</sup>(ここで、tは1~2である)、および-R<sup>1-5</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>1-4</sup>)<sub>2</sub>(ここで、tは1~2である)〔ここで、各R<sup>1-4</sup>は独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；各R<sup>1-5</sup>は独立して直接結合または直鎖状または分枝状アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、そして各R<sup>1-6</sup>はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである〕から成る群から選択される1個以上の置換基で場合により置換されていてよく、上に定義したヘテロアリール基を包含することを意図する。

10

## 【0035】

“ヘテロアリールアルキル”は、式-R<sub>b</sub>R<sub>h</sub>(式中、R<sub>b</sub>は上に定義したアルキレン鎖であり、そしてR<sub>h</sub>は上に定義したヘテロアリール基である)の基を意味する。ヘテロアリールアルキル基のヘテロアリール部分は、上にヘテロアリール基について定義した通り場合により置換されていてよい。ヘテロアリールアルキル基のアルキレン鎖は、上でアルキレン鎖について定義した通り場合により置換されていてよい。

20

## 【0036】

“ヒドロキシアルキル”は、式-R<sub>b</sub>-OH(式中、R<sub>b</sub>は上に定義したアルキレン基である)の基を意味する。ヒドロキシ基アルキレン鎖内の任意の炭素上でアルキレン鎖に結合してよい。ヒドロキシアルキル基のアルキレン鎖は、上でアルキレン鎖について定義した通り場合により置換されていてよい。

20

## 【0037】

“多環構造”は、2~4個の環から成り、ここで、環が独立して上に定義したシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択される、多環式環系を意味する。各シクロアルキルは、上でシクロアルキル基について定義した通り場合により置換されていてよい。各アリールは、上でアリール基について定義した通り場合により置換されていてよい。各ヘテロシクリルは、上でヘテロシクリル基について定義した通り場合により置換されていてよい。各ヘテロアリールは、上でヘテロアリール基について定義した通り場合により置換されていてよい。環は互いに直接結合を介して結合していてよく、または、いくつかのもしくは全ての環が互いに縮合していてよい。

30

## 【0038】

“プロドラッグ”は、生理学的条件下でまたは加溶媒分解により、生物学的に活性な本発明の化合物に変換し得る化合物を示すことを意図する。それ故に、用語“プロドラッグ”は、薬学的に許容される本発明の化合物の代謝前駆体である。プロドラッグは、それを必要とする対象に投与したときに不活性であってよいが、インビボで活性な本発明の化合物に変換される。プロドラッグは、典型的に、例えば、血中の加水分解によりまたは腸または肝臓での変換によりインビボで急速に変換して、本発明の親化合物を生じる。プロドラッグ化合物は、哺乳動物生物での可溶性、組織適合性または遅延放出の利益を提供する(Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)参照)。

40

## 【0039】

プロドラッグの記載は、Higuchi, T., et al., “Pro-drugs as Novel Delivery System,” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されている。

50

## 【0040】

用語“プロドラッグ”はまた、かかるプロドラッグを哺乳動物対象に投与したとき、本発明の活性化合物をインピボで放出する、任意の共有結合した担体を含むことも意図する。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の化合物に存在する官能基を、修飾が、通常の操作またはインピボで、本発明の親化合物へと開裂するような方法で修飾することにより製造し得る。プロドラッグは、ヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基または酸基が、本発明の化合物のプロドラッグを哺乳動物対象に投与したとき、それぞれ開裂して遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基または酸基を形成するような任意の基に結合している本発明の化合物を含む。プロドラッグの例は、本発明の化合物におけるアルコールの酢酸エステル、ギ酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体またはアミン官能基のアミドなどを含むが、これらに限定されない。

10

## 【0041】

“安定な化合物”および“安定な構造”は、反応混合物から有用な純度までの単離、および有効な治療剤への製剤に耐えるのに十分に頑丈である化合物を示すことを意図する。当業者は、不安定な置換基の組合せを理解する。

## 【0042】

“場合による”または“場合により”は、その後に記載されている事象または状況が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、該記載は、該事象または状況が起こる場合および起こらない場合を含む。例えば、“場合により置換されていてよいアリール”は、アリール基が置換されていてもされていなくてもよいことを意味し、該記載は置換アリール基および置換基を有しないアリール基の両方を含む。

20

## 【0043】

“薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤”は、限定なく、ヒトまたは飼育動物への使用が米国食品医薬品局により認可されている、全てのアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素/着色剤、風味剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張剤、溶媒、または乳化剤を含む。

## 【0044】

“薬学的に許容される塩”は、酸および塩基付加塩の両方を含む。

“薬学的に許容される酸付加塩”は、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは多くの点で望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような、しかしこれらに限定されない無機酸類、および酢酸、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、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、カンファー-10-スルホン酸、カブリン酸、カブロン酸、カブリル酸、炭酸、桂皮酸、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-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソ-グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、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、酒石酸、チオシアノ酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸を含むが、これらに限定されない有機酸類と形成される塩などを意味する。

30

## 【0045】

“薬学的に許容される塩基付加塩”は、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは多くの点で望ましくないものではない塩を意味する。これらの塩は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加により製造する。無機塩基由来の塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、

40

50

亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などを含むが、これらに限定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。有機塩基由来の塩は、第1級、第2級および第3級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂の塩などを含むが、これらに限定されない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

10

## 【0046】

結晶化により、本発明の化合物の溶媒和物がしばしば形成される。ここで使用する用語“溶媒和物”は、本発明の化合物の分子1個以上と溶媒分子の1個以上を含む、凝集体を意味する。溶媒は水であってよく、その場合は溶媒和物は水和物であってよい。あるいは、溶媒は有機溶媒であってよい。それ故に、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、ヘミ水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む水和物、ならびに対応する溶媒和された形態として存在し得る。本発明の化合物は真の溶媒和物であってよく、一方で、本発明の化合物は、単に偶発的な水を保持するか、または水と幾分かの偶発的な溶媒との混合物であり得る。

20

## 【0047】

“医薬組成物”は、本発明の化合物および哺乳動物、例えば、ヒトに生物学的に活性な化合物を送達するための分野で一般的に許容されている媒体の製剤である。かかる媒体は、全ての薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む。

20

## 【0048】

“治療有効量”は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与したとき、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるS C D 仲介疾患または状態の、下に定義する処置を行うのに十分である本発明の化合物の量を意味する。“治療有効量”を構成する本発明の化合物の量は、化合物、状態およびその重症度、および処置する哺乳動物の年齢および体重により変わるが、当業者は自分の知識および本明細書を考慮して通常決定できる。

30

## 【0049】

ここで使用する“処置する”または“処置”は、目的の疾患または障害を有する哺乳動物、好ましくはヒトにおける目的の疾患または状態の処置を包含し、そして：(i) 哺乳動物において、特に、かかる哺乳動物がかかる状態の素因を有するが、まだそれを有すると診断されていないとき、該疾患または状態が起こるのを予防する；(ii) 疾患または状態を阻止する、すなわち、その発症を阻止する；(iii) 疾患または状態を軽減する、すなわち、疾患または状態の緩解を引き起こす；または(iv) 疾患または状態を発症する危険性を軽減することを含む。

40

## 【0050】

ここで使用する用語“疾患”および“状態”は同意義であるか、または特定の疾病または状態に既知原因因子がなく(従って、病因がまだ解明されていない)、それ故に一つの疾患としては認識されておらず、多かれ少なかれ特定の一連の症状が臨床医により同定されている、望ましくない状態または症候群としてのみ認識されている点で異なっていてよい。

## 【0051】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、1個以上の不斉中心を有してよく、それ故に、鏡像体、ジアステレオマー、および絶対的立体化学上から、(R)-もしくは(S)-、またアミノ酸類については(D)-もしくは(L)-として定義し得る他の立体異

50

性形態を生じ得る。式(I)、(II)、(III)、(IV)、および(V)は全てのかかる可能な異性体、ならびにそのラセミおよび光学的に純粹な形態を包含することを意図する。光学活性(+)および(-)、(R)-および(S)-、または(D)-および(L)-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して製造してよく、または通常の方法、例えばキラルカラムを使用するHPLCで分離してよい。ここに記載する化合物がオレフィン二重結合または他の幾何不斉中心を有するとき、そして特にことわらない限り、本化合物は、EおよびZ幾何異性体を包含することを意図する。同様に、式(I)、(II)、(III)、(IV)、および(V)は、全ての互変異性体形態を包含することを意図する。

#### 【0052】

“立体異性体”は、同じ結合により結合した同じ原子から成るが、交換不可能な異なる三次元構造を有する化合物を意味する。本発明は、種々の立体異性体およびその混合物を意図し、互いに重なり合わない鏡像である2個の立体異性体を意味する“鏡像体”を含む。

#### 【0053】

本発明は、1個以上の原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数が自然に通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子で置き換えられた全ての薬学的に許容される同位体標識された本発明の化合物を含む。

#### 【0054】

本発明の化合物が含むのに適當な同位体は、水素の同位体、例えば<sup>2</sup>Hおよび<sup>3</sup>H、炭素の同位体、例えば<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>C、塩素の同位体、例えば<sup>36</sup>C<sub>1</sub>、フッ素の同位体、例えば<sup>18</sup>F、ヨウ素の同位体、例えば<sup>123</sup>Iおよび<sup>125</sup>I、窒素の同位体、例えば<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>N、酸素の同位体、例えば<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>Oおよび<sup>18</sup>O、リンの同位体、例えば<sup>31</sup>Pおよび<sup>32</sup>P、および硫黄の同位体、例えば<sup>35</sup>Sを含む。重い同位体、例えば重水素、すなわち<sup>2</sup>Hでの置換は、大きな代謝安定性によりもたらされるある種の治療的利益、例えば、インビボ半減期の延長または必要投与量の減少をもたらし得て、それ故に、ある状況で好ましいことがある。同位体標識された本発明の化合物は、一般に、当業者に既知の慣用の技術により、または、添付する実施例および製造セクションに記載された方法に準じて、適當な同位体標識された反応材を、先に使用した非標識反応材に代えて使用することにより製造できる。

#### 【0055】

ここで用いる化学命名法および構造式は、Chemdraw versions 10.0または11.0(CambridgeSoft Corp., Cambridge, MAから入手可能)またはISIS draw version 2.5 (MDL information systemsから入手可能)により使用される化学命名法を用い、そして信頼する。

#### 【0056】

本明細書および添付する特許請求の範囲を通して、特にことわらない限り、用語“含む”、またはその変形、例えば“含み”、“含んでなる”、“含んで”または“含まれる”は、記載する整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を含むが、他の整数もしくは工程または整数もしくは工程の群を除外しないと解釈され、それ故に、さらなる要素を含み、開放端である。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0057】

#### 発明の態様

一つの態様において、本発明は、式(I)：

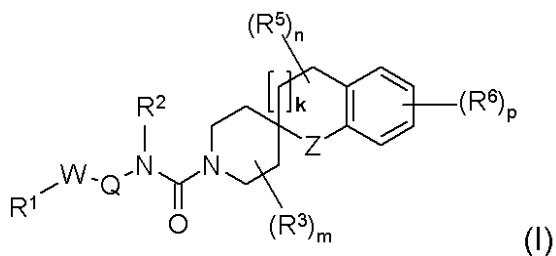
10

20

30

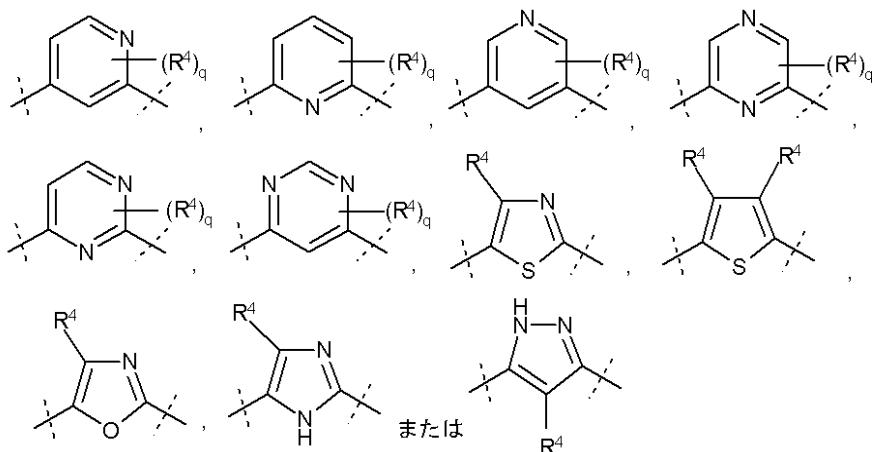
40

【化 3】



(式中、Q は

【化 4】



であり；

W は  $-N(R^7)C(O) -$  、  $-C(O)N(R^7) -$  、  $-N(R^7)C(O)N(R^7) -$  、  $-N(R^7)S(O)_{+} -$  、  $-S(O)_{+}N(R^7) -$  、 または直接結合であり；

$Z$  は  $-C(R_4)_u$  -、  $-C(O)$  -、  $-O$  -、  $-N(R^7)$  -、  $-S(O)_t$  -、  $-O$  - または  $-S$  - であり：

$k$  は 0 または 1 である：

$m$  は  $0 \sim 8$  であり：

nは0, 1, 2, 3または4である:

$n$  は 0, 1, 2, 3 または 4 である。

Qは1～3または3である：

q は 1, 2, または 3 であります。

リは 1 または 2 であり；

R<sup>1</sup> は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであるか：

または  $R^1$  は 2 ~ 4 環を有する多環構造であり、ここで、環は独立してシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしていくつかのまたは全ての環が互いに縮合していてよく。

B<sup>2</sup>は水素、またはアルキルで導入：

$R^3$  は水素、またはアルキルであり、  
 $R^3$  は独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、または  $-N(R^7)_2$  であり。

$R^4$  は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシまたは  $-N(R^7)$  である：

$R^5$  は独立してアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、または  $-N(R^7)_2$  であるか：

または同一炭素原子上の 2 個の R<sup>5</sup> はオキソ(=O)を形成し；

R<sup>6</sup> は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、ヒドロキシまたは -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であり；そして

R<sup>7</sup> は独立して水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはアラルキルである。】の化合物、またはその薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグを提供する。

#### 【0058】

本発明の種々の態様を以下に記載する。各態様において特定された特性を他の特定の特性を組み合わせて、さらなる態様を提供し得ることは当然である。 10

#### 【0059】

他の態様において、本発明は、

R<sup>1</sup> が水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、ヒドロキシル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、ハロ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロシクリル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロシクリル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアリール、または C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアリール C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

または R<sup>1</sup> は 2 ~ 4 環を有する多環構造であり、ここで、環は独立してシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、そしていくつかのまたは全ての環が互いに縮合していてよく；

R<sup>2</sup> が水素、または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>3</sup> が独立して C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロ、ハロ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ヒドロキシ、または -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であり；

R<sup>4</sup> が独立して C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、ヒドロキシル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロシクリル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアリール、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であり；

R<sup>5</sup> が独立して C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロ、ハロ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ヒドロキシ、または -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であるか；

または同一炭素原子上の 2 個の R<sup>5</sup> はオキソ(=O)を形成し；

R<sup>6</sup> が独立して C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、ヒドロキシル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、アルコキシ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロシクリル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアリール、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシまたは -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であり；そして

R<sup>7</sup> が独立して水素、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロアリール、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> ヘテロシクリルまたは C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アル C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである、

式(I)の化合物を提供する。

#### 【0060】

本発明の化合物について Q の下位群は式(I)によって示され、ここで、Q は

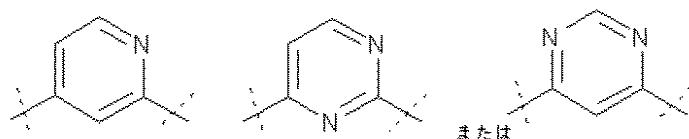
10

20

30

40

## 【化5】

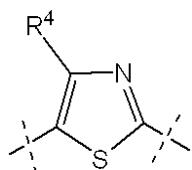


である。

## 【0061】

本発明の化合物についてQの下位群は式(I)によって示され、ここで、Qは

## 【化6】



である。

## 【0062】

本発明の化合物についてR<sup>1</sup>およびWの下位群は式(I)によって示され、ここで、Wは-N(R<sup>7</sup>)C(O)-であり、そしてR<sup>1</sup>は水素、またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである。

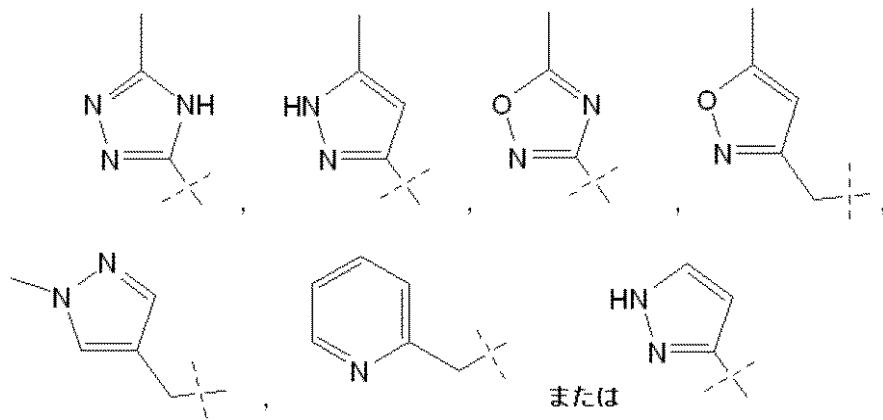
## 【0063】

本発明の化合物についてR<sup>1</sup>およびWの下位群は式(I)によって示され、ここで、Wは-N(R<sup>7</sup>)C(O)-であり、そしてR<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>ヘテロアリールC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである。

## 【0064】

本発明の化合物についてR<sup>1</sup>およびWの下位群は式(I)によって示され、ここで、Wは直接結合または-N(R<sup>7</sup>)C(O)-であり、そしてR<sup>1</sup>は

## 【化7】



である。

## 【0065】

本発明の化合物についてR<sup>2</sup>の下位群は式(I)によって示され、ここで、R<sup>2</sup>は水素である。

## 【0066】

本発明の化合物についてR<sup>2</sup>の下位群は式(I)によって示され、ここで、R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルである。

## 【0067】

本発明の化合物についてR<sup>3</sup>の下位群は式(I)によって示され、ここで、R<sup>3</sup>はメチル、エチル、ヒドロキシ、またはフルオロである。

## 【0068】

本発明の化合物についてR<sup>4</sup>の下位群は式(I)によって示され、ここで、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub>~

10

20

30

40

50

C<sub>4</sub>アルキルである。

【0069】

本発明の化合物についてR<sup>5</sup>の下位群は式(I)によって示され、ここで、R<sup>5</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヒドロキシであるか、または同一炭素原子上の2個のR<sup>5</sup>はオキソ(=O)を形成する。

【0070】

本発明の化合物についてR<sup>5</sup>の下位群は式(I)によって示され、ここで、同一炭素原子上の2個のR<sup>5</sup>はオキソ(=O)を形成する。

【0071】

本発明の化合物についてR<sup>6</sup>の下位群は式(I)によって示され、ここで、R<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、またはシアノである。

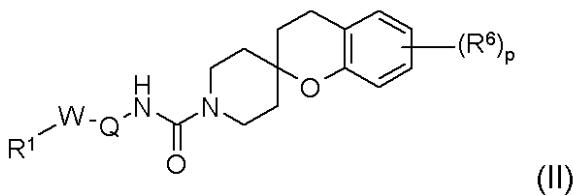
【0072】

本発明の化合物についてR<sup>7</sup>の下位群は式(I)によって示され、ここで、R<sup>7</sup>は水素、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

【0073】

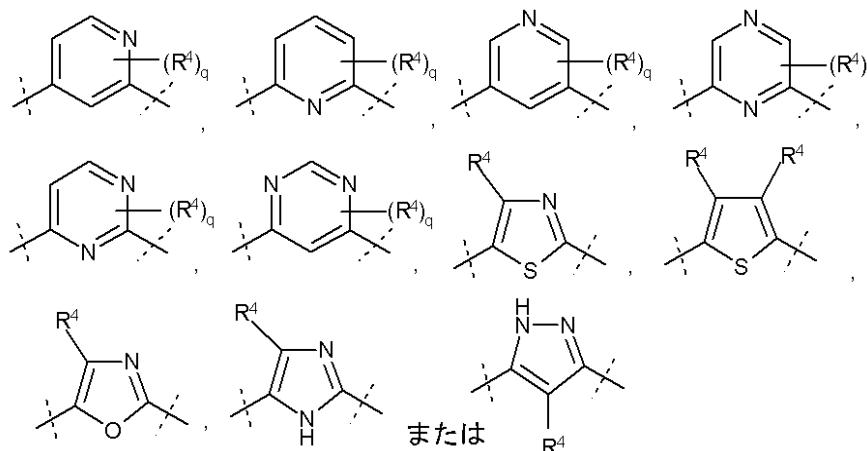
他の態様において、本発明は、式(II)：

【化8】



〔式中、Qは

【化9】



であり；

Wは-N(R<sup>7</sup>)C(O)-、-C(O)N(R<sup>7</sup>)-、または直接結合であり；

pは0、1、2、3、または4であり；

qは1、2、または3であり；

R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；

R<sup>4</sup>は独立してアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>；

R<sup>6</sup>は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ

10

20

30

40

50

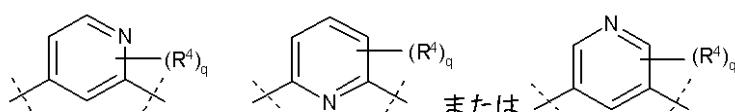
、シアノ、ヒドロキシ、または $-N(R^7)_2$ であり；そして  
 $R^7$ は独立して水素、または $C_1-C_4$ アルキルである。】  
 の化合物、またはその薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグを提供する。

## 【0074】

本発明の化合物について $R^1$ の下位群は式(II)によって示され、ここで、 $R^1$ は水素、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニル、 $C_2-C_6$ アルキニル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ヒドロキシル $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_4$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル $C_1-C_4$ アルキル、 $C_6-C_{10}$ アリール、ハロ $C_1-C_4$ アルキル、 $C_6-C_{10}$ アル $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_{10}$ ヘテロシクリル、 $C_1-C_{10}$ ヘテロシクリル $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_{10}$ ヘテロアリール、または $C_1-C_{10}$ ヘテロアリール $C_1-C_4$ アルキルである。  
 10

## 【0075】

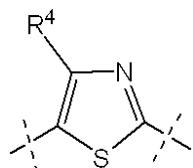
本発明の化合物についてQの下位群は式(II)によって示され、ここで、Qは  
 【化10】



である。

## 【0076】

本発明の化合物についてQの下位群は式(II)によって示され、ここで、Qは  
 【化11】



である。

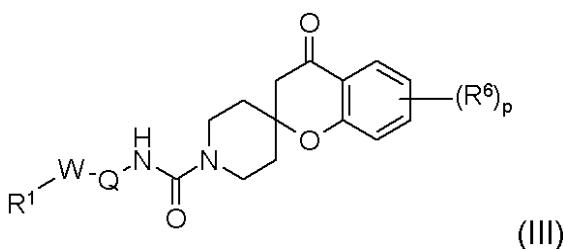
## 【0077】

本発明の化合物について $R^4$ の下位群は式(II)によって示され、ここで、 $R^4$ は $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、ヒドロキシ $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_4$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または $-N(R^7)_2$ である。  
 30

## 【0078】

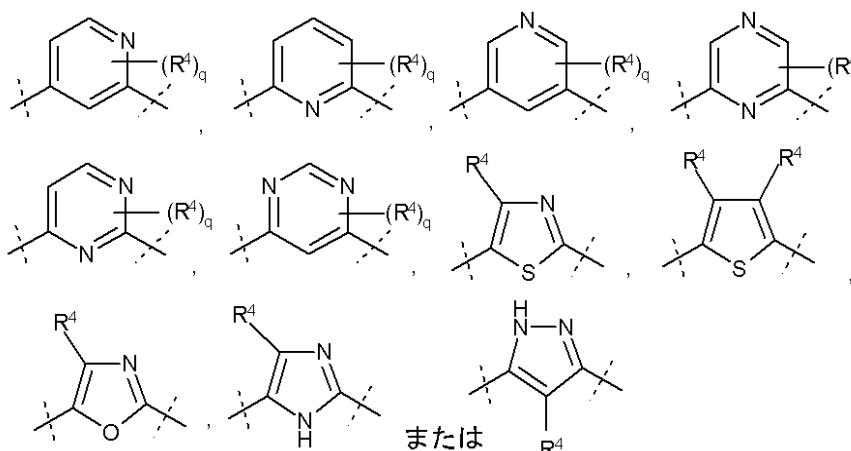
他の態様において、本発明は、式(III)：

## 【化12】



〔式中、Qは

## 【化13】



10

20

40

であり；

Wは- $N(R^7)C(O)-$ 、- $C(O)N(R^7)-$ 、または直接結合であり；

pは0、1、2、3、または4であり；

qは1、2、または3であり；

R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；R<sup>4</sup>は独立してアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または- $N(R^7)_2$ であり；R<sup>6</sup>は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または- $N(R^7)_2$ であり；そしてR<sup>7</sup>は独立して水素、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグを提供する。

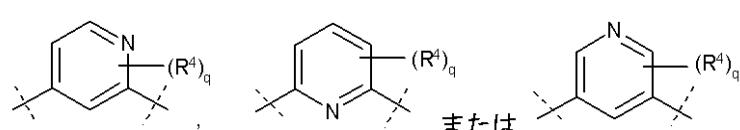
## 【0079】

本発明の化合物についてR<sup>1</sup>の下位群は式(III)によって示され、ここで、R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>アリール、ハロC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>アリールC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>ヘテロシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>ヘテロアリール、またはC<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>ヘテロアリールC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

## 【0080】

本発明の化合物についてQの下位群は式(III)によって示され、ここで、Qは

## 【化14】

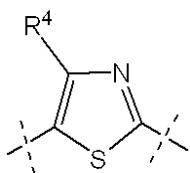


である。

## 【0081】

本発明の化合物についてQの下位群は式(III)によって示され、ここで、Qは

## 【化15】



である。

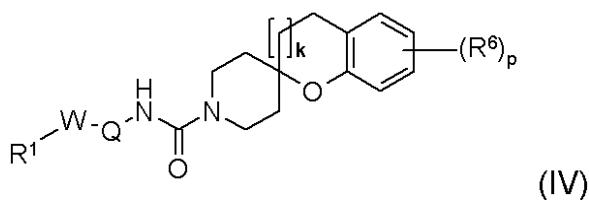
## 【0082】

本発明の化合物について  $R^4$  の下位群は式(III)によって示され、ここで、 $R^4$  は  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ヒドロキシ  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または  $-N(R^7)_2$  である。

## 【0083】

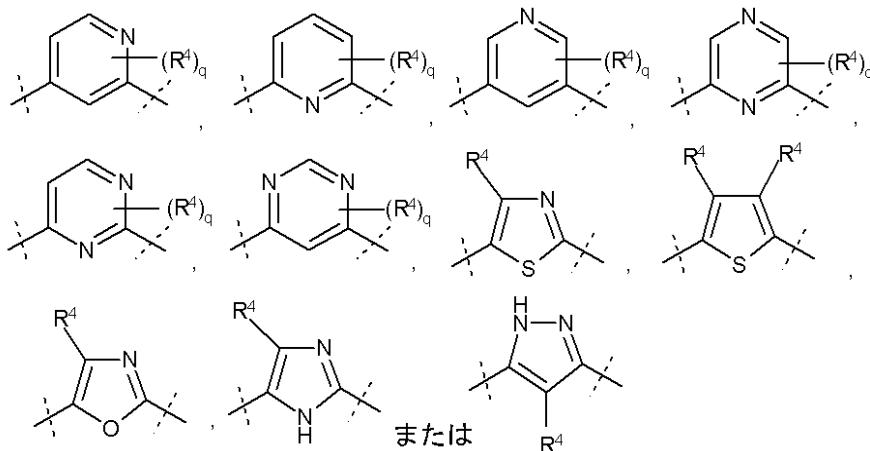
他の態様において、本発明は、式(IV)：

## 【化16】



〔式中、Qは

## 【化17】



であり；

$W$  は  $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、または直接結合であり；

$k$  は 0 または 1 であり；

$p$  は 0、1、2、3、または 4 であり；

$q$  は 1、2、または 3 であり；

$R^1$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；

$R^4$  が独立してアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または  $-N(R^7)_2$  であり；

$R^6$  が独立して  $C_1 - C_4$  アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または  $-N(R^7)_2$  であり；そして

$R^7$  が独立して水素、または  $C_1 - C_4$  アルキルである。】

10

20

30

40

50

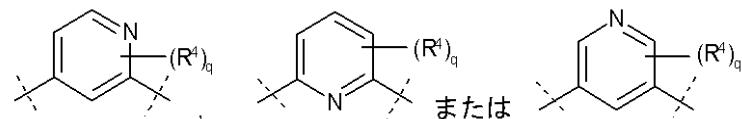
の化合物、またはその薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグを提供する。

【0084】

本発明の化合物について  $R^1$  の下位群は式(IV)によって示され、ここで、 $R^1$  は水素、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_2 - C_6$  アルケニル、 $C_2 - C_6$  アルキニル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ヒドロキシリル  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシリル  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_6 - C_{10}$  アリール、ハロ  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_6 - C_{10}$  アルキル  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロシクリル、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロシクリル  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_{10}$  ヘテロアリール、または  $C_1 - C_{10}$  ヘテロアリール  $C_1 - C_4$  アルキルである。

【0085】

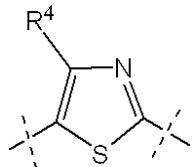
本発明の化合物について  $Q$  の下位群は式(IV)によって示され、ここで、 $Q$  は  
【化18】



である。

【0086】

本発明の化合物について  $Q$  の下位群は式(IV)によって示され、ここで、 $Q$  は  
【化19】



である。

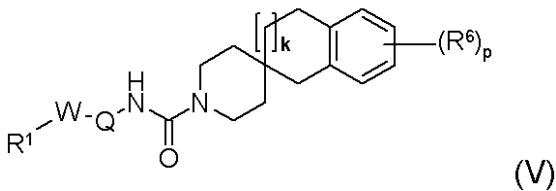
【0087】

本発明の化合物について  $R^4$  の下位群は式(IV)によって示され、ここで、 $R^4$  は  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、ヒドロキシリル  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシリル  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または  $-N(R^7)_2$  である。

【0088】

他の態様において、本発明は、式(V)：

【化20】



〔式中、 $Q$  は

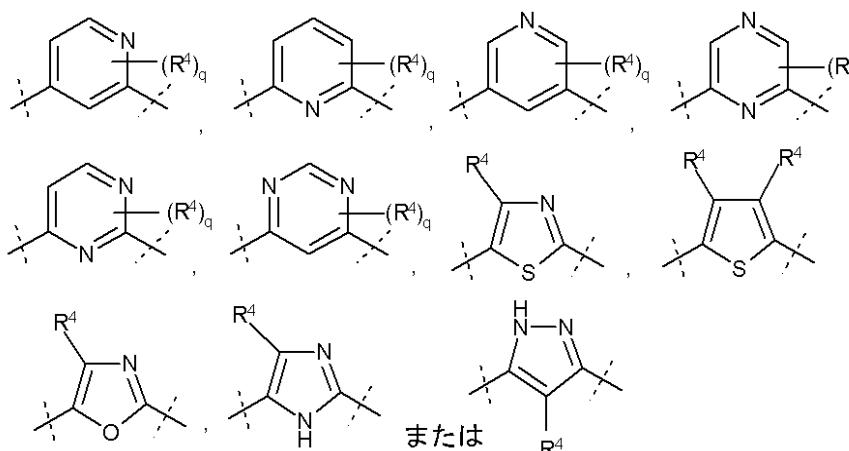
10

20

30

40

## 【化21】



10

であり；

Wは- $N(R^7)C(O)-$ 、- $C(O)N(R^7)-$ 、または直接結合であり；

kは0または1であり；

pは0、1、2、3、または4であり；

qは1、2、または3であり；

R<sup>1</sup>は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ハロアルキル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルであり；

20

R<sup>4</sup>は独立してアルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または- $N(R^7)_2$ であり；R<sup>6</sup>は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または- $N(R^7)_2$ であり；そしてR<sup>7</sup>が独立して水素、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグを提供する。

30

## 【0089】

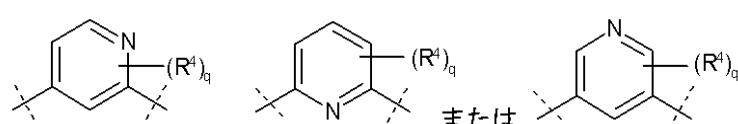
本発明の化合物についてR<sup>1</sup>の下位群は式(V)によって示され、ここで、R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシルC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、ハロC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アルC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクリル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロシクリルC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアリール、またはC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>ヘテロアリールC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

## 【0090】

本発明の化合物についてQの下位群は式(V)によって示され、ここで、Qは

40

## 【化22】

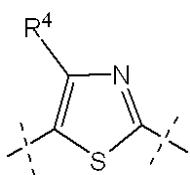


である。

## 【0091】

本発明の化合物についてQの下位群は式(V)によって示され、ここで、Qは

## 【化23】



である。

## 【0092】

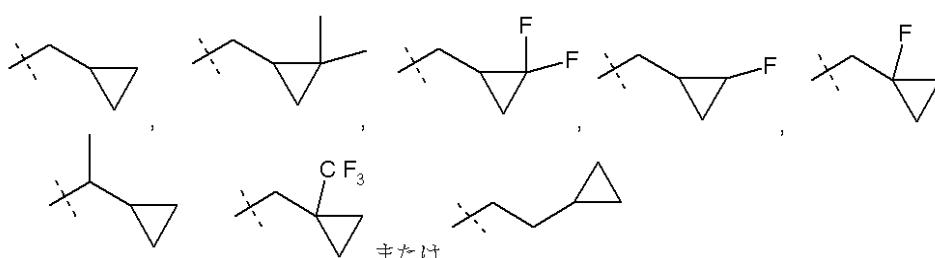
本発明の化合物についてR<sup>4</sup>の下位群は式(V)によって示され、ここで、R<sup>4</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>シクロアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、または-N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>である。  
10

## 【0093】

他の態様において、本発明は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(V)の化合物を提供し、ここで、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、

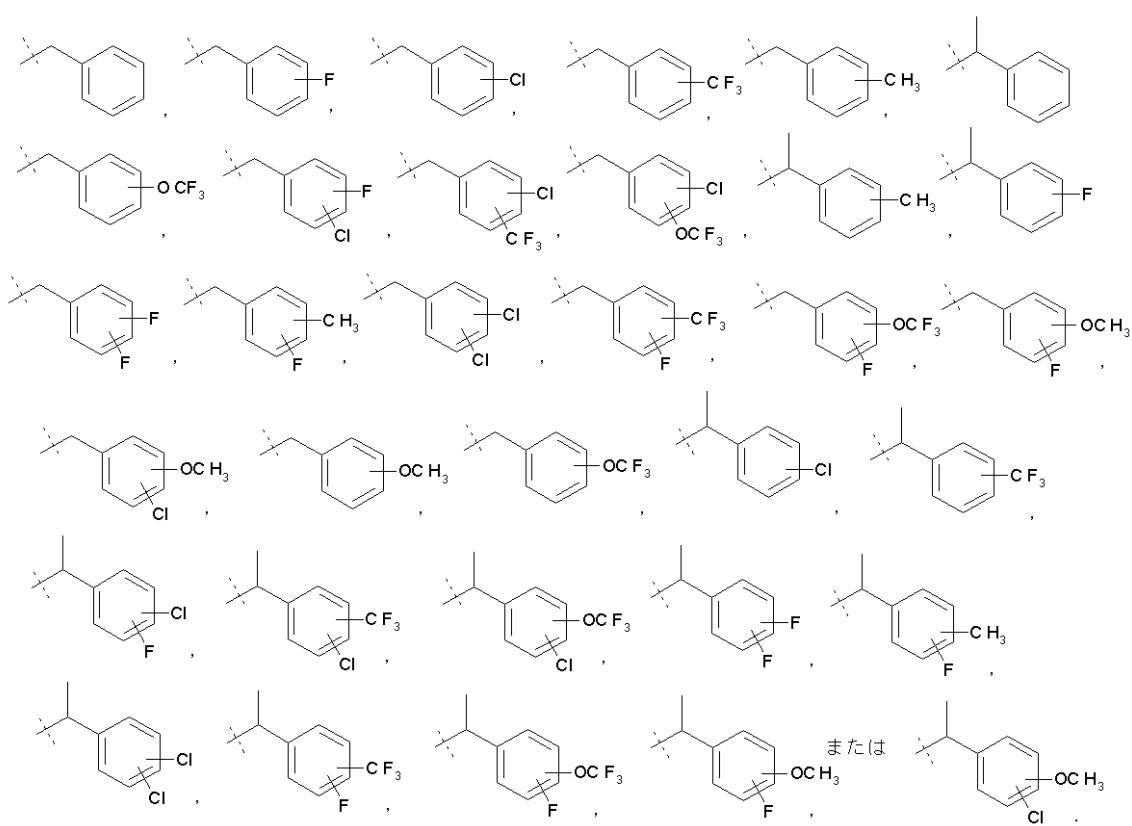
該シクロアルキルアルキルは

## 【化24】



であり、該アラルキルは

## 【化25】



20

30

40

50

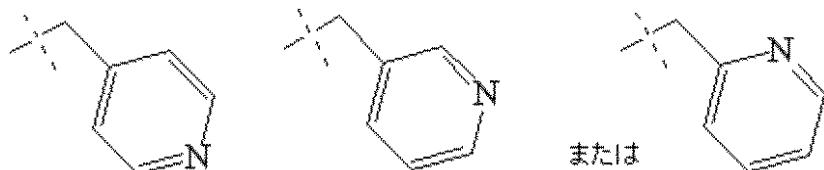
であり、該  $C_1 - C_4$  アルキルはメチル、エチル、

【化 26】



であり、そして該ヘテロアリールアルキルは

【化 27】



である。

【0094】

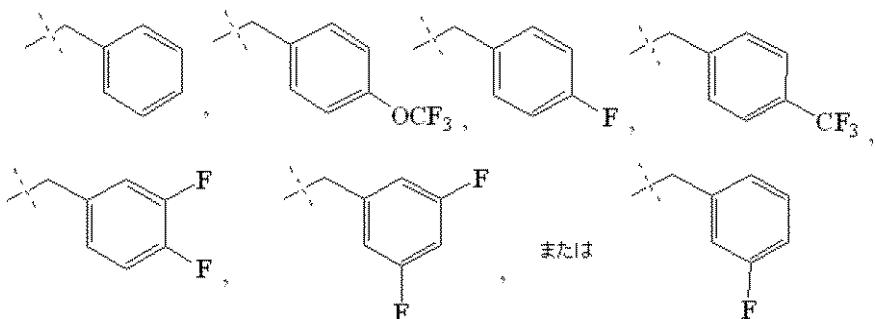
他の態様において、本発明は式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(V)の化合物を提供し、ここで、 $R^1$  は  $C_1 - C_4$  アルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルであり、該シクロアルキルアルキルは

【化 28】



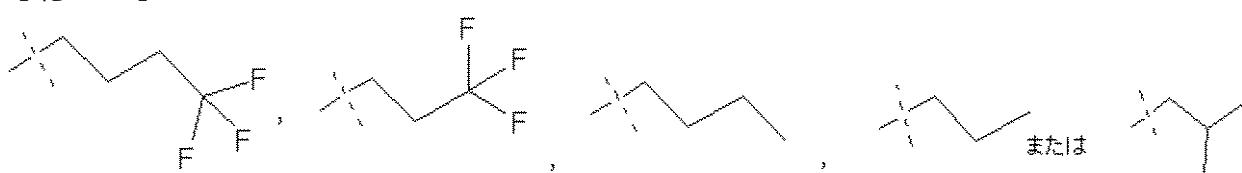
から成る群から選択され、該アラルキルは

【化 29】



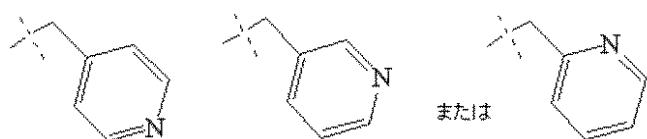
から成る群から選択され、該  $C_1 - C_4$  アルキルは

【化 30】



から成る群から選択され、そして該ヘテロアリールアルキルは

【化 31】



から成る群から選択される。

【0095】

10

20

30

40

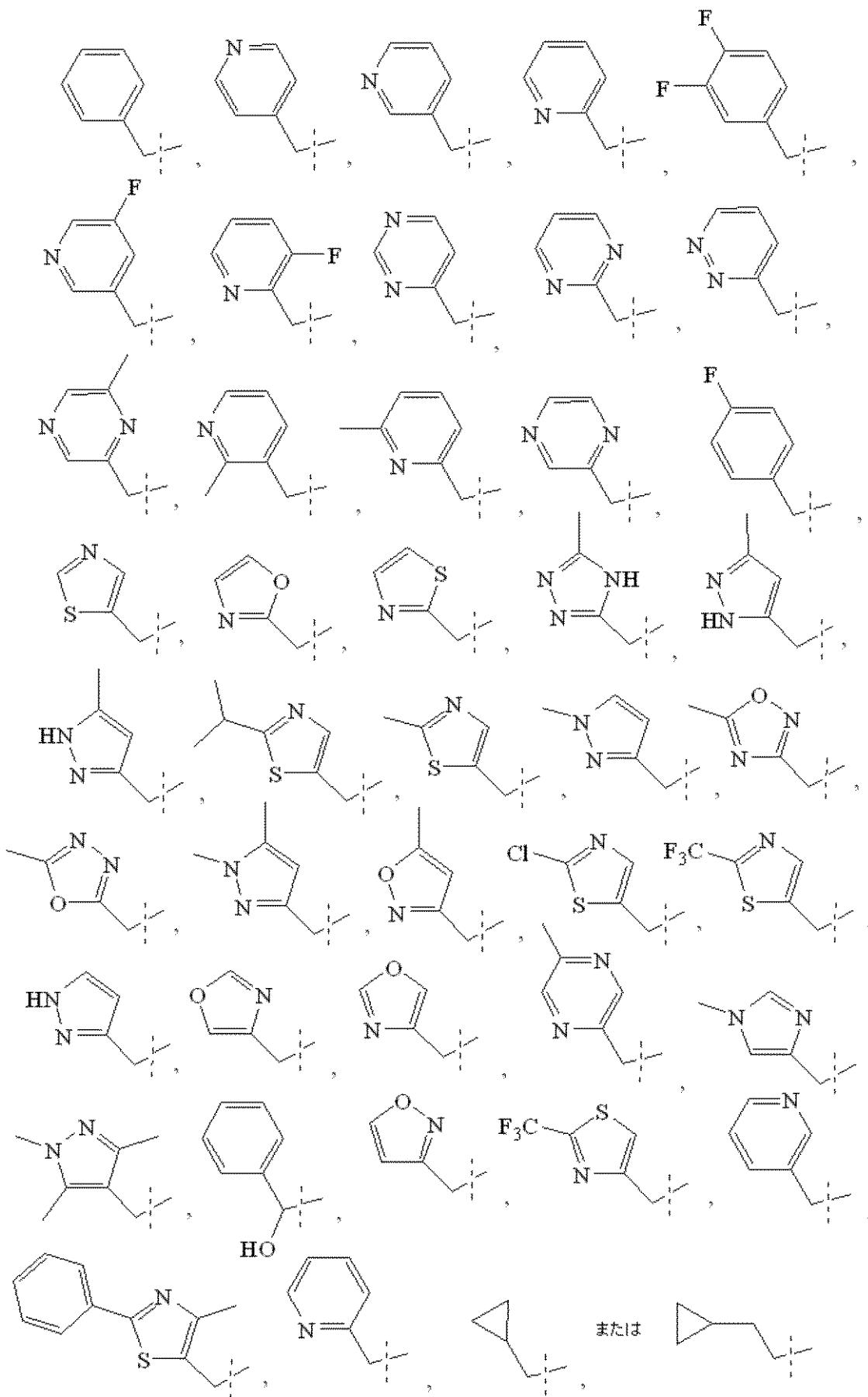
50

他の態様において、本発明は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(V)の化合物を提供し、ここで、R<sup>1</sup>は水素、メチル、(ピリジン-2-イル)メチル、(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)メチル、または(1-メチル-ピラゾール-4-イル)メチルである。

【0096】

他の態様において、本発明は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(V)の化合物を提供し、ここで、Wは-N(R<sup>7</sup>)C(O)-であり、そして  
R<sup>1</sup>は水素、

【化 3 2】

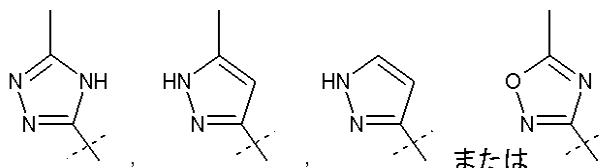


である。

【 0 0 9 7 】

他の態様において、本発明は式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(V)の化合物を提供し、ここで、Wは直接結合であり、そしてR<sup>1</sup>は

## 【化33】



である。

## 【0098】

他の態様において、本発明は式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(V)の化合物を提供し、ここで、Wは-N(R<sup>7</sup>)C(O)-であり、そしてR<sup>1</sup>はメチルである。

## 【0099】

他の態様において、本発明は、次のものから成る群から選択される化合物を提供する：  
7 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソスピロ

[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

7 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

8 - クロロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

8 - クロロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

6 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

7 - フルオロ - N - (6 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

7 - フルオロ - N - (5 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

7 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - スピロ[ナフタレン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

8 - クロロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - スピロ[ナフタレン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

6 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - スピロ[ナフタレン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - スピロ[ナフタレン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

6 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3H - スピロ[ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

7 - クロロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3H - スピロ[ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

5 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3H - スピロ[ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 3H - スピロ[ベンゾフラン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

4 - クロロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

5 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド ;

6 - フルオロ - N - (4 - {[ (5 - メチル - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル)メチル]カルバモイル}ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ[クロメン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド ;

6 - フルオロ - N - (4 - {[ (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル]カルバモイル}ピリジン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ[クロメン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド ;

N - (4 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロスピロ[クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド ; そして

7 - フルオロ - N - (4 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルカルバモイル)チアゾール - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミド ; または

その薬学的に許容される塩またはそのプロドラッグ。

#### 【0100】

一つの態様において、本発明の方法は、有効量の本発明の化合物を投与することによる、ステアロイル - C o A デサチュラーゼ (S C D)、特にヒト S C D (h S C D) が仲介する疾患、好ましくは異脂肪血症および脂質代謝障害に関連する疾患、および特に高い血漿脂質レベルと関連する疾患、心血管疾患、糖尿病、肥満、代謝症候群、皮膚障害などの処置および / または予防に関する。

#### 【0101】

本発明はまた、本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。一つの態様において、本発明は、本発明の化合物を、薬学的に許容される担体中に、そして動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者に投与したときに、トリグリセリドレベルを調節するのにまたは異脂肪血症および脂質代謝障害に関連する疾患を処置するのに有効な量で含む組成物に関する。かかる組成物の一態様において、患者は、本発明の化合物の投与前に高い脂質、例えば高いトリグリセリドまたはコレステロールレベルを有し、そして本発明の化合物は該脂質レベルを低下させる有効量で存在する。

#### 【0102】

##### 本発明の化合物の利用および試験

本発明は、化合物、医薬組成物およびステアロイル - C o A デサチュラーゼ (S C D)、特にヒト S C D (h S C D) が仲介する疾患、好ましくは異脂肪血症および脂質代謝障害に関連する疾患、および特に高い血漿脂質レベルと関連する疾患、特に心血管疾患、糖尿病、肥満、代謝症候群、皮膚障害などの処置および / または予防において、それを必要とする患者に有効量の S C D 調節剤、特に阻害剤を投与することによる、該化合物および医薬組成物の使用方法に関する。

#### 【0103】

一般に、本発明は、異脂肪血症および / または脂質代謝障害に関連する疾患の患者を処置する、または患者が該疾患を発症しないように保護する方法であって、動物、特にヒトにおける脂質レベルは正常範囲外(すなわち、異常脂質レベル、例えば高い血漿脂質レベル)であり、特に正常より高いレベルであり、好ましくは該脂質は脂肪酸、例えば遊離または複合体化脂肪酸、トリグリセリド、リン脂質、またはコレステロールであり、例えば L D L - コレステロールレベルが高いか、または H D L - コレステロールレベルが低いか、またはこれらの任意の組合せであり、該脂質関連状態または疾患は S C D 仲介疾患または状態であり、動物、例えば哺乳動物、特にヒト患者に、治療有効量の本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物を投与することを含み、該化合物は S C D 、好ましくはヒト S C D 1 の活性を調節する。

#### 【0104】

本発明の化合物は、ヒト S C D 酵素群、特にヒト S C D 1 の活性を調節、好ましくは阻害する。

10

20

30

40

50

## 【0105】

S C D の活性を調節、特に阻害する本発明の化合物の一般的値は、下の実施例 2 に記載するアッセイを使用して決定できる。

## 【0106】

あるいは、障害および疾患を処置する化合物一般的値は、肥満、糖尿病または高いトリグリセリドまたはコレステロールレベルの処置または糖耐性の改善における化合物の効果を証明するための当業界での標準的動物モデルにおいて確立し得る。かかるモデルは、Zucker肥満fa/faラット(Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)から入手可能)、またはZucker糖尿病性肥満ラット(ZDF/Gm1Crl-fa/fa)(Charles River Laboratories (Montreal, Quebec)から入手可能)、および食事誘発肥満のモデルとして使用されるSprague Dawleyラット(Charles Rivers)(Ghibaudi, L. et al., (2002), *Obes. Res.* Vol. 10, pp. 956-963)を含む。類似のモデルがまたマウスおよびルイスラットでも確立されている。

10

## 【0107】

本発明の化合物はデルタ-9デサチュラーゼ類の阻害剤であり、異常デルタ-9デサチュラーゼ生物学的活性により引き起こされるか、またはデルタ-9デサチュラーゼ生物学的活性の調節により軽減し得る全てのヒト疾患および障害を含む、ヒトおよび他の生物の疾患および障害の処置に有用である。

## 【0108】

20

ここで定義するS C D 仲介疾患または状態は、S C D の活性が高いおよび/またはS C D 活性の阻害がそのように処置した個体において症候性改善をもたらすことが証明され得る全ての疾患または状態と定義される。ここで定義するS C D 仲介疾患または状態は、心血管疾患、異脂肪血症(トリグリセリドの血清レベルの障害、高トリグリセリド血症、VLDL、HDL、LDL、脂肪酸不飽和指数(例えば18:1/18:0脂肪酸、または本明細書の他の場所で定義する他の脂肪酸類の比)、コレステロール、および総コレステロール、高コレステロール血症、ならびにコレステロール障害(逆コレステロール輸送欠損により特徴付けられる障害を含む)を含むが、これらに限定されない)、家族性複合型高脂血症、冠動脈疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、心臓疾患、脳血管疾患(卒中、虚血性卒中および一過性脳虚血発作(TIA)を含むが、これらに限定されない)、末梢血管疾患、および虚血性網膜症である、またはこれらに関連する疾患または状態を含むが、これらに限定されない。

30

## 【0109】

S C D 仲介疾患または状態はまた、代謝症候群(異脂肪血症、肥満およびインスリン抵抗性、高血圧、微量アルブミン尿、高尿酸血症(hyperuricaemia)、および凝固性亢進を含むが、これらに限定されない)、症候群X、糖尿病、インスリン抵抗性、糖耐性低下、非インスリン依存性真性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、糖尿病合併症、体重障害(肥満、過体重、過食症、カヘキシーおよび摂食障害を含むが、これらに限定されない)、体重減少、消耗性障害、肥満度指数およびレプチニン関連疾患を含む。好ましい態様において、本発明の化合物は真性糖尿病および/または肥満の処置に使用される。

40

## 【0110】

S C D 仲介疾患はまた、(i)遺伝的、(ii)食事、(iii)摂食量、(iv)代謝障害、(v)視床下部障害、(vi)年齢、(vii)異常脂肪分布、(viii)異常脂肪コンパートメント分布、(ix)心因性摂食障害、および(x)糖分、アルコールまたは薬物を摂取したいとの要求を含む動機付け障害の結果としての肥満を含むが、それらに限定されない肥満関連症候群、障害および疾患も含む。肥満関連症候群、障害および疾患に関連する症状は、活動低下を含むが、これらに限定されない。肥満はまた睡眠時無呼吸、胆石、骨粗鬆症およびある種の癌の可能性を高める。

## 【0111】

ここで使用する用語“代謝症候群”は、II型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血圧、肥満、腹囲増加、高トリグリセリド血症、低HDL、高尿酸血症(hyperuricaem

50

ia)、凝固性亢進および／または微量アルブミン尿の組合せを含む状態を言うために使用される臨床用語と認識される。米国心臓協会は代謝症候群の診断用のガイドラインを出版している(Grundy, S., et. al., (2006) *Cardiol. Rev.* Vol. 13, No. 6, pp. 322-327)。

【0112】

SCD仲介疾患または状態はまた、脂肪肝、血管再狭窄、肝炎、非アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝炎、急性脂肪肝、妊婦の脂肪肝、薬剤誘発性肝炎、骨髄肝性プロトポルフィリン症、鉄過負荷障害、遺伝性ヘモクロマトシス、肝臓線維症、肝臓硬変、肝細胞腫およびそれらに関連する状態も含む。

【0113】

SCD仲介疾患または状態はまた、胆汁性コレステロール結晶化および関連状態、例えば、胆石、原発性硬化性胆管炎(PSC)、進行性家族性肝内胆汁うっ滞症(PFIC)、高血清ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、PFIC、低GGT PFIC(すなわちバイラー病、バイラー症候群)、カロリー病、胆汁性蠕虫症、胆道狭窄、総胆管結石、閉塞性胆汁うっ滞、慢性胆汁うっ滞性疾患、胆泥の存在、および胆嚢のコレステロール沈着のような、しかしこれらに限定されない状態を含む。

【0114】

SCD仲介疾患または状態はまた、原発性高トリグリセリド血症、または他の障害または疾患、例えば高リポタンパク血症、家族性組織球性細網症、リポタンパク質リバーゼ欠乏、アポリポタンパク質欠乏(例えばAPOCII欠乏またはAPOE欠乏)などに二次性の高トリグリセリド血症、または未知のまたは不特定病因の高トリグリセリド血症である、またはこれらに関連する疾患または状態も含むが、これらに限定されない。

【0115】

SCD仲介疾患または状態はまた、湿疹、アクネ、酒さ、皮膚老化、脂漏性皮膚、乾癬、ケロイド瘢痕形成または予防、粘膜の產生またはそこからの分泌、例えば单不飽和脂肪酸類、蠅エステル類に関連する疾患などを含み、これらに限定されず、多不飽和脂肪酸(PUFA)障害の障害、または皮膚または皮膚障害を含むが、これらに限定されない。好ましくは、本発明の化合物は、典型的にケロイド形成を引き起こす過剰の皮脂產生を減少させることによりケロイド瘢痕形成を予防または減少させる。アクネの処置におけるSCD阻害剤の役割の研究は、機能的SCD1遺伝子を欠く齧歯類で眼、皮膚、被膜が変わっていることの発見により進んだ(Zheng Y., et al. "SCD1 is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebia mouse", *Nat. Genet.* (1999) 23:268-270. Miyazaki, M., "Targeted Disruption of Stearoyl-CoA Desaturase1 Gene in Mice Causes Atrophy of Sebaceous and Meibomian Glands and Depletion of Wax Esters in the Eyelid", *J. Nutr.* (2001), Vol. 131, pp 2260-68., Binczek, E. et al., "Obesity resistance of the stearoyl-CoA desaturase-deficient mouse results from disruption of the epidermal lipid barrier and adaptive thermoregulation", *Biol. Chem.* (2007) Vol. 388 No. 4, pp 405-18)。

【0116】

SCD仲介疾患または状態はまた炎症、副鼻腔炎、喘息、気管支炎、肺炎、骨関節症、リウマチ性関節炎、囊胞性線維症、および月経前緊張症も含む。

【0117】

SCD仲介疾患または状態はまた、癌、多囊胞性卵巣症候群、新生物、悪性腫瘍、転移、腫瘍(良性または悪性)、発癌、肝細胞腫などである、またはこれらに関連する疾患または状態も含むが、これらに限定されない。

【0118】

SCD仲介疾患または状態は、除脂肪体重の増加が望まれる状態、例えば筋肉構築を介して能力を高めることが望まれる状態も含む。ミオパシーおよび脂質ミオパシー、例えばカルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ欠乏(CPT IまたはCPT II)もまたここで包含される。かかる処置は、トリグリセリド產生減少のためにおよび／または低脂肪

10

20

30

40

50

肉製品および／または健康な動物を提供するためにウシ、ブタまたはトリ家畜動物または任意の他の動物に投与することを含み、ヒトおよび動物畜産において有用である。

【0119】

S C D 仲介疾患または状態はまた、神経学疾患、精神障害、多発性硬化症、眼疾患、多囊胞性卵巣症候群、睡眠障害(例えば呼吸もしくはサークルアンリズムの障害、睡眠異常、不眠症、睡眠時無呼吸、およびナルコレプシー)、異常アラニントランスフェラーゼレベル、呼吸器障害および免疫障害である疾患または状態、またはこれらに関連する状態も含む。

【0120】

S C D 仲介疾患または状態はまた、軽度認知障害(M C I)、脳アミロイド血管症(C A A)、ダウン症候群(D S)、鬱病、統合失調症、強迫性障害、および双極性障害を含む、神経学疾患も含む。

【0121】

S C D 仲介疾患または状態はまた、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビ小体による認知症、筋萎縮性側索硬化症またはルー・ゲーリック病、アルパース病、リー病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、オリーブ橋小脳萎縮症、フリードライヒ失調症、白質ジストロフィー、レット症候群、ラムゼイ・ハント症候群II型、およびダウン症候群を含む、神経変性疾患を含む。

【0122】

S C D 仲介疾患または状態はまた、全てのプラス鎖R N Aウイルス、コロナウイルス類、S A R Sウイルス、S A R S関連コロナウイルス、トガウイルス、ピコルナウイルス、コクサッキーウイルス、黄色熱ウイルス、フラビウイルス科、風疹ウイルスを含むアルファウイルス(トガウイルス科)、東部ウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、シンドビスウイルス、セムリキ森林ウイルス、チクングニアウイルス、オニヨンニヨンウイルス、ロスリバーウイルス、マヤロウイルス、アルファウイルス；アストロウイルス、ヒトアストロウイルスを含むアストロウイルス科；ブタ水疱疹ウイルス、ノーオークウイルス、カリシウイルス、ウシカリシウイルス、ブタカリシウイルス、E型肝炎を含むカリシウイルス科；コロナウイルス、S A R Sウイルス、トリ感染性気管支炎ウイルス、ウシコロナウイルス、イヌコロナウイルス、ネコ感染性腹膜炎ウイルス、ヒトコロナウイルス299E、ヒトコロナウイルスO C 43、マウス肝炎ウイルス、ブタ伝染性下痢ウイルス、ブタ血球凝集性脳脊髄炎ウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、ラットコロナウイルス、シチメンチョウコロナウイルス、ウサギコロナウイルス、ベルンウイルス、ブレーダウイルスを含むコロナウイルス科；C型肝炎ウイルス、西ナイルウイルス、黄色熱ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、デング熱群、肝炎Gウイルス、B型日本脳炎ウイルス、マレー渓谷脳炎ウイルス、中央ヨーロッパダニ媒介脳炎ウイルス、極東ダニ媒介脳炎ウイルス、キャサヌール森林ウイルス、跳躍病ウイルス、ポワッサンウイルス、オムスク出血熱ウイルス、クミリング(Kumilinge)ウイルス、アベセタロフ・アンザロバ・ハイパー(Absetarov anzalova hypr)ウイルス、I Theusウイルス、ロシオ(Rocio)脳炎ウイルス、ランガットウイルス、ペスチウイルス、ウシウイルス下痢、ブタコレラウイルス、リオブラボー群、Tyuleniy群、ウンタヤ群、ウガンダS群、モドック群を含むフラビウイルス科；コクサッキーAウイルス、ライノウイルス、肝炎Aウイルス、脳心筋炎ウイルス、メンゴウイルス、M Eウイルス、ヒトボリオウイルス1、コクサッキーBを含むピコルナウイルス科；ポチウイルス、ライモウイルス、バイモウイルスを含むポチ(P O V Y)ウイルス科を含むが、これらに限定されないウイルス疾患または感染を含むが、これらに限定されない。さらに、肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(H I V)などが引き起こす、またはこれらに関連する疾患または感染であり得る。処置可能なウイルス感染は、ウイルスが複製サイクルの一部としてR N A中間体を用いるものを含む(肝炎またはH I V)；さらに、R N Aマイナス鎖ウイルス、例えばインフルエンザおよびパラインフルエンザウイルスが引き起こす、またはそれらに関連する疾患または感染であり得る。

10

20

30

40

50

## 【0123】

本明細書において同定される化合物は、デルタ-9デサチュラーゼ類、例えばステアロイル-C<sub>0</sub>Aデサチュラーゼ1(SCD1)により達成される種々の脂肪酸類の不飽和化(例えばステアロイル-C<sub>0</sub>AのC<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>不飽和化)を阻害する。そのようなものとして、これらの化合物は、種々の脂肪酸類およびその下流代謝物の形成を阻害する。これは、ステアロイル-C<sub>0</sub>Aまたはパルミトイール-C<sub>0</sub>Aおよび種々の脂肪酸類の他の上流前駆体の蓄積を引き起こし得る;これは、恐らく脂肪酸代謝の全体的变化を引き起こす負のフィードバックループをもたらし得る。これらの結果はいずれも、最終的にこれらの化合物により提供される全体的治療利益をもたらす。

## 【0124】

典型的に、好結果のSCD阻害治療剤は、以下の基準のいくつかまたは全てを満たす。経口利用能は20%以上でなければならない。動物モデル効果は約20mg/Kg、2mg/Kg、1mg/Kg、または0.5mg/Kg未満であり、目標ヒト投与量は10~250mg/70Kgであるが、この範囲外の投与量も許容され得る。(“mg/Kg”は、投与する対象の体重キログラムあたりの化合物のミリグラムを意味する)。必要な投与は、好ましくは1日約1回または2回または食事時を超えるものではない。治療指数(または毒性投与量対有効投与量の比)は10より大きくなければならない。IC<sub>50</sub>(“阻害濃度-50%”)は、SCD生物学的活性アッセイにおいて、特定の期間にわたり、SCD活性の50%阻害を達成するのに必要な化合物の量の指標である。SCDの活性酵素群、好ましくはマウスまたはヒトSCD酵素群を測定する全ての方法を、該SCD活性を阻害する本発明の方法における化合物の活性をアッセイするために使用し得る。本発明の化合物は、15分間ミクロソームアッセイで、好ましくは10mM未満、5μM未満、2.5μM未満、1μM未満、750nM未満、500nM未満、250nM未満、100nM未満、50nM未満、および最も好ましくは20nM未満のIC<sub>50</sub>(“50%阻害濃度”)を示す。本発明の化合物は、可逆性阻害(すなわち、競合的阻害)を示してよく、好ましくは他の鉄結合タンパク質を阻害しない。

10

20

## 【0125】

SCD阻害剤としての本発明の化合物の同定は、Shanklin J. and Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514に記載されたSCD酵素およびミクロソームアッセイ法を使用して容易に達成された。このアッセイで試験したとき、本発明の化合物は、試験化合物の10μM濃度で残ったSCD活性が50%未満であり、好ましくは試験化合物の10μM濃度で残ったSCD活性が40%未満であり、より好ましくは試験化合物の10μM濃度で残ったSCD活性が30%未満であり、そしてさらに好ましくは試験化合物の10μM濃度で残ったSCD活性が20%未満であり、それ故に、本発明の化合物は、SCD活性の強力な阻害剤である。

30

## 【0126】

これらの結果は、試験化合物とSCDの間の構造活性相関(SAR)の分析のための基礎を提供する。ある群はより強力な阻害化合物を提供する傾向にある。SAR分析は、当業者が治療剤として使用するための本発明の化合物の好ましい態様を同定するために使用し得るツールの一つである。ここに記載する化合物の他の試験方法も、当業者には容易に利用可能である。それ故に、さらに、化合物がSCDを阻害する能力の決定は、インビボで達成され得る。かかる態様の一つにおいて、これは、該化学物質を、トリグリセリド(TG)-または超低密度リポタンパク質(VLDL)関連障害を有する動物に投与し、その後の該動物における血漿トリグリセリドレベルの変化を検出し、それにより、トリグリセリド(-TG)-または超低密度リポタンパク質(VLDL)関連障害の処置に有用な治療剤を同定することにより達成される。かかる態様において、動物ヒト、例えばかかる障害を有し、そして該障害の処置を必要とするヒト患者であり得る。

40

## 【0127】

かかるインビボ方法の具体的態様において、該動物におけるSCD1活性の該変化は活性の低下であり、ここで、好ましくは該SCD1調節剤は、デルタ-5デサチュラーゼ、デルタ-6デサチュラーゼまたは脂肪酸シンテターゼまたは活性部位に鉄を含む他の酵素

50

群の生物学的活性を阻害しない。

【0128】

化合物評価に有用なモデル系は、例えば高炭水化物食餌に維持したマウス由来の、または肥満に苦しむヒトを含むヒトドナー由来の、肝臓ミクロソームを含むが、これらに限定されない。不死化細胞株、例えばHepG2(ヒト肝臓から)、MCF-7(ヒト乳癌から)および3T3-L1(マウス脂肪細胞から)も使用し得る。一次細胞株、例えばマウス一次肝細胞も本発明の化合物の試験に有用である。動物全体を使用するとき、一次肝細胞の源として使用するマウスをまた使用でき、ここで、該マウスは、ミクロソーム(microsomes)におけるSCD活性を高めるためにおよび/または血漿トリグリセリドレベル(すなわち、18:1/18:0比)を挙げるために高炭水化物食餌に維持されているか；あるいは通常の食餌を与えているマウスまたは正常トリグリセリドレベルのマウスも使用し得る。高トリグリセリド血症のために設計されたトランスジェニックマウスを用いるマウスモデルも利用可能である。ウサギおよびハムスターも、特にCETP(コレステロールエステル転送タンパク質)を発現する、動物モデルとして有用である。

10

【0129】

本発明の化合物のインビボ効果を決定するための他の適当な方法は、該化合物投与後の対象の不飽和指数を測定することによりSCD酵素阻害に対する影響を間接的に測定することである。

【0130】

本明細書で使用する“不飽和指数”は、ある組織サンプルから測定したSCD酵素に対する基質に対する生成物の比である。これは、3つの式を使用して計算できる；18:1n-9/18:0(オレイン酸対ステアリン酸)；16:1n-7/16:0(パルミトリン酸対パルミチン酸)；および/または16:1n-7+18:1n-7/16:0(16:0不飽和化の全反応産物対16:0基質の測定)。

20

【0131】

不飽和指数は主として肝臓または血漿トリグリセリドで測定されるが、種々の組織からの他の選択した脂質画分においても測定し得る。不飽和指数は、一般的に言って、血漿脂質プロファイリング用のツールである。

【0132】

多くのヒト疾患および障害は、異常SCD1生物学的活性が原因であり、本発明の治療剤を使用するSCD1生物学的活性の調節により軽減し得る。

30

【0133】

SCD発現阻害はまた、膜リン脂質の脂肪酸組成、ならびにトリグリセリドおよびコレステロールエステル類の産生またはレベルにも影響を与える。リン脂質の脂肪酸組成は、最終的に膜流動性を決定し、その結果、膜内に存在する多数の酵素群の活性を調節し、一方で、トリグリセリドおよびコレステロールエステル類の組成はリポタンパク質代謝および脂肪症に影響を与える。

【0134】

本発明の方法の実施に際して、特定の緩衝剤、媒体、試薬、細胞、培養条件などについての記載は、限定するものではない、その開示が存在する特定の文脈において重要性があるまたは価値があると当業者が認識する全ての関連物質を包含すると解釈すべきであることは、当然理解されるべきである。

40

【0135】

例えば、多くの場合、ある緩衝系または培養培地を他のものに変えて、たとえ同一ではないにしても同等の結果を達成することが可能である。当業者は、過度の実験を行うことなく、ここに記載する方法および工程を使用する目的に最適に働くように、かかる置換をすることができるような、かかる系および方法についての十分な知識を有する。

【0136】

あるいは、他の形式を皮脂腺機能に対するSCD阻害の効果を測定するために使用できる。ridnetsを使用した典型的試験で、SCD阻害剤の経口、静脈内または局所製剤を、

50

齧歯類に1～8日間投与する。皮膚サンプルを取り、皮脂腺数、サイズ、または脂質含量を決定する組織学的評価のために調製する。皮脂腺サイズ、数または機能の低下が、SCD阻害剤が尋常性ざ瘡に対する有益な影響を有するであろうとの指標である(Clark, S.B. et al. "Pharmacological modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications", Dermatol. Clin. (2007) Vol. 25, No. 2, pp 137-46. Geiger, J.M., "Retinoids and sebaceous gland activity" Dermatology (1995), Vol. 191, No. 4, pp 305-10)。

#### 【0137】

##### 本発明の医薬組成物および投与

本発明はまた、ここに開示する本発明の化合物を含む医薬組成物にも関する。一つの態様において、本発明は、本発明の化合物を薬学的に許容される担体中に、そして動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者に投与したときに、トリグリセリドレベルを調節するまたは異脂肪血症および脂質代謝障害に関連する疾患のに十分な量で含む、組成物に関する。かかる組成物の一態様において、患者は、該本発明の化合物の投与前に高い脂質、例えば高いトリグリセリドまたはコレステロールレベルを有し、そしておよび本発明の化合物は該脂質レベルを低下させる有効量で存在する。

10

#### 【0138】

ここで有用な医薬組成物はまた、組成物を投与される個体に有害な抗体の産生を誘発せず、過剰な毒性なしに投与できる、全ての薬剤を含む全ての適当な希釈剤または賦形剤を含む、薬学的に許容される担体を含む。薬学的に許容される担体は、液体、例えば水、食塩水、グリセロールおよびエタノールなどを含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される担体、希釈剤、および他の賦形剤についての総合的解説は、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES(Mack Pub. Co., N.J. 最新版)に記載されている。

20

#### 【0139】

当業者は、ここで意図する疾患および障害の処置に使用するための化合物の適当な投与量をどのようにして決定すべきかを熟知している。

#### 【0140】

治療用量は、一般に、動物試験により予備的に得られた証拠に基づく、ヒトでの用量範囲試験を通して同定される。用量は、患者に望ましくない副作用を引き起こすことなく、所望の治療利益をもたらすのに十分でなければならない。動物に対する好ましい用量は、0.001mg / Kg ~ 10,000mg / Kgであり、0.5mg / Kg、1.0mg / Kg、2.0mg / Kg、5.0mg / Kg、10mg / Kgおよび20mg / Kgを含むが、この範囲外の用量も許容され得る。投与スケジュールは1日1回または2回であってよいが、これより多いかまたは少ない回数が十分であり得る。

30

#### 【0141】

当業者は、投与方法(経口、静脈内、吸入、皮下、経皮、局所など)、投与形態、適当な医薬賦形剤および、化合物をそれを必要とする対象に送達するのに適切な他の状況の決定に熟知している。

#### 【0142】

本発明の別の使用において、本発明の化合物を、ここに記載する種々の疾患の処置、または予防に同様に有用な他の化合物を発見するための比較目的の薬剤例としてインピトロまたはインピボ試験に使用できる。

40

#### 【0143】

本発明の医薬組成物は、ステアロイル-CoAデサチュラーゼを阻害するために、およびステアロイルデサチュラーゼ活性と関連する状態を処置するために、ヒトを含む哺乳動物に、経腸、例えば経口または直腸、経皮、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、結腸、眼、尿道内、鼻(例えば吸入)、腹腔内および非経腸投与するのに適する。一般に、本医薬組成物は、治療有効量の本発明の薬理学的に活性な化合物を、単独でまたは1個以上の薬学的に許容される担体と組み合わせて含む。

#### 【0144】

50

薬理学的に活性な本発明の化合物は、経腸または非経腸適用に適する賦形剤または担体と組み合わせて、または混合してそれを治療有効量で含む医薬組成物の製造に有用である。経腸または非経腸適用のために、有効量の本発明の医薬組成物を錠剤またはゼラチンカプセル剤として投与するのが好ましい。かかる医薬組成物は、例えば、活性成分を希釈剤(例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン)、滑剤(例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール)、および錠剤についてはまた結合剤(例えば、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン)および崩壊剤(例えば、デンプン類、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩)または起泡性混合物および吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤と共に含む。

10

## 【0145】

本発明の他の面において、本化合物は注射可能組成物、例えば好ましくは水性等張溶液または懸濁液、および、有利に脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造できる坐薬の形であってよい。本組成物は滅菌してよくおよび/またはアジュvant、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝剤を含んでよい。加えて、それはまた他の治療的に価値ある物質を含んでよい。本組成物は通常の混合、造粒またはコーティング法により製造でき、約0.1-75%、好ましくは約1-50%の活性成分を含む。

20

## 【0146】

経皮適用に適当な製剤は、治療有効量の本発明の化合物を担体と共に含む。有益な担体は、宿主の皮膚への通過を助けるための吸収性の薬理学的に許容される溶媒を含む。特徴的に、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、場合により該化合物を宿主の皮膚に制御されかつ予定された時間送達するための速度制御バリア、および該デバイスを皮膚に固定するための手段を含むバンデージの形である。

30

## 【0147】

最も適当な経路は、処置する状態の性質および重症度による。当業者はまた投与方法、投与形態、適当な医薬賦形剤および、化合物をそれを必要とする対象に送達するのに適切な他の状況の決定に熟知している。

## 【0148】

本発明の化合物を、SCD仲介疾患および状態の処置のための1個以上の他の治療剤と有用に組合せ得る。好ましくは、他の治療剤は抗糖尿病剤、脂質低下剤、抗肥満剤、抗高血圧剤または変力剤から選択される。

30

## 【0149】

それ故に、本発明のさらなる面は、治療有効量の本発明の化合物を1個以上の他の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物に関する。例えば、本組成物を、上に定義した治療有効量の本発明の化合物を、他の治療剤と組み合わせて含むように製剤でき、各々ここで記載する治療有効量である。かかる治療剤は、例えば、インスリン、インスリン誘導体および摸倣剤；インスリン分泌促進物質、例えばスルホニルウレア類、例えば、グリビジド、グリブリドおよびアマリール；インスリン分泌性スルホニルウレア受容体リガンド、例えばメグリチナイト、例えば、ナテグリニドおよびレバグリニド；PPARおよび/またはPPAR(ペルオキシソーム増殖活性化受容体)リガンド、例えばMCC-555、MK767、L-165041、GW7282またはチアゾリジンジオン類、例えばロシグリタゾン、ピオグリタゾン、バラグリタゾン、トログリタゾンなど；インスリン増感剤、例えばタンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤、例えばPTP-112；GSK3(グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3)阻害剤、例えばSB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441、NN-57-05445またはRXRリガンド、例えばGW-0791、AGN-194204；ナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤、例えばT-1095、グリコーゲンホスホ

40

50

リラーゼA阻害剤、例えばB A Y R 3 4 0 1 ; ビグアナイド類、例えばメトホルミン；アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース；G L P - 1 (グルカゴン様ペプチド-1)、G L P - 1 アナログ、例えばエキセンディン-4、およびG L P - 1 摸倣剤；D P P I V(ジペプチジルペプチダーゼIV)阻害剤、例えばL A F 2 3 7 (ビルダグリブチン)またはシタグリブチン；G I P およびG I P 摸倣剤、例えばW O 0 0 / 5 8 3 6 0 に記載のもの；P A C A P およびP A C A P 摸倣剤、例えばW O 0 1 / 2 3 4 2 0 に記載のもの；脂質低下剤、例えば3 - ヒドロキシ-3 - メチル - グルタリルコエンザイムA(H M G - C o A)レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ペロスタチン(velostatin)、フルバスタチン、ダルバスタチン(dalvastatin)、アトルバスタチン、ロスバスタチン、フルインドスタチン(fluindostatin)およびリバスタチン(rivastatin)、スクアレンシンターゼ阻害剤またはF X R (ファルネソイドX受容体)およびL X R (肝臓X受容体)リガンド、コレステラミン、フィブロート、ニコチン酸およびアスピリン；抗肥満剤、例えばオーリスタット、抗高血圧剤、変力剤および脂質低下剤、例えば、ループ利尿剤、例えばエタクリン酸、フロセミドおよびトルセミド；アンギオテンシン変換酵素(A C E)阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル(perinodopril)、キナプリル、ラミプリルおよびトランドラプリル；N a - K - A T P a s e 膜ポンプの阻害剤、例えばジゴキシン；中性エンドペプチダーゼ(N E P)阻害剤；A C E / N E P 阻害剤、例えばオマパトリート、サムパトリート(sampatrilat)およびファシドトリル；アンギオテンシンIIアンタゴニスト、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン、特にバルサルタン；-アドレナリン受容体ブロッカー、例えばアセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール；変力剤、例えばジゴキシン、ドブタミンおよびミルリノン；カルシウムチャネルブロッカー、例えばアムロジピン、ベブリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピンおよびベラパミルを含む。他の具体的抗糖尿病性化合物は、Patel Mona (Expert Opin Investig Drugs. (2003) Apr; 12(4):623-33)の図1～7に記載されている。本発明の化合物は、この他の活性成分と同時に、前にまたは後に、別々に同じまたは異なる投与経路により、または同じ医薬製剤で一緒に投与してよい。

## 【0150】

コード番号(nos.)、一般名または商品名により同定する活性剤の構造は、標準的概説書“*The Merck Index*”の現行版またはデータベース、例えばPatents International(例えばIMS World Publications)から取り得る。

## 【0151】

他の面は、S C D 仲介疾患または状態の処置用医薬の製造における、上記医薬組成物の使用である。

## 【0152】

他の面は、ステアロイル - C o A デサチュラーゼ活性と関連する状態の処置用医薬の製造における、上に記載した医薬組成物または組合せの使用である。

## 【0153】

他の態様において、本発明は、ステアロイル - C o A デサチュラーゼの阻害と関連する状態の処置のための、医薬組成物を提供する。

## 【0154】

## 化合物の製造

以下の記載において、記載する式の置換基および/または可変基の組合せは、かかる組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容されると解釈される。

## 【0155】

下に記載する方法において、中間体化合物の官能基を適当な保護基によって保護しなければならないかもしれないことも当業者には当然である。かかる官能基は、ヒドロキシ、

10

20

30

40

50

アミノ、メルカプトおよびカルボン酸を含む。ヒドロキシのための適当な保護基は、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル(例えば、*t* - ブチルジメチルシリル、*t* - ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル)、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどを含む。アミノ、アミジノおよびグアニジノのための適当な保護基は、*t* - ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどを含む。メルカプトのための適当な保護基は、- C(O) - R" (式中、R" はアルキル、アリールまたはアリールアルキルである)、*p* - メトキシベンジル、トリチルなどを含む。カルボン酸のための適当な保護基は、アルキル、アリールまたはアリールアルキルエステルを含む。

## 【0156】

保護基を、当業者には既知であり、ここに記載する標準法に従い、付加または除去し得る。

保護基の使用は、Green, T.W. and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4<sup>th</sup> Ed., Wileyに詳述されている。保護基はまたポリマー樹脂、例えばWang樹脂または2 - クロロトリチル - クロライド樹脂であってよい。

## 【0157】

本発明の化合物のかかる保護された誘導体はそれ自体薬理学的活性を有しないかもしれないが、それを哺乳動物に投与した後に代謝されて薬理学的に活性な本発明の化合物を形成し得ることも当業者には認識される。かかる誘導体は、それ故に、“プロドラッグ”とも呼び得る。本発明の化合物の全てのプロドラッグは本発明の範囲内に包含される。

## 【0158】

以下の反応スキームは、本発明の化合物の製造方法を図説する。当業者は、これらの化合物を、類似の方法で、または当業者に知られた方法により製造できると解釈される。一般に、出発化合物は、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、およびFluorochem USAなどのような供給者から得てよく、または当業者に知られた方法に従い合成してよく(例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000) 参照)、または本明細書に記載の通り製造してよい。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Q、*p*、およびWは、特にことわらない限り本明細書で定義する通りである。R'は保護基である。

## 【0159】

一般に、kが1であり；mおよびnがそれぞれ0であり；R<sup>2</sup>が水素であり；Zが-O-であり；そしてWが-N(R<sup>7</sup>)C(O)-である本発明の式(I)の化合物を、反応スキーム1に記載する一般法に従い合成できる。

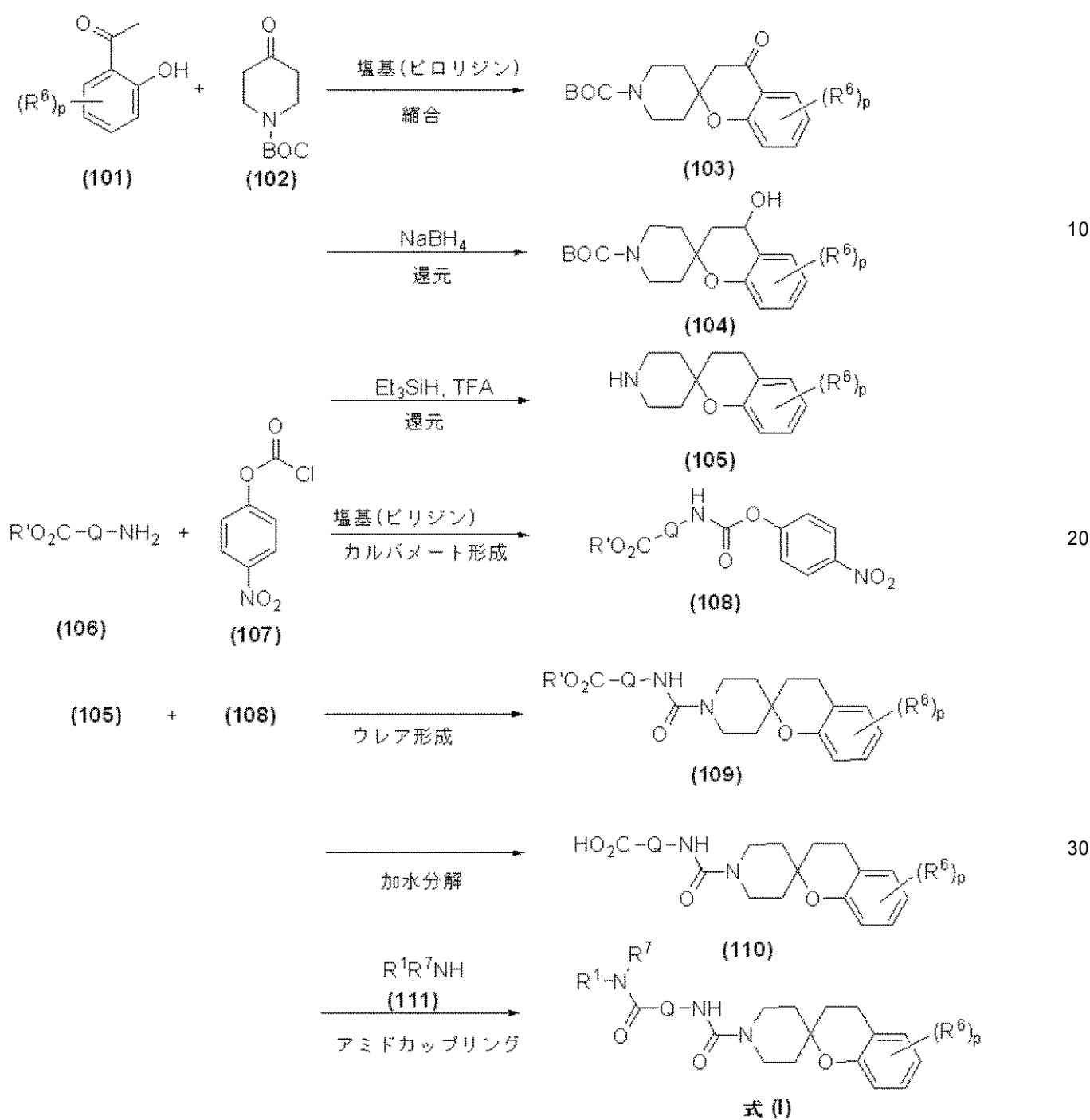
10

20

30

## 【化34】

反応スキーム1



## 【0160】

上記反応スキームのための出発物質は市販されているか、当業者に知られた方法で、またはここに開示する方法により製造できる。一般に、本発明の化合物を、上記反応スキームにおいて以下の通り製造する：

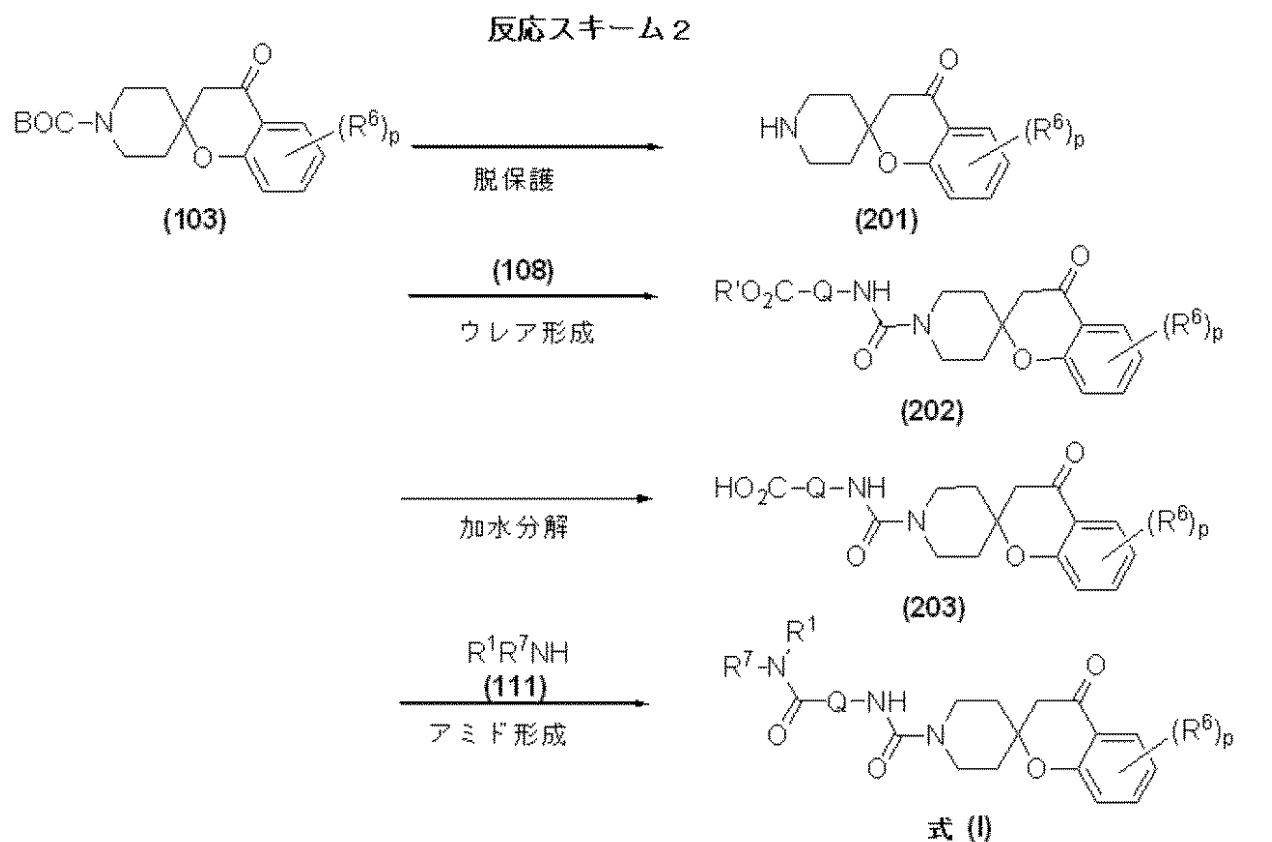
フェノール化合物(101)を、オキソピペリジン(102)と塩基、例えばピロリジンの存在下で反応させ、オキソスピロ化合物(103)を形成する。水素化ホウ素ナトリウムのような、しかしこれに限定されない還元剤による化合物(103)のカルボニル基の還元によりヒドロキシ化合物(104)を得て、それをトリフルオロ酢酸中のトリエチルシランの存在下でさらに還元して、スピロ化合物(105)を得る。並行して、アミン化合物(106)をクロロギ酸4-ニトロフェニル(107)と反応させて、カルバメート化合物(108)を得て、それをスピロ化合物(105)と直ぐに反応させて、エステル化合物(109)を

得る。当業者に既知の標準的反応条件下のエステル化合物(109)の加水分解により、カルボン酸(110)を得る。カルボン酸(110)とアミン化合物(111)の間のアミド結合形成により、kが1であり；mおよびnが0であり；R<sup>2</sup>が水素であり；Zが-O-であり；そしてWが-N(R<sup>7</sup>)C(O)-である本発明の式(I)の化合物を得る。

## 【0161】

あるいは、mが0であり；kが1であり；nが2であり；R<sup>2</sup>が水素であり；フェニル環に隣接する炭素上の2個のR<sup>5</sup>が一体となってオキソ(=O)を形成し；Zが-O-であり；そしてWが-N(R<sup>7</sup>)C(O)-である本発明の式(I)の化合物を、反応スキーム2に記載する一般法に従い合成できる。

## 【化35】



## 【0162】

上記反応スキームのための出発物質は市販されているか、当業者に知られた方法で、またはここに開示する方法により製造できる。一般に、本発明の化合物を、上記反応スキームにおいて以下の通り製造する：

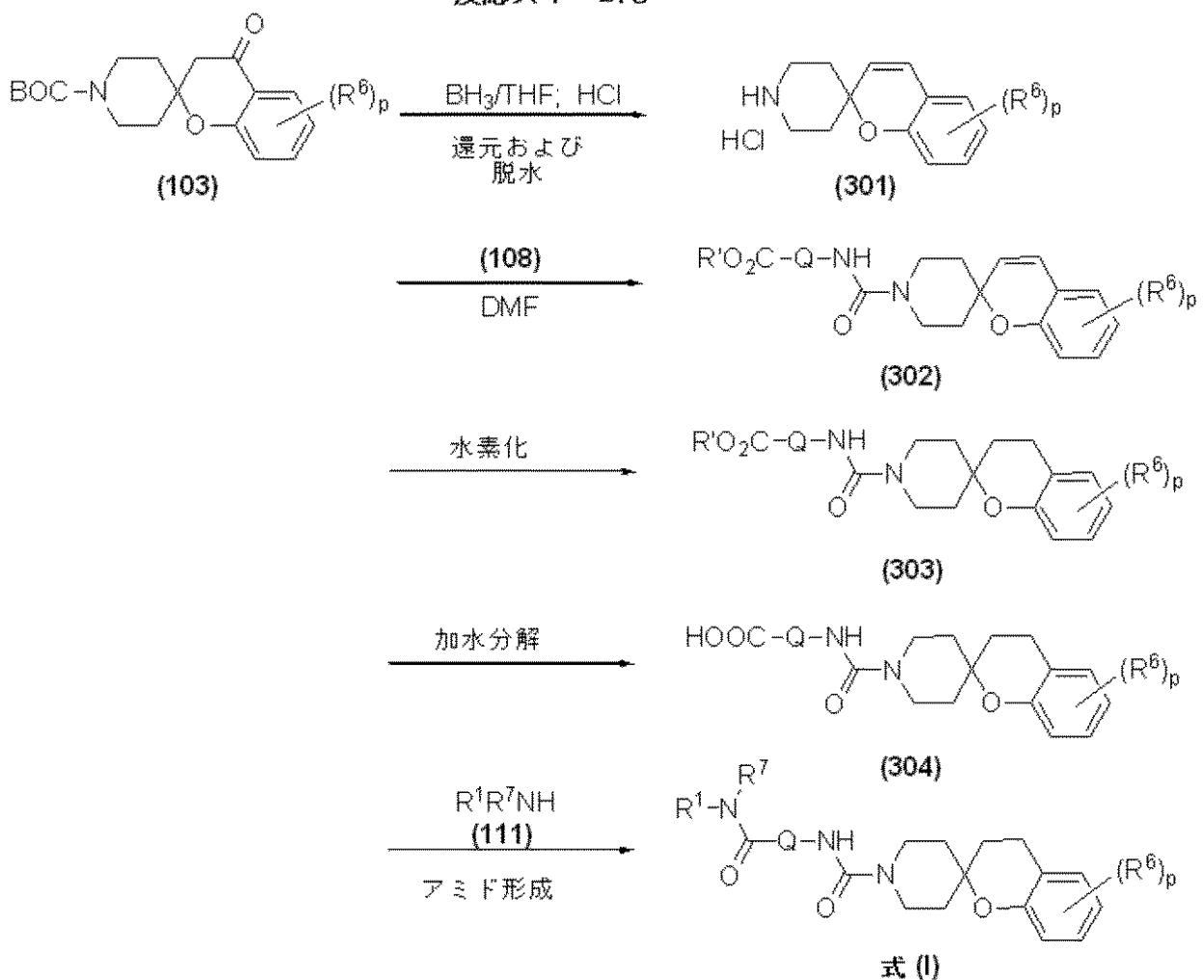
オキソスピロ化合物(103)を、トリフルオロ酢酸のような、しかしこれに限定されない酸で処理して、化合物(201)を形成する。化合物(201)を化合物(108)と直ぐに反応させて、エステル化合物(202)を形成する。当業者に既知の標準的反応条件下のエステル化合物(202)の加水分解によりカルボン酸(203)を得る。カルボン酸(203)とアミン化合物(111)の間のアミド結合形成により、mが0であり；kが1であり；nが2であり；R<sup>2</sup>が水素であり；フェニル環に隣接する炭素上の2個のR<sup>5</sup>が一体となってオキソ(=O)を形成し；Zが-O-であり；そしてWが-N(R<sup>7</sup>)C(O)-である本発明の式(I)の化合物を得る。

## 【0163】

あるいは、kが1であり；mおよびnがそれぞれ0であり；R<sup>2</sup>が水素であり；Zが-O-であり、そしてWが-N(R<sup>7</sup>)C(O)-である本発明の式(I)の化合物を、反応スキーム3に記載する一般法に従い合成できる。

【化 3 6】

反応スキーム3



【 0 1 6 4 】

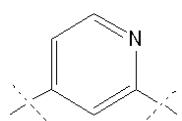
上記反応スキームのための出発物質は市販されているか、当業者に知られた方法で、またはここに開示する方法により製造できる。一般に、本発明の化合物を、上記反応スキームにおいて以下の通り製造する：

オキソスピロ化合物(103)をボランのような、しかしこれに限定されない還元剤で還元させ、脱水して化合物(301)を得る。化合物(301)を直ぐに化合物(108)と反応させて、化合物(302)を得る。標準的条件下の(302)の水素化により、化合物(303)を得る。当業者に既知の標準的反応条件下の化合物(303)の加水分解により、カルボン酸(304)を得る。カルボン酸(304)とアミン化合物(111)の間のアミド結合形成により、 $k$ が1であり； $m$ および $n$ がそれぞれ0であり； $R^2$ 、 $R^3$ および $R^5$ が水素であり； $Z$ が-O-であり；そして $W$ が-N( $R^7$ )C(O)-である本発明の式(I)の化合物を得る。

【 0 1 6 5 】

あるいは、 $k$  が 1 であり； $m$  および  $n$  がそれぞれ 0 であり； $R^1$  がメチルであり； $R^2$  が水素であり； $Z$  が  $-C(H)_2-$  であり； $W$  が  $-N(R^7)C(O)-$  であり；そして  $Q$  が【化 3 7】

【化 3 7】

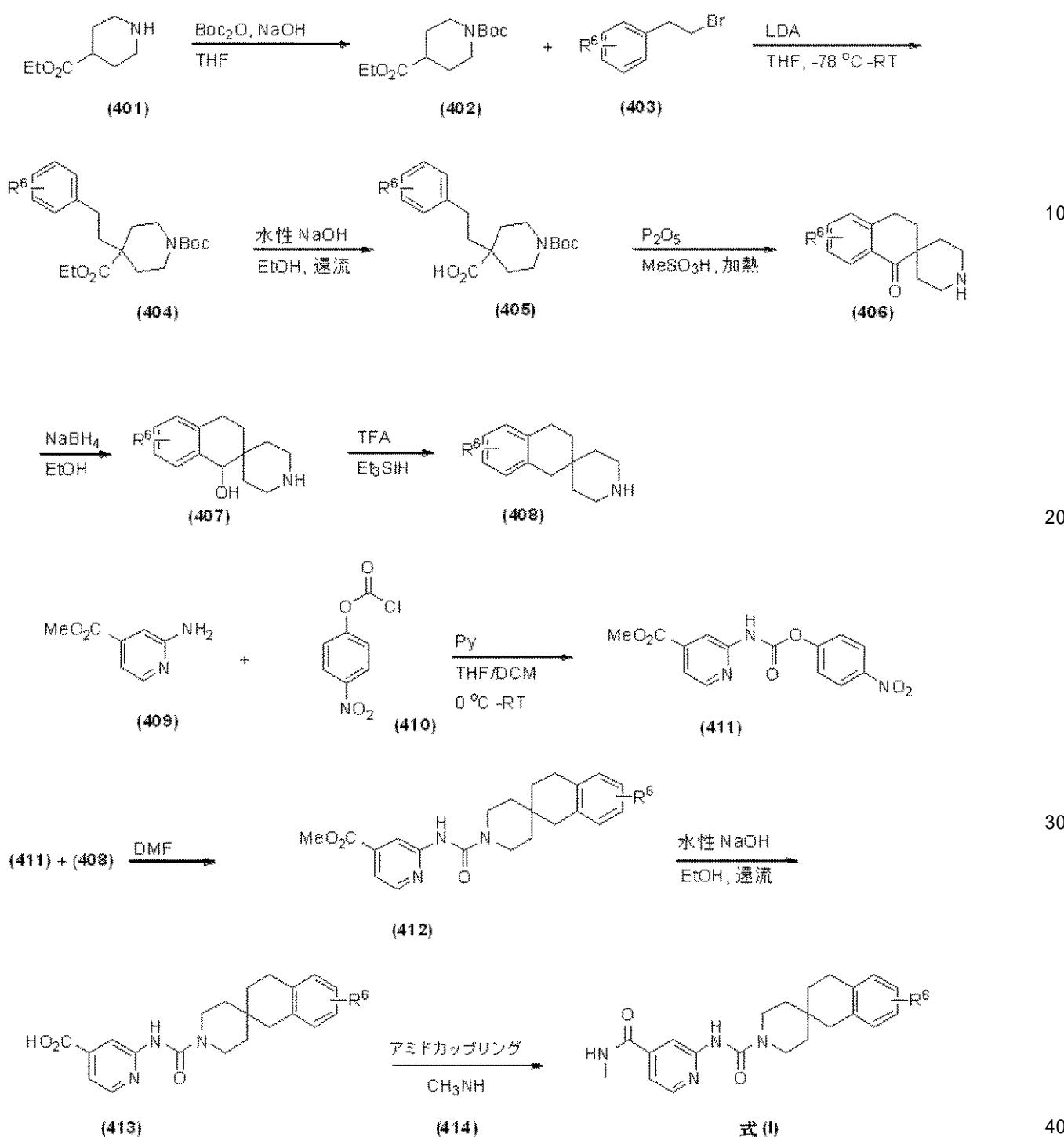


である本発明の式(I)の化合物を、反応スキーム4に記載する一般法に従い合成できる。

50

## 【化38】

反応スキーム4



## 【0166】

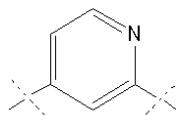
上記反応スキームのための出発物質は市販されているか、当業者に知られた方法で、またはここに開示する方法により製造できる。一般に、本発明の化合物を、上記反応スキームにおいて以下の通り製造する：

ピペリジニル化合物(401)を、テトラヒドロフラン(THF)のような、しかしこれに限定されない溶媒の存在下、ジ-tert-ブチル-ジカーボネート(Boc<sub>2</sub>O)で保護して、カルバメート化合物(402)を得る。カルバメート化合物(402)を、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)のような、しかしこれに限定されない塩基、およびハライド化合物(403)でアルキル化して、エステル化合物(404)を得る。当業者に既知の標準的反応条件下のエステル化合物(404)の加水分解により、カルボン酸(405)を得る。

化合物(405)の、五酸化リン-メタンスルホン酸(7重量%)のような、しかしこれに限定されない酸での処理により、スピロ化合物(406)を得る。水素化ホウ素ナトリウムのような、しかしこれに限定されない還元剤による化合物(406)のカルボニル基の還元により化合物(407)を得て、それをトリフルオロ酢酸中のトリエチルシランの存在下でさらに還元して、スピロ化合物(408)を得る。並行して、2-アミノイソニコチン酸メチル(409)をクロロギ酸4-ニトロフェニル(410)と反応させて、カルバメート化合物(411)を得て、それをスピロ化合物(408)と直ぐに反応させて、エステル化合物(412)を得る。当業者に既知の標準的反応条件下のエステル化合物(412)の加水分解により、カルボン酸(413)を得る。カルボン酸(413)とアミン化合物(414)のアミド結合形成により、 $k$ が1であり； $m$ および $n$ がそれぞれ0であり； $R^1$ がメチルであり； $R^2$ が水素であり； $Z$ が $-C(H)_2-$ であり； $W$ が $-N(R^7)C(O)-$ であり；そして $Q$ が

10

## 【化39】



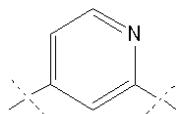
である本発明の式(I)の化合物を得る。

## 【0167】

あるいは、 $m$ 、 $n$ および $k$ がそれぞれ0であり； $R^1$ がメチルであり； $R^2$ および $R^7$ がそれぞれ水素であり； $Z$ が $-O-$ であり； $W$ が $-N(R^7)C(O)-$ であり；そして $Q$ が

20

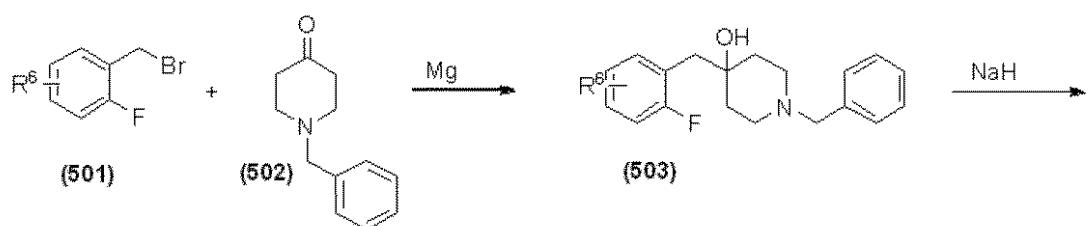
## 【化40】



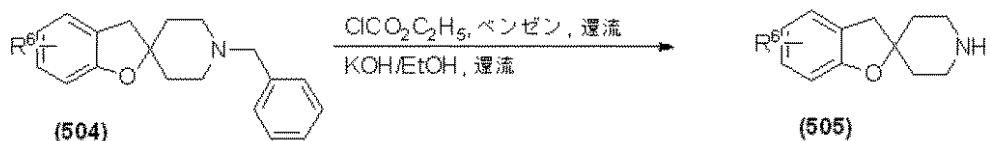
である本発明の式(I)の化合物を、反応スキーム5に記載する一般法に従い合成できる。

【化41】

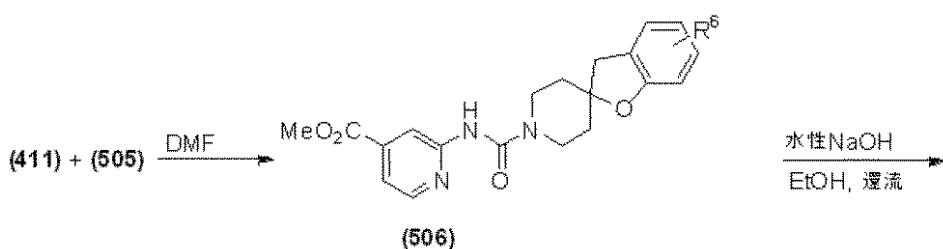
反応スキーム5



10



20



30

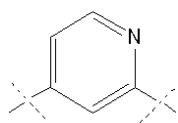
【0168】

上記反応スキームのための出発物質は市販されているか、当業者に知られた方法で、またはここに開示する方法により製造できる。一般に、本発明の化合物を、上記反応スキームにおいて以下の通り製造する：

ハライド化合物(501)を、グリニヤール反応を介して1-ベンジル-4-ピペリジン(502)を縮合させて、ピペリジノール化合物(503)を形成させる。化合物(503)と、水素化ナトリウムのような、しかしこれに限定されない塩基の、ベンゼン-ジメチルホルムアミドのような、しかしこれに限定されない溶媒中での、標準的還流条件下の反応により、スピロ化合物(504)を得る。スピロ化合物(504)を、クロロギ酸エチル存在下の標準的条件下で脱ベンジル化し、それを直ぐに標準的反応条件下で加水分解して、スピロ化合物(505)を得る。スピロ化合物(505)をカルバメート化合物(411)と反応させて、エステル化合物(506)を得る。当業者に既知の標準的反応条件下のエステル化合物(506)の加水分解により、カルボン酸(507)を得る。カルボン酸(507)とアミン化合物(508)の間のアミド結合形成により、m、nおよびkがそれぞれ0であり；R<sup>1</sup>がメチルであり；R<sup>2</sup>であり、そしてR<sup>7</sup>がそれぞれ水素であり；Zが-O-であり；Wが-N(R<sup>7</sup>)C(O)-であり；そしてQが

40

## 【化42】

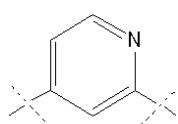


である本発明の式(I)の化合物を得る。

## 【0169】

あるいは、 $m$ 、 $n$ 、および $k$ が0であり； $p$ が1であり； $R^1$ がメチルであり； $R^2$ が水素であり； $Z$ が $-C(H)_2-$ であり； $W$ が $-N(R^7)C(O)-$ であり；そして $Q$ が

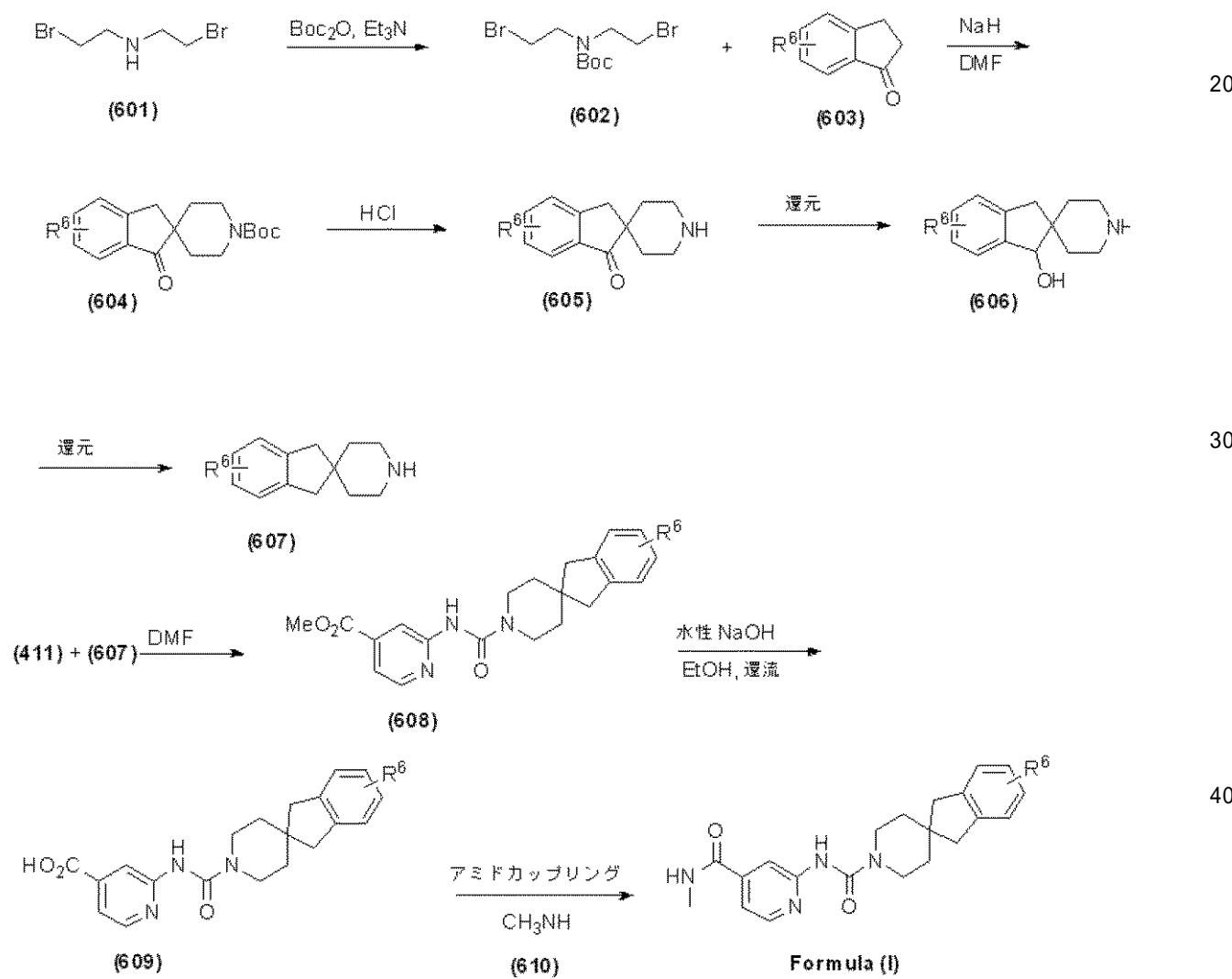
## 【化43】



である本発明の式(I)の化合物を、反応スキーム6に記載する一般法に従い合成できる。

## 【化44】

反応スキーム6



## 【0170】

上記反応スキームのための出発物質は市販されているか、当業者に知られた方法で、またはここに開示する方法により製造できる。一般に、本発明の化合物を、上記反応スキームにおいて以下の通り製造する：

10

20

30

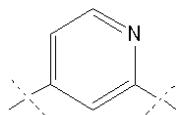
40

50

ビス(2-ブロモエチル)アミン化合物(601)をテトラヒドロフラン(THF)のような、しかしこれに限定されない溶媒中でジ-tert-ブチル-ジカーボネート(BOC<sub>2</sub>O)で保護して、カルバメート化合物(602)を得る。カルバメート化合物(602)を2,3-ジヒドロインデン-1-オン(603)と、水素化ナトリウムのような、しかしこれに限定されない塩基の存在下で反応させて、スピロ化合物(604)を得る。BOC保護基の酸を用いる除去により化合物(605)を得る。水素化ホウ素ナトリウムのような、しかしこれに限定されない還元剤での、化合物(605)のカルボニル基の還元により、化合物(606)を得て、それをトリフルオロ酢酸中のトリエチルシランの存在下でさらに還元して、スピロ化合物(607)を得る。スピロ化合物(607)をカルバメート化合物(411)と反応させて、エステル化合物(608)を得る。当業者に既知の標準的反応条件下のエステル化合物(608)の加水分解により、カルボン酸(609)を得る。カルボン酸(609)とアミン化合物(610)の間のアミド結合形成により、m、n、およびkが0であり；pが1であり；R<sup>1</sup>がメチルであり；R<sup>2</sup>が水素であり；Zが-C(H)<sub>2</sub>-であり；Wが-N(R<sup>7</sup>)C(O)-であり；そしてQが

10

## 【化45】



である本発明の式(I)の化合物を得る。

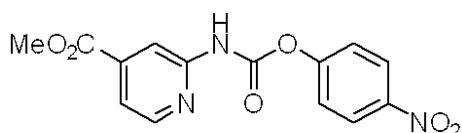
20

## 【0171】

## 製造例1

メチル2-((4-ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)イソニコチネートの製造

## 【化46】



攪拌しているメチル2-アミノピリジン-4-カルボキシレート(4.00g、26.29mmol)およびピリジン(3.20mL、39.56mmol)のジクロロメタン(80mL)およびテトラヒドロフラン(80mL)中の混合物に、0で、クロロギ酸4-ニトロフェニル(5.83g、28.92mmol)を、窒素雰囲気下、一度に添加した。反応混合物を環境温度で1.5時間攪拌し、濾過した。フィルター-ケーキを水(500mL)、テトラヒドロフラン(300mL)およびヘキサン(100mL)で洗浄し、乾燥させて、表題化合物を灰白色固体として得た(6.169g、74%)：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.33 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.37-8.28 (m, 3H), 7.61-7.54 (m, 3H), 3.89 (s, 3H); MS (ES-) m/z 317.9 (M + 1)。

30

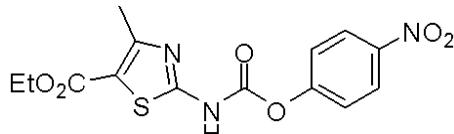
## 【0172】

## 製造例1.1

エチル4-メチル-2-((4-ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)チアゾール-5-カルボキシレートの製造

40

## 【化47】



メチル2-((4-ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)イソニコチネートに関して記載した方法に従い、メチル2-アミノピリジン-4-カルボキシレートをエチル2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボキシレートに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、ベージュ色の表題化合物を78%収率で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

50

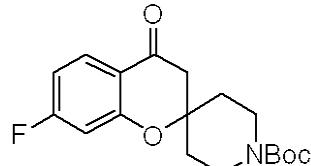
.33 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

## 【0173】

製造例2

tert-ブチル7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレートの製造

## 【化48】



10

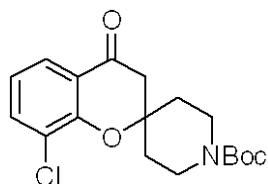
1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(6.140 g, 39.83 mmol)、tert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(7.94 g, 39.85 mmol)およびピロリジン(3.30 mL, 6.53 mmol)のメタノール(80 mL)中の混合物を、窒素雰囲気下に環境温度で16時間攪拌し、真空で濃縮した。残留物を10%酢酸エチルのヘキサン溶液、続いて30%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を帯黄色ガム状物として得た。本品は、環境温度に1日間静置することにより固化した(7.252 g, 54%)： $^1$ H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.88 (dd,  $J = 8.7, 6.7$  Hz, 1H), 6.77-6.64 (m, 2H), 3.87 (br s, 2H), 3.20 (t,  $J = 1.2$  Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

## 【0174】

製造例2.1

tert-ブチル8-クロロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレートの製造

## 【化49】



30

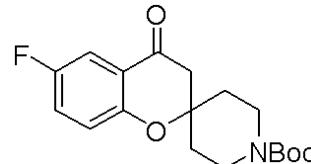
製造例2に記載した方法に従い、1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノンを1-(3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノンに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、灰白色固体として、73%収率で得た： $^1$ H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.77 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 3.95 (br s, 2H), 3.24 (t,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.04 (d,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

## 【0175】

製造例2.2

tert-ブチル6-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレートの製造

## 【化50】



40

製造例2に記載した方法に従い、1-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノンを1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノンに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、灰白色固体として、56%収率で得た： $^1$ H NMR (300

50

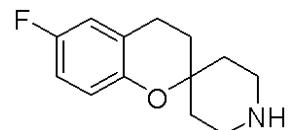
MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.52 (dd,  $J = 8.6, 3.7$  Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.6, 3.7$  Hz, 1H), 3.87 (br s, 2H), 3.19 (t,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.01 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

## 【0176】

## 製造例3

## 6-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]の製造

## 【化51】



10

A. 揚拌している *tert*-ブチル 6-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート(3.610 g, 10.76 mmol)の無水エタノール(66 mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(2.849 g, 75.31 mmol)を窒素雰囲気下、環境温度で添加した。反応混合物を2時間揚拌し、氷冷飽和水性塩化アンモニウム溶液(150 mL)で注意深くクエンチし、真空で濃縮してエタノールを除去した。水性層を酢酸エチル(150 mL)で抽出した。有機層を水(2×150 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、*tert*-ブチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレートを無色泡状物として得た(3.20 g, 88%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.15 (dd,  $J = 8.9, 2.6$  Hz, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.79 (dd,  $J = 8.9, 4.7$  Hz, 1H), 4.90-4.78 (m, 1H), 3.84 (br s, 2H), 3.36-3.06 (m, 2H), 2.14 (dd,  $J = 13.6, 6.2$  Hz, 1H), 1.98-1.51 (m, 6H), 1.46 (s, 9H)。

20

## 【0177】

B. 揚拌している *tert*-ブチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート(3.146 g, 9.324 mmol)のトリフルオロ酢酸(32 mL)中の混合物に、環境温度でトリエチルシラン(14.9 mL, 93.28 mmol)を添加した。得られた反応混合物を16時間揚拌し、真空で濃縮した。残留物をジエチルエーテル/ヘキサンで揚拌し、得られた沈殿を濾過により回収し、ヘキサンで洗浄した。単離固体を飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(150 mL)に取り込み、ジクロロメタン(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を帯黄色半固体として得た(1.89 g, 92%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.84-6.72 (m, 3H), 3.38 (br s, 1H), 3.17-2.87 (m, 4H), 2.75 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 2H); MS (ES+)  $m/z$  222.0 ( $M+1$ )。

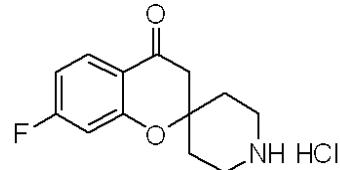
30

## 【0178】

## 製造例4

## 7-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンヒドロクロライドの製造

## 【化52】



40

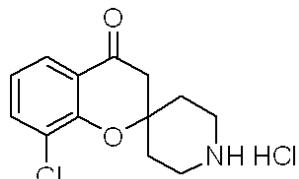
*tert*-ブチル 7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート(3.000 g, 8.945 mmol)の1,4-ジオキサン(18 mL)溶液に、1,4-ジオキサン中4 M塩酸(9.0 mL, 36.0 mmol)を添加した。反応混合物を2時間、還流で揚拌し、環境温度に冷却し、真空で濃縮した。残留物をアセトニトリルで摩碎して、表題化合物を灰白色固体として得た(2.22 g, 91%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

50

, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.09 (br s, 2H), 7.82 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 3.23-3.02 (m, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H); MS (ES+) m/z 236.0 (M + 1)。

## 【0179】

製造例 4.1

8 - クロロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンヒドロクロライドの製造  
【化53】

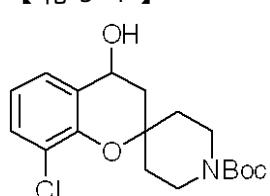
10

製造例 4 に記載した方法に従い、tert - ブチル 7 - フルオロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレートを tert - ブチル 8 - クロロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレートに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、灰白色固体として、73 % 収率で得た: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.17 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 3.31-3.18 (m, 2H), 3.12-2.93 (m, 4H), 2.14 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 2.03-1.88 (m, 2H); MS (ES+) m/z 252.0 (M + 1), 254.0 (M + 1)。

20

## 【0180】

製造例 5

tert - ブチル 8 - クロロ - 4 - ヒドロキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレートの製造  
【化54】

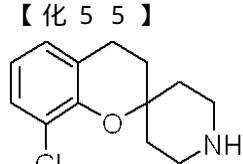
30

攪拌している tert - ブチル 8 - クロロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレート (2.000 g, 5.685 mmol) の無水エタノール (50 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、水素化ホウ素ナトリウム (1.505 g, 39.78 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、飽和水性塩化アンモニウム溶液 (100 mL) で注意深くクエンチし、ジクロロメタン (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を無色泡状物として得た (1.964 g, 98%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.34 (d, J = 7.1, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 4.93-4.84 (m, 1H), 3.90 (br s, 2H), 3.39-3.11 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 3H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.72-1.51 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

40

## 【0181】

製造例 6

8 - クロロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン]の製造  
【化55】

tert - ブチル 8 - クロロ - 4 - ヒドロキシスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレート (1.909 g, 5.395 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (2.0

50

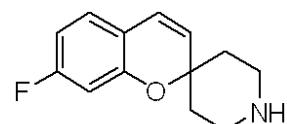
mL)の混合物を環境温度で15分間攪拌し、トリエチルシラン(8.62mL、53.97mmol)を添加した。得られた反応混合物を環境温度で16時間攪拌し、濃縮した。飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(100mL)を残留物に添加した。水性層をジクロロメタン(2×100mL)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン(9:1:0.1)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。得られた塩をジクロロメタン(50mL)に溶解し、1N水酸化ナトリウム溶液(75mL)を添加した。水性層をジクロロメタン(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た(0.935g、73%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.16 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.27 (br s, 1H), 1.86-1.76 (m, 4H), 1.64-1.51 (m, 2H); MS (ES+) m/z 238.0 (M + 1), 240.0 (M+1)。

## 【0182】

## 製造例7

## 7-フルオロスピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]の製造

## 【化56】



10

20

攪拌しているtert-ブチル7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート(3.941g、11.75mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、0で、窒素雰囲気下、ボランテトラヒドロフラン複合体(70.0mL)のテトラヒドロフラン中1.0M、70.0mmol)を滴下した。反応混合物を還流で16時間攪拌し、0に冷却し、5N水性塩酸溶液(100mL)で処理した。反応混合物を還流で3時間攪拌し、環境温度に冷却し、真空で濃縮してテトラヒドロフランを除去した。残留溶液を0に冷却し、4N水性水酸化ナトリウム溶液でクエンチした。水性層をジクロロメタン(3×100mL)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン(9:1:0.1)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物をオレンジ色液体として得た(1.412g、55%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.95-6.88 (m, 1H), 6.59-6.51 (m, 2H), 6.32 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.83-1.58 (m, 3H); MS (ES+) m/z 220.1 (M + 1)。

30

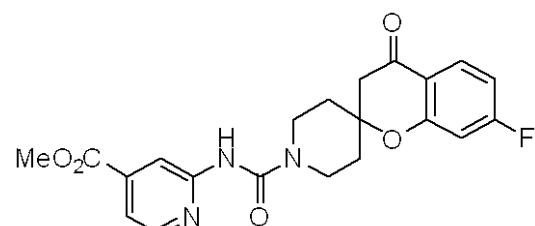
## 【0183】

## 製造例8

## メチル2-(7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチネートの製造

## 【化57】

40



7-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンヒドロクロライド(2.145g、7.894mmol)およびトリエチルアミン(1.21mL、8.68mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)中の混合物を環境温度で15分間攪拌し、メチル2-((4

50

- ニトロフェノキシ) - カルボニルアミノ)イソニコチネート(2.505 g、7.896 mmol)を添加した。反応混合物を環境温度で16時間で攪拌し、酢酸エチル(75 mL)で希釈し、1.85%水性塩酸溶液(2×50 mL)で洗浄した。水性層を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出し、合わせた有機層を1N水酸化ナトリウム溶液(2×50 mL)、水(2×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を黄色泡状物として得た(2.324 g、71%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.54 (s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 6.80-6.66 (m, 2H), 4.01-3.88 (m, 5H), 3.46-3.32 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H); MS (ES+)  $m/z$  414.0 ( $M + 1$ )。

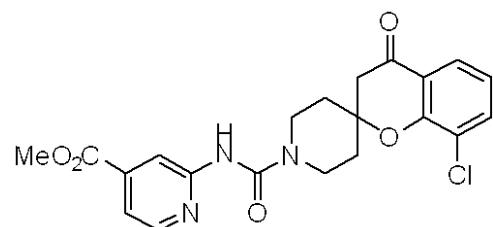
【0184】

10

製造例 8.1

メチル 2 - (8 - クロロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートの製造

【化58】



20

製造例 8 に記載する方法に従い、7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンヒドロクロライドを8 - クロロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンヒドロクロライドに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、灰白色泡状物として、84%収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.55 (s, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.03-6.96 (m, 1H), 4.01 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.46 (t,  $J$  = 12.3 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.16 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 2H), 1.75 (dd,  $J$  = 13.3, 4.5 Hz, 2H); MS (ES+)  $m/z$  430.0 ( $M + 1$ ), 432.0 ( $M + 1$ )。

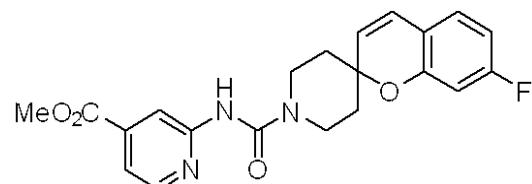
30

【0185】

製造例 9

メチル 2 - (7 - フルオロスピロ[クロメン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートの製造

【化59】



40

7 - フルオロスピロ[クロメン - 2, 4' - ピペリジン](1.412 g、6.440 mmol)およびメチル 2 - ((4 - ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)イソニコチネート(2.045 g、6.446 mmol)のN, N - ジメチルホルムアミド(14 mL)中の混合物を環境温度で16時間で攪拌し、酢酸エチル(75 mL)で希釈し、1.85%水性塩酸溶液(2×50 mL)で洗浄した。水性層を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出し、合わせた有機層を1N水酸化ナトリウム溶液(2×50 mL)、水(2×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を黄色泡状物として得た(2.316 g、90%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.59-8.56 (m, 1H), 8.32 (dd,  $J$  = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.95 (dd,  $J$  = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 6.63-6.55 (m, 2H), 6.39 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 5.49 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H), 3.97-3.87 (

50

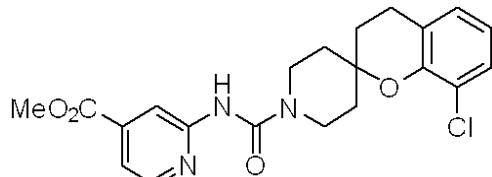
m, 5H), 3.53-3.40 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H); MS (ES+) m/z 398.0 (M + 1)。

## 【0186】

## 製造例 9.1

メチル 2 - (8 - クロロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートの製造

## 【化60】



製造例 9 に記載の方法に従い、7 - フルオロスピロ[クロメン - 2, 4' - ピペリジン]を 8 - クロロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン]に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、灰白色泡状物として、80 % 収率で得た: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.20 (d, J = 7.7, 1H), 6.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 3.99 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 416.0 (M + 1), 418.0 (M + 1)。

## 【0187】

## 製造例 9.2

メチル 2 - (6 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートの製造

## 【化61】



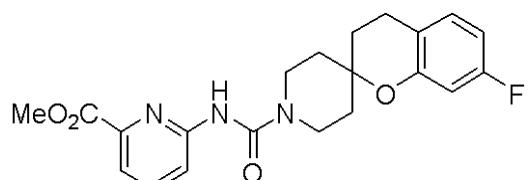
製造例 9 に記載の方法に従い、7 - フルオロスピロ[クロメン - 2, 4' - ピペリジン]を 6 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン]に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を黄色泡状物として、73 % 収率で得た: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.87-6.74 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 5H), 3.47-3.32 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H); MS (ES+) m/z 400.0 (M + 1)。

## 【0188】

## 製造例 9.3

メチル 6 - (7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)ピコリネートの製造

## 【化62】



製造例 9 に記載の方法に従い、メチル 2 - ((4 - ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)イソニコチネートをメチル 6 - ((4 - ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)ピコリネート

10

20

30

40

50

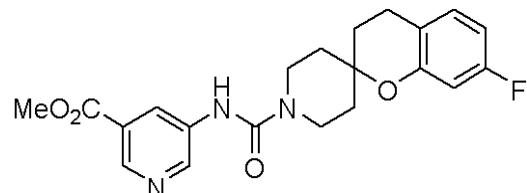
に、そして 7 - フルオロスピロ[クロメン - 2, 4' - ピペリジン]を 7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン]ヒドロクロライドに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色泡状物として、65% 収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.27 (dd,  $J = 7.0, 2.3$  Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.63-6.54 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 5H), 3.46-3.32 (m, 2H), 2.76 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.89 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 1.82 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.67-1.54 (m, 2H); MS (ES+)  $m/z$  400.1 ( $M + 1$ )。

〔 0 1 8 9 〕

### 製造例 9.4

## メチル 5 - (7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)ニコチネートの製造

【化 6 3】



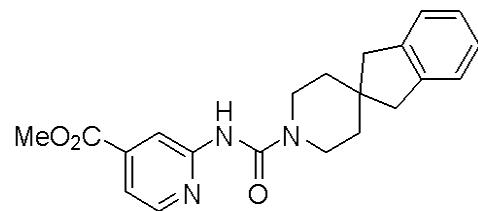
製造例 9 に記載の方法に従い、メチル 2 - ((4 - ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)イソニコチネートをメチル 5 - ((4 - ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)ニコチネートに、そして 7 - フルオロスピロ[クロメン - 2, 4' - ピペリジン]を 7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン]ヒドロクロライドに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を黄色泡状物として、76 % 収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.87 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 8.72 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.46-8.43 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.64-6.55 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 5H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.76 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 1.90 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 2H), 1.83 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H); MS (ES+)  $m/z$  400.0 ( $M + 1$ )。

〔 0 1 9 0 〕

### 製造例 9.5

メチル 2 - (1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートの製造

【化 6 4】



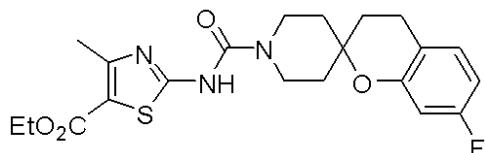
製造例 9 に記載の方法に従い、7 - フルオロスピロ[クロメン - 2, 4' - ピペリジン]を 1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 4' - ピペリジン]に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色泡状物として、56% 収率で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.59 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.22-7.12 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.62-3.54 (m, 4H), 2.87 (s, 4H), 1.74-1.66 (m, 4H); MS (ES+) m/z 366.0 (M + 1)。

【 0 1 9 1 】

### 製造例 9.6

エチル 2 - ( 7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド) - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボキシレートの製造

## 【化65】



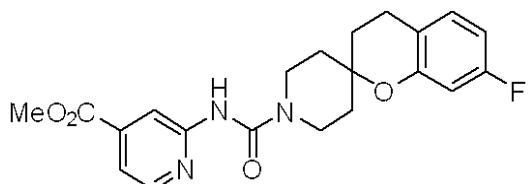
製造例9に記載の方法に従い、メチル2-((4-ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)イソニコチネートを4-メチル-2-((4-ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)チアゾール-5-カルボキシレートに、そして7-フルオロスピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]を7-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]ヒドロクロライドに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色泡状物として、85%収率で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.66 (br s, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.63-6.52 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 434.0 (M + 1)。

## 【0192】

## 製造例10

メチル2-(7-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチネートの製造

## 【化66】



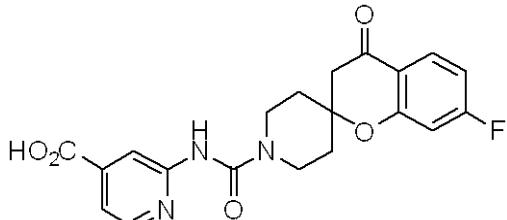
メチル2-(7-フルオロスピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)-イソニコチネート(2.316 g、5,828 mmol)および10%パラジウム炭素(0.232 g)のエタノール(20 mL)およびテトラヒドロフラン(20 mL)中の混合物を、Parrハイドロゲネーター中、55 psiで18時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過した。パッドを酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮した。残留物を50%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を帯黄色泡状物として得た(2.110 g、91%)；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.58 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.62-6.54 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 5H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H); MS (ES+) m/z 400.1 (M + 1)。

## 【0193】

## 製造例11

2-(7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチニ酸の製造

## 【化67】



メチル2-(7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-

10

20

30

40

50

- イル - カルボキサミド)イソニコチネート(1.888 g、4.567 mmol)および水酸化リチウム - 水和物(0.287 g、6.840 mmol)のテトラヒドロフラン(12 mL)および水(3 mL)中の混合物を環境温度で30分間攪拌し、水で希釈し、10%水性酢酸溶液でpH ~ 6まで酸性化し、濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。得られた沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、真空で乾燥させて、表題化合物を灰白色固体として得た(1.247 g、68%) : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.53 (br s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H); MS (ES+) m/z 400.0 (M + 1)。

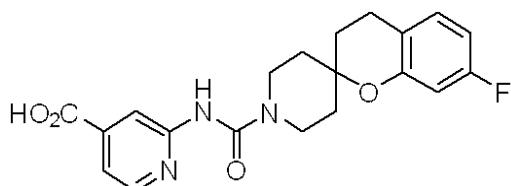
10

## 【0194】

製造例 11.1

2 - (7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチン酸の製造

## 【化68】



20

製造例 11 に記載の方法に従い、メチル 2 - (7 - フルオロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートをメチル 2 - (7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、91%収率で得た : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.52 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.0, Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.16-7.06 (m, 1H), 6.72-6.61 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.32-3.18 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.76-1.55 (m, 4H); MS (ES+) m/z 386.0 (M + 1)。

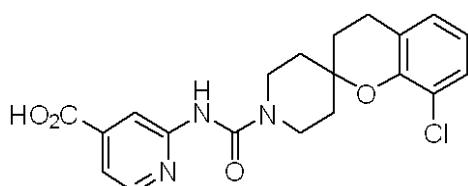
30

## 【0195】

製造例 11.2

2 - (8 - クロロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチン酸の製造

## 【化69】



40

製造例 11 に記載の方法に従い、メチル 2 - (7 - フルオロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートをメチル 2 - (8 - クロロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、灰白色固体として、94%収率で得た : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.44 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87-6.79 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.79-1.57 (m, 4H); MS (ES+) m/z 402.1 (M + 1), 404.0 (M + 1)。

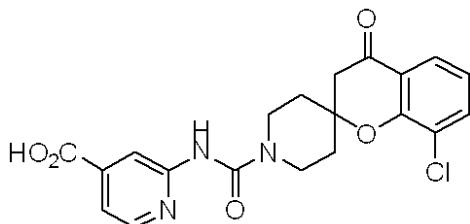
## 【0196】

製造例 11.3

50

2 - (8 - クロロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチニ酸の製造

【化70】



10

製造例 11 に記載の方法に従い、メチル 2 - (7 - フルオロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートをメチル 2 - (8 - クロロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、帯黄色固体として、86% 収率で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.54 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 4.05 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.95 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.88-1.68 (m, 2H); MS (ES+) m/z 416.0 (M + 1), 418.0 (M + 1)。

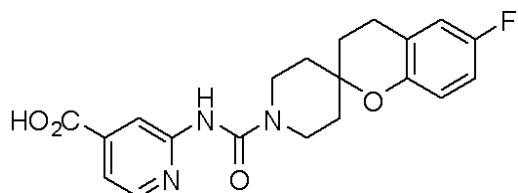
【0197】

20

製造例 11.4

2 - (6 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチニ酸の製造

【化71】



30

製造例 11 に記載の方法に従い、メチル 2 - (7 - フルオロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートをメチル 2 - (6 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、灰白色固体として、97% 収率で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.36 (s, 1H), 8.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.00-6.76 (m, 3H), 3.92 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 1.85-1.51 (m, 6H); MS (ES+) m/z 386.0 (M + 1)。

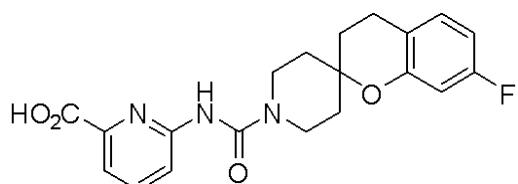
【0198】

40

製造例 11.5

6 - (7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)ピコリン酸の製造

【化72】



製造例 11 に記載の方法に従い、メチル 2 - (7 - フルオロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートをメチル 6 - (

50

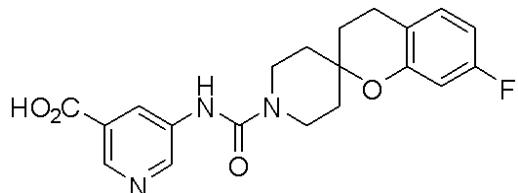
7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)ピコリネートに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、95% 収率で得た：MS (ES+) m/z 386.0 (M + 1)。

## 【0199】

製造例 11.6

5 - (7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)ニコチン酸の製造

## 【化73】



10

製造例 11 に記載の方法に従い、メチル 2 - (7 - フルオロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートをメチル 5 - (7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)ニコチネートに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、灰白色固体として、86% 収率で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.96 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.71-6.62 (m, 2H), 3.91 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.41-3.20 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H)；MS (ES+) m/z 386.0 (M + 1)。

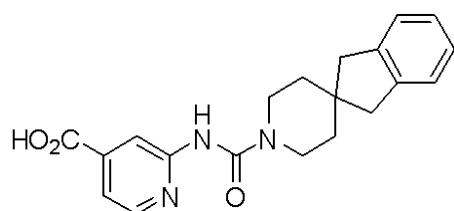
20

## 【0200】

製造例 11.7

2 - (1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートの製造

## 【化74】



30

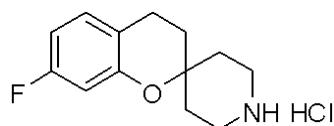
製造例 11 に記載の方法に従いメチル 2 - (7 - フルオロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネートをメチル 2 - (1, 3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチネート、に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、94% 収率で得た：MS (ES+) m/z 352.0 (M + 1)。

40

## 【0201】

7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン]ヒドロクロライド製造例 12 の製造

## 【化75】



A. 製造例 5 に記載された方法に従い、tert - ブチル 8 - クロロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレートを tert - ブチル 7 - フルオロ - 4 - オキソスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレート

50

に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、tert-ブチル7-フルオロ-4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレートを、無色固体として、95%収率で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.42-7.35 (m, 1H), 6.71-6.62 (m, 1H), 6.56 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 4.89-4.79 (m, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.34-3.07 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 13.7, 6.0 Hz, 1H), 2.00-1.51 (m, 6H), 1.46 (s, 9H)。

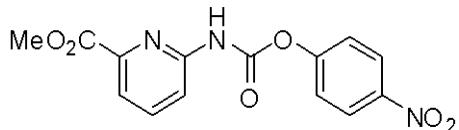
## 【0202】

B. tert-ブチル7-フルオロ-4-ヒドロキシスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート(15.60 g, 46.24 mmol)およびトリフルオロ酢酸(74 mL)の混合物を環境温度で15分間攪拌した。トリエチルシラン(74.0 mL, 463.3 mmol)を添加し、得られた反応混合物を16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物に1N水性水酸化カリウム溶液(400 mL)を添加した。水性層をジクロロメタン(2 × 300 mL)で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン(95:5:0.5)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにヘキサンで摩碎して、7-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]のトリフルオロ酢酸塩および遊離塩基の混合物をトリフルオロ酢酸塩および遊離塩基の7-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]と共に得た。4化合物の混合物をジオキサン中4M塩酸(50 mL)と環境温度で1時間攪拌し、濃縮した。残留物をエーテルで摩碎し、固体を濾過により回収して、ベージュ色固体を得た。固体を1N水性水酸化カリウム溶液(300 mL)に取り込み、ジクロロメタン(2 × 150 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、約7 gの油状物を得て、それは環境温度に静置することにより固化した。上記物質をエタノール(30 mL)およびテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、55 psiのParr装置で、10%パラジウム炭素(0.700 g, 10重量%)で24時間水素化した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、パッドをジクロロメタンで洗浄し、濾液を濃縮した。残留物をジオキサン中4M塩酸(25 mL)と30分間攪拌し、濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、エーテルで沈殿させて、表題化合物を灰白色固体として得た(5.553 g, 46%)：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.74 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.66-6.52 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.17-1.84 (m, 6H); MS (ES+) m/z 222.0 (M + 1)。

## 【0203】

製造例 13

メチル6-((4-ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)ピコリネートの製造  
【化76】



A. 6-アミノピコリン酸(2.000 g, 14.48 mmol)および濃硫酸(2 mL)の無水メタノール(20 mL)中の混合物を、還流で24時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(150 mL)でクエンチした。水性層をジクロロメタン(2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、メチル6-アミノピコリネートを無色固体として得た(1.563 g, 71%)：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.58-7.47 (m, 2H), 6.67 (d, J = 7.90 Hz, 1H), 4.76 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

## 【0204】

B. 搅拌しているメチル6-アミノピコリネート(0.955 g, 6.277 mmol)のジクロロメタン(50 mL)溶液に、0で、窒素雰囲気下、ピリジン(0.770 mL, 9.520 mmol)、続いてクロロギ酸4-ニトロフェニル(1.392 g, 6.906 mmol)を添加した。反応混合物を、0で、1時間、環境温度でさらに1時間攪拌し、濾過した。回収した固体

10

20

30

40

50

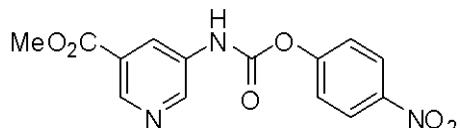
を水、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥させた。固体をジクロロメタン(40mL)中で30分間攪拌し、濾過により回収し、乾燥させて、表題化合物を無色固体として得た(1.911g、96%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) 11.40 (s, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.82 (dd,  $J$  = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 3.89 (s, 3H); MS (ES+) m/z 340.0 ( $M + 23$ )。

## 【0205】

製造例 14

メチル 5 - ((4 - ニトロフェノキシ)カルボニルアミノ)ニコチネートの製造

## 【化77】



10

A. 製造例 12 の工程 A に記載した方法に従い、6 - アミノピコリン酸を 5 - アミノニコチン酸に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、メチル 5 - アミノニコチネートを、無色固体として、80% 収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) 8.24 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 5.66 (br s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

## 【0206】

B. 攪拌しているメチル 5 - アミノニコチネート(3.503g、23.02mmol)のジクロロメタン(350mL)溶液に、環境温度でピリジン(2.80mL、34.62mmol)を添加した。得られた混合物を 0 度に冷却し、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル(5.104g、25.32mmol)を窒素雰囲気下に添加した。冷却浴を除き、反応混合物を 2 時間攪拌し濾過した。固体を水、エーテルで洗浄し、乾燥させて、表題化合物を無色固体として得た(6.376g、87%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) 10.97 (s, 1H), 8.89 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.80 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 7.59 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H)。

20

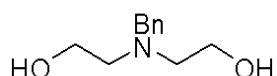
## 【0207】

製造例 15

2,2'-(ベンジルアザンジイル(benzylazanediyil))ジエタノールの製造

30

## 【化78】



ジエタノールアミン(12.10g、115.1mmol)、臭化ベンジル(13.70mL、115.3mmol)および炭酸カリウム(31.81g、230.2mmol)のアセトン(120mL)中の混合物を、還流で 18 時間攪拌し、環境温度に冷却した。固体を濾過により除去し、濾液を真空で濃縮した。残留物を 10% メタノールのジクロロメタン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を帯黄色油状物として得た(16.39g、73%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.36-7.23 (m, 5H), 3.70 (s, 2H), 3.62 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 4H), 2.72 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 4H), 2.48 (br s, 2H)。

40

## 【0208】

製造例 16

1,3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2,4' - ピペリジン]の製造

## 【化79】



A. 攪拌している 2,2'-(ベンジルアザンジイル(benzylazanediyil))ジエタノール(14.60g、74.77mmol)のトルエン(140mL)溶液に、0 度で、三臭化リン(21.1mL、224.5mmol)を、窒素雰囲気下ゆっくり添加した。得られたペーストを還流で 6 時

50

間攪拌し、環境温度に冷却した。反応混合物を氷冷水(400mL)でクエンチし、濾過した。濾液の有機相を分離した。フィルターケーキを4N水性水酸化ナトリウム溶液(400mL)で洗浄し、濾液をジクロロメタン(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を5%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、N-ベンジル-2-ブロモ-N-(2-ブロモエチル)エタナミンを無色液体として得た(13.30g、55%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.25 (m, 5H), 3.73 (s, 2H), 3.34 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 4H)。

## 【0209】

B. 1-インダノン(1.895g、14.34mmol)および新たに精製したN-ベンジル-2-ブロモ-N-(2-ブロモエチル)エタナミン(6.905g、21.51mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド中、環境温度で合わせ、50°で、窒素雰囲気下加熱した。水素化ナトリウム(鉛油中60%、1.434g、35.85mmol)を添加し、得られた反応混合物を50°で、18時間攪拌し、環境温度に冷却し、水(75mL)でクエンチし、酢酸エチル(150mL)で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を50%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、1'-ベンジルスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1(3H)-オンをクリーム色固体として得た(0.752g、18%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.22 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.24-2.00 (m, 4H), 1.37 (d, J = 11.8 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 292.1 (M + 1)。

## 【0210】

C. 揚拌している1'-ベンジルスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1(3H)-オン(0.752g、2.581mmol)の無水エタノール(28mL)溶液に、窒素雰囲気下、環境温度で水素化ホウ素ナトリウム(0.683g、18.05mmol)を添加した。反応混合物を2時間揚拌し、0°に冷却し、飽和水性塩化アンモニウム溶液(75mL)で注意深くクエンチした。混合物を真空で濃縮してエタノールを除去し、水性層を酢酸エチル(2×50mL)、次いでジクロロメタン(5×50mL)で抽出した。合わせたジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、1'-ベンジル-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-オールを無色泡状物として得た(0.700g、92%): MS (ES+) m/z 294.2 (M + 1)。

## 【0211】

D. 揚拌している1'-ベンジル-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1-オール(1.400g、4.772mmol)のトリフルオロ酢酸(15mL)溶液に、環境温度で、トリエチルシラン(8.0mL、50.08mmol)を添加した。得られた反応混合物を16時間揚拌し、真空で濃縮した。残留物を1N水性水酸化ナトリウム溶液(50mL)に取り込み、ジクロロメタン(2×75mL)で抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮し、残留物を酢酸エチル(75mL)に溶解し、塩水(2×50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム(sodium sulfate)で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、1'-ベンジル-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]を無色固体として得た(0.947g、72%): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.23 (m, 5H), 7.19-7.10 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.46 (br s, 4H), 1.66 (t, J = 5.5 Hz, 4H); MS (ES+) m/z 278.2 (M+1)。

## 【0212】

E. 1'-ベンジル-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン](0.947g、3.414mmol)およびクロロギ酸エチル(0.430mL)のトルエン(10mL)中の混合物を、還流で18時間、窒素雰囲気下揚拌した。混合物を環境温度に冷却し、酢酸エチル(75mL)で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(50mL)および塩水(50mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、明黄色油状物を得て、それをエタノール(10mL)および50%水性水酸化カリウム溶液(5mL)の混合物

10

20

30

40

50

50

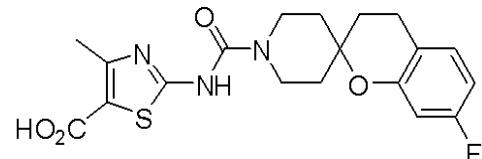
中、還流で 20 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、濃縮してエタノールを除去した。残留物を水(35 mL)で希釈し、ジクロロメタン(2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン(9/1/0.1)で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を帯黄色半固体として得た(0.492 g, 77%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.21-7.09 (m, 4H), 2.91-2.85 (m, 4H), 2.81 (s, 4H), 1.72 (br s, 1H), 1.63-1.55 (m, 4H); MS (ES+)  $m/z$  188.2 (M+1)。

【 0 2 1 3 】

### 製造例 17

2 - ( 7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド 10  
)- 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸の製造

【化 8 0 】



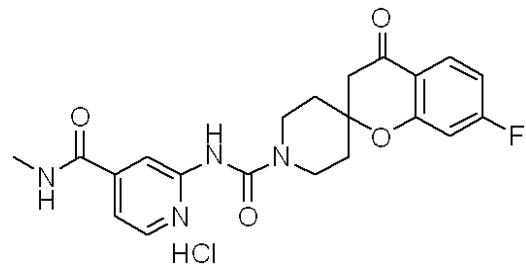
エチル 2 - (7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド) - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボキシレート (1.176 g, 2.713 mmol) および 1 N 水性水酸化ナトリウム溶液 (5.4 mL, 5.4 mmol) のエタノール (11 mL) 中の混合物を 2 時間、還流で攪拌した。さらに 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (2.2 mL) を添加し、反応混合物を還流でさらに 3 時間攪拌した。反応混合物を環境温度に冷却し、水 (7.5 mL) で希釈した。水性層を酢酸エチル (7.5 mL) で抽出し、10% 水性塩酸で酸性化した。得られた沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、エーテルおよび乾燥させて、表題化合物を灰白色固体として得た (0.446 g, 40%) :  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.16-7.06 (m, 1H), 6.72-6.60 (m, 2H), 3.99 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.70 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.85-1.51 (m, 6H); MS (ES+)  $m/z$  406.0 ( $M + 1$ )。

【 0 2 1 4 】

## 実施例 1

## 7 - フルオロ - N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミドヒドロクロライドの合成

【化 8 1】



A. 2-(7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4']-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチン酸(1.395 g, 3.493 mmol)、メチルアミンヒドロクロライド(1.179 g, 1.7.46 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.708 g, 5.239 mmol)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロライド(1.004 g, 5.237 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25 mL)中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.00 mL, 28.70 mmol)を添加した。反応混合物を16時間、環境温度で攪拌し、酢酸エチル(75 mL)で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(50 mL)で洗浄した。水性層を酢酸エチル(50 mL)で抽出し、合わせた有機層を水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空

で濃縮した。残留物を4%メタノールのジクロロメタン溶液で溶出するカラムクロマトグラフィーで精製して、7-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドを帶黄色泡状物として得た(0.844g、58%)：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.81-6.67 (m, 2H), 6.48 (br s, 1H), 3.94 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.98 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.14 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H); MS (ES+) m/z 413.1 (M + 1)。

## 【0215】

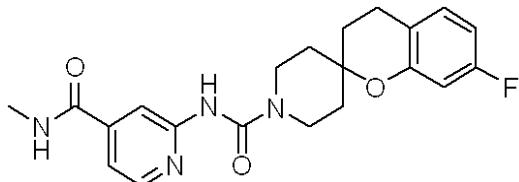
B. 7-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド(0.200g、0.485 mmol)およびメタノール中1.25M塩酸(1.000mL、1.25mmol)のジクロロメタン(6mL)中の混合物を、環境温度で30分間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残留物をエーテルによりメタノールから沈殿させて、表題化合物を灰白色固体として得た(0.191g、88%)：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.18 (br s, 1H), 9.12 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.66 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 1H), 4.10 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.80 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.98 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.78 (t, J = 11.1 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 190.0, 166.9 (d, J<sub>C-F</sub> = 252.9 Hz), 163.4, 160.3 (d, J<sub>C-F</sub> = 14.0 Hz), 153.2, 151.4, 147.5, 140.8, 128.7 (d, J<sub>C-F</sub> = 11.6 Hz), 117.6 (d, J<sub>C-F</sub> = 2.2 Hz), 115.2, 114.0, 109.3 (d, J<sub>C-F</sub> = 22.8 Hz), 105.1 (d, J<sub>C-F</sub> = 24.6 Hz), 79.0, 46.3, 33.2, 26.4; MS (ES+) m/z 413.0 (M + 1)。

## 【0216】

## 実施例1.1

7-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドの合成

## 【化82】



実施例1の工程Aに記載した方法に従い、2-(7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチン酸を2-(7-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチン酸に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、72%収率で得た：mp 177-179；<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.64-6.54 (m, 2H), 6.45 (br s, 1H), 3.93 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.47-3.34 (m, 2H), 2.99 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.70-1.57 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166.3, 162.0 (d, J<sub>C-F</sub> = 243.4 Hz), 153.7 (d, J<sub>C-F</sub> = 11.8 Hz), 153.7, 153.3, 148.5, 143.9, 130.3 (d, J<sub>C-F</sub> = 9.6 Hz), 116.9, 116.6 (d, J<sub>C-F</sub> = 3.0 Hz), 109.5, 107.5 (d, J<sub>C-F</sub> = 21.6 Hz), 104.2 (d, J<sub>C-F</sub> = 24.0 Hz), 72.7, 40.1, 34.3, 31.9, 26.8, 20.7; MS (ES+) m/z 399.0 (M + 1)。

## 【0217】

## 実施例1.2

8-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドヒドロクロライドの合成

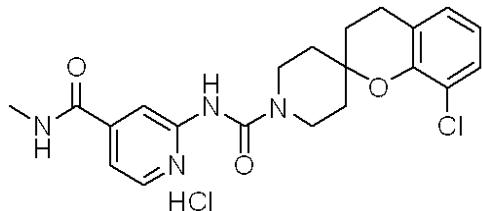
10

20

30

40

## 【化 8 3】



A. 実施例 1 の工程 A に記載した方法に従い、2-(7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチン酸を2-(8-クロロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチン酸に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、8-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドを、無色泡状物として、76%収率で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.47 (br s, 1H), 3.98 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H); MS (ES+) m/z 415.0 (M + 1), 417.0 (M+1)。

10

## 【0218】

B. 実施例 1 の工程 B に記載した方法に従い、7-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドを8-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、78%収率で得た：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.10 (br s, 1H), 9.14-9.07 (m, 1H), 8.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 6.1, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.17 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.84-2.75 (m, 5H), 1.92-1.63 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 163.5, 153.3, 151.5, 148.1, 147.4, 140.8, 128.3, 127.5, 123.6, 120.9, 120.4, 115.2, 114.0, 74.0, 33.7, 30.5, 26.4, 20.8; MS (ES+) m/z 415.0 (M + 1), 417.0 (M+1)。

20

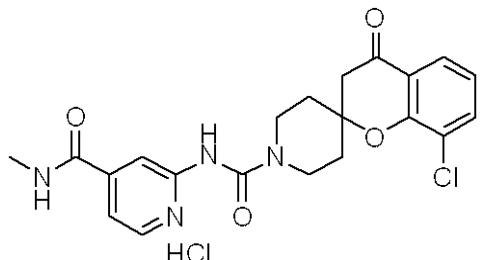
## 【0219】

## 実施例 1.3

8-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドヒドロクロライドの合成

30

## 【化 8 4】



40

A. 実施例 1 の工程 A に記載した方法に従い、2-(7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチン酸を2-(8-クロロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチン酸に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、8-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドを、帯黄色泡状物として、68%収率で得た：<sup>1</sup>H NM

50

R (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.43 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.05-7.95 (m, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.00 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.99 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.16 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.72 (td, J = 13.5, 4.7 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 429.0 (M + 1), 431.0 (M+1)。

## 【0220】

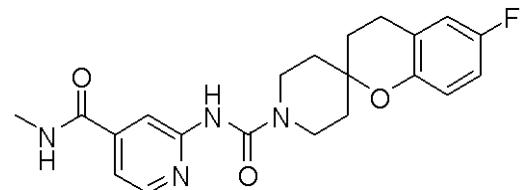
B. 実施例1の工程Bに記載した方法に従い、7-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドを8-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)-ピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、88%収率で得た: mp 215 (dec.); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.43 (br s, 1H), 8.94-8.85 (m, 1H), 8.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 4.11 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.80 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.00 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 190.7, 163.5, 153.8, 153.3, 151.5, 147.4, 141.0, 136.2, 124.8, 122.2, 121.8, 121.7, 115.2, 113.9, 79.4, 46.4, 33.1, 26.4; MS (ES+) m/z 429.0 (M + 1), 431.0 (M+1)。

## 【0221】

## 実施例1.4

6-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドの合成

## 【化85】



実施例1の工程Aに記載した方法に従い、2-(7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチン酸を2-(6-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボキサミド)イソニコチン酸に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、62%収率で得た: mp 175-176; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 6.87-6.74 (m, 3H), 6.43 (br s, 1H), 3.92 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166.3, 156.7 (d, J<sub>C-F</sub> = 238.2 Hz), 153.8, 153.3, 148.7 (d, J<sub>C-F</sub> = 1.8 Hz), 148.4, 143.9, 122.1 (d, J<sub>C-F</sub> = 7.4 Hz), 118.0 (d, J<sub>C-F</sub> = 8.1 Hz), 116.8, 115.3 (d, J<sub>C-F</sub> = 22.4 Hz), 114.2 (d, J<sub>C-F</sub> = 23.1 Hz), 109.5, 72.3, 40.1, 34.1, 31.7, 26.7, 21.5; MS (ES+) m/z 399.0 (M + 1)。

## 【0222】

## 実施例1.5

7-フルオロ-N-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドの合成

10

20

30

40

【化 8 6】



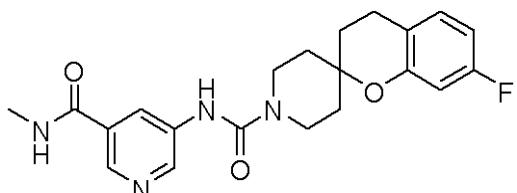
実施例 1 に記載した方法に従い、2-(7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4']-ピペリジン)-1'-イルカルボキサミド)イソニコチン酸を6-(7-フルオロスピロ[クロマン-2,4']-ピペリジン)-1'-イルカルボキサミド)ピコリン酸に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、37%収率で得た: mp 126-128;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.64-6.54 (m, 2H), 3.94 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 3.41 (t,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 3.00 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 2.76 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.91 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H), 1.83 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 164.6, 162.0 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}} = 243.4$  Hz), 153.8 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}} = 1.8$  Hz), 153.6, 151.3, 147.8, 139.4, 130.3 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}} = 9.6$  Hz), 116.8, 116.7 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}} = 3.1$  Hz), 115.9, 107.5 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}} = 21.5$  Hz), 104.2 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}} = 24.0$  Hz), 72.8, 40.1, 34.3, 31.9, 26.0, 20.7; MS (ES+) m/z 399.0 (M + 1)。

【 0 2 2 3 】

### 实施例 1.6

## 7 - フルオロ - N - (5 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 3 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミドの合成

【化 8 7】



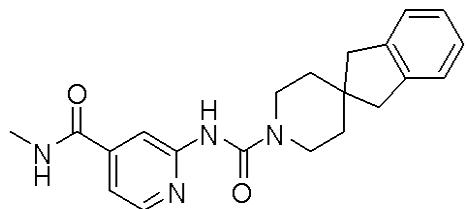
実施例 1 に記載した方法に従い、2-(7-フルオロ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4']-ピペリジン)-1'-イルカルボキサミド)イソニコチニ酸を 5-(7-フルオロスピロ[クロマン-2,4']-ピペリジン)-1'-イルカルボキサミド)ニコチニ酸に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、68% 収率で得た: mp 231-233; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.91 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.61-8.53 (m, 2H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.71-6.62 (m, 2H), 3.91 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 165.2, 161.1 (d, J<sub>C-F</sub> = 240.5 Hz), 154.4, 153.8 (d, J<sub>C-F</sub> = 12.1 Hz), 143.0, 140.8, 137.2, 130.6 (d, J<sub>C-F</sub> = 9.7 Hz), 129.7, 125.2, 117.5 (d, J<sub>C-F</sub> = 2.9 Hz), 106.8 (d, J<sub>C-F</sub> = 21.2 Hz), 103.6 (d, J<sub>C-F</sub> = 23.8 Hz), 73.4, 39.6, 33.8, 30.5, 26.2, 20.1; MS (ES+) m/z 399.0 (M + 1)。

【 0 2 2 4 】

### 实施例 1.7

## N - (4 - (メチルカルバモイル)ピリジン - 2 - イル) - 1,3 - ジヒドロスピロ[インデン - 2,4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミドの合成

## 【化 8 8】



7 - フルオロ - N - ( 4 - ( メチルカルバモイル ) ピリジン - 2 - イル ) - 4 - オキソスピロ [ クロマン - 2,4' - ピペリジン ] - 1' - カルボキサミドについて記載の方法に従い、2 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソスピロ [ クロマン - 2,4' - ピペリジン ] - 1' - イルカルボキサミド ) イソニコチニ酸を 2 - ( 1,3 - ジヒドロスピロ [ インデン - 2,4' - ピペリジン ] - 1' - イルカルボキサミド ) イソニコチニ酸に変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、84% 収率で得た : mp 229-231 ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23-7.12 (m, 4H), 6.53 (br s, 1H), 3.61-3.54 (m, 4H), 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.87 (s, 4H), 1.75-1.66 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 166.3, 153.8, 153.3, 148.4, 143.8, 141.6, 126.4, 124.8, 116.8, 109.6, 44.2, 42.2, 41.9, 36.5, 26.7; MS (ES+) m/z 365.1 (M + 1)。

## 【0225】

以下の実施例化合物を、上の反応スキームおよび実施例に記載の方補に従い、または、当業者に知られた方法に従い、製造した。

10

20

【表1】

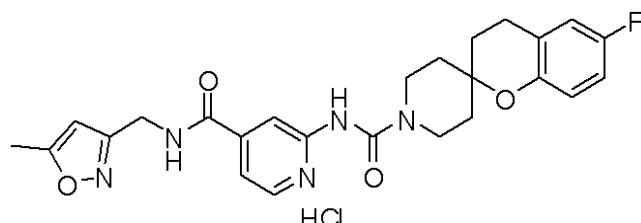
番号	化学名	MW
1.8	N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	380.44
1.9	7-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	398.43
1.10	8-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	412.91
1.11	6-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	398.43
1.12	N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-スピロ[ナフタレン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	378.47
1.13	6-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-3H-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	384.40
1.14	7-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-3H-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	400.86
1.15	5-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-3H-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	384.40
1.16	N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-3H-スピロ[ベンゾフラン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	366.41
1.17	4-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	382.43
1.18	5-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	398.89

## 【0226】

## 実施例2

6-フルオロ-N-(4-{{[(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチル]カルバモイル}ピリジン-2-イル}-3,4-ジヒドロ-1'H-スピロ[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドヒドロクロライドの合成

## 【化89】



10

20

30

40

50

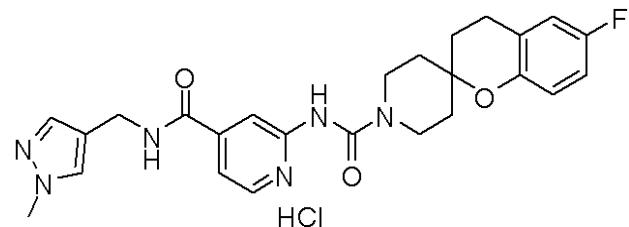
攪拌している 2 - (6 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチニ酸(0.300 g, 0.778 mmol)、1 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イル)メタンアミンヒドロプロマイド(0.150 g, 0.777 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリニアゾール(0.158 g, 1.169 mmol)および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロライド(0.224 g, 1.168 mmol)の N,N - ジメチルホルムアミド(3 mL)中の混合物に、N,N - ジイソプロピルエチルアミン(0.550 mL, 3.157 mmol)を添加した。反応混合物を環境温度で 20 時間攪拌し、酢酸エチル(7.5 mL)で希釈し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(2 × 5.0 mL)および水(2 × 5.0 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、灰白色泡状物を得た。泡状物をジクロロメタン(1.0 mL)に溶解し、ジオキサン中 4 M 塩酸(0.5 mL)と、環境温度で 30 分間攪拌し、濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、エーテルで沈殿させた。沈殿を濾過により回収し、真空で、70 で一夜乾燥させて、表題化合物を無色固体として得た(0.257 g, 64 %):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.96 (br s, 1H), 9.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 169.5, 164.1, 161.6, 155.8 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 235.4 Hz), 153.6, 152.6, 148.9 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 1.6 Hz), 145.3, 143.4, 122.9 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 7.6 Hz), 117.8 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 8.2 Hz), 115.2 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 22.3 Hz), 115.1, 113.8 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 23.0 Hz), 113.2, 101.2, 72.7, 39.9, 35.0, 33.7, 30.2, 20.9, 11.7; MS (ES+) m/z 480.1 (M + 1)。

【 0 2 2 7 】

## 実施例 2.1

6 - フルオロ - N - (4 - {[ (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] カルバモイル} ピリジン - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [クロメン - 2,4 ' - ピペリジン] - 1 ' - カルボキサミドヒドロクロライドの合成

【化 9 0】



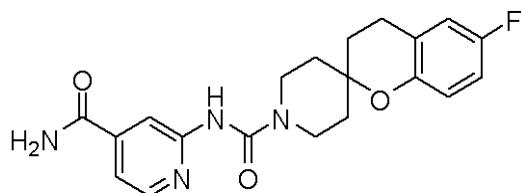
実施例 2 に記載の方法に従い、1-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)メタンアミンヒドロプロマイドを(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンヒドロクロライドに変えるのに必要な本質的ではない改変をして、表題化合物を、無色固体として、62% 収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) 10.28 (br s, 1H), 9.25 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98-6.87 (m, 2H), 6.83-6.77 (m, 1H), 4.28 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.29 (t,  $J$  = 11.1 Hz, 2H), 2.74 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) 163.0, 155.8 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 235.5 Hz), 153.3, 151.6, 148.8 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 1.6 Hz), 147.2, 141.2, 137.9, 129.6, 122.9 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 7.6 Hz), 118.1, 117.8 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 8.2 Hz), 115.3, 115.2 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 22.4 Hz), 114.0, 113.8 (d,  $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 22.8 Hz), 72.6, 38.3, 33.7, 30.2, 20.8; MS (ES+)  $m/z$  479.1 ( $\text{M} + 1$ )。

【 0 2 2 8 】

### 実施例 3

## N-(4-カルバモイルピリジン-2-イル)-6-フルオロスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドの合成

【化 9 1】



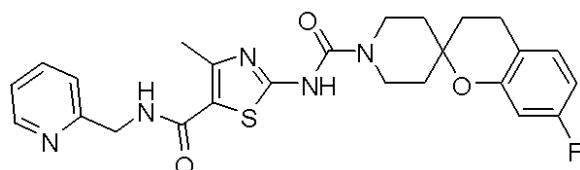
攪拌している 2 - (6 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4'] - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド)イソニコチニ酸(0.300 g, 0.778 mmol)、塩化アンモニウム(0.231 g, 3.883 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.158 g, 1.169 mmol)および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロライド(0.224 g, 1.168 mmol)の N,N - デジメチルホルムアミド(3 mL)中の混合物に、N,N - デジイソプロピルエチルアミン(1.10 mL, 6.315 mmol)を添加した。反応混合物を 20 時間攪拌し、濾過した。回収した固体を飽和水性重炭酸ナトリウム溶液、水および酢酸エチルで洗浄し、メタノールで懸濁し、還流で 30 分間攪拌した。残った固体を濾過により回収して、表題化合物を無色固体として得た(0.190 g, 64%) : mp 265-267 ; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.38 (s, 1H), 8.32 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.13 (br s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.00-6.76 (m, 3H), 3.92 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.74 (br s, 2H), 1.88-1.51 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 166.8, 155.8 (d, J<sub>C-F</sub> = 235.2 Hz), 154.6, 154.3, 149.0 (d, J<sub>C-F</sub> = 1.6 Hz), 147.7, 143.1, 122.9 (d, J<sub>C-F</sub> = 7.6 Hz), 117.9 (d, J<sub>C-F</sub> = 8.2 Hz), 115.2 (d, J<sub>C-F</sub> = 22.3 Hz), 115.2, 113.8 (d, J<sub>C-F</sub> = 23.0 Hz), 111.8, 72.9, 39.7, 33.8, 30.3, 20.9; MS (ES+) m/z 385.0 (M + 1)。

【 0 2 2 9 】

#### 实施例 4

7 - フルオロ - N - (4 - メチル - 5 - (ピリジン - 2 - イルメチルカルバモイル)チアゾール - 2 - イル)スピロ[クロマン - 2,4' - ピペリジン] - 1' - カルボキサミドの合成  
【化92】

【化 9 2】



攪拌している 2 - (7 - フルオロスピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イルカルボキサミド) - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸 (0.240 g, 0.592 mmol) のジクロロメタン (1.2 mL) 懸濁液に、窒素雰囲気下、環境温度で N,N - ジメチルホルムアミド (2 滴)、続いて塩化オキサリル (0.080 mL, 0.917 mmol) を滴下した。得られた反応混合物を環境温度で 1 時間攪拌し、濃縮乾固した。2 - (アミノメチル)ピリジン (0.100 mL, 0.978 mmol) およびトリエチルアミン (0.250 mL, 1.794 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) 中、0 で合わせた。この冷溶液に、テトラヒドロフラン (8 mL) 中の酸塩化物を滴下した。10 分間後冷却浴を除き、反応混合物を環境温度で 16 時間で攪拌し、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液 (5.0 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (2 × 5.0 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を 10 % アセトンのジクロロメタンで溶出する分取薄層クロマトグラフィーで精製し、エーテル / ヘキサンで摩碎して、表題化合物を無色固体として得た (0.130 g, 44 %) : mp 165-167 ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 9.36 (br s, 1H), 8.54 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.32-7.14 (m, 3H), 7.04-6.94 (m, 1H), 6.62-6.50 (m, 2H), 4.70 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 2H), 3.93 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 2H), 3.37 (t,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 2.74 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.87 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H), 1.80 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 162.4, 161.8, 159.8, 158.5, 157.5, 156.5, 155.5, 154.5, 153.5, 152.5, 151.5, 150.5, 149.5, 148.5, 147.5, 146.5, 145.5, 144.5, 143.5, 142.5, 141.5, 140.5, 139.5, 138.5, 137.5, 136.5, 135.5, 134.5, 133.5, 132.5, 131.5, 130.5, 129.5, 128.5, 127.5, 126.5, 125.5, 124.5, 123.5, 122.5, 121.5, 120.5, 119.5, 118.5, 117.5, 116.5, 115.5, 114.5, 113.5, 112.5, 111.5, 110.5, 109.5, 108.5, 107.5, 106.5, 105.5, 104.5, 103.5, 102.5, 101.5, 100.5, 99.5, 98.5, 97.5, 96.5, 95.5, 94.5, 93.5, 92.5, 91.5, 90.5, 89.5, 88.5, 87.5, 86.5, 85.5, 84.5, 83.5, 82.5, 81.5, 80.5, 79.5, 78.5, 77.5, 76.5, 75.5, 74.5, 73.5, 72.5, 71.5, 70.5, 69.5, 68.5, 67.5, 66.5, 65.5, 64.5, 63.5, 62.5, 61.5, 60.5, 59.5, 58.5, 57.5, 56.5, 55.5, 54.5, 53.5, 52.5, 51.5, 50.5, 49.5, 48.5, 47.5, 46.5, 45.5, 44.5, 43.5, 42.5, 41.5, 40.5, 39.5, 38.5, 37.5, 36.5, 35.5, 34.5, 33.5, 32.5, 31.5, 30.5, 29.5, 28.5, 27.5, 26.5, 25.5, 24.5, 23.5, 22.5, 21.5, 20.5, 19.5, 18.5, 17.5, 16.5, 15.5, 14.5, 13.5, 12.5, 11.5, 10.5, 9.5, 8.5, 7.5, 6.5, 5.5, 4.5, 3.5, 2.5, 1.5, 0.5, -0.5, -1.5, -2.5, -3.5, -4.5, -5.5, -6.5, -7.5, -8.5, -9.5, -10.5, -11.5, -12.5, -13.5, -14.5, -15.5, -16.5, -17.5, -18.5, -19.5, -20.5, -21.5, -22.5, -23.5, -24.5, -25.5, -26.5, -27.5, -28.5, -29.5, -30.5, -31.5, -32.5, -33.5, -34.5, -35.5, -36.5, -37.5, -38.5, -39.5, -40.5, -41.5, -42.5, -43.5, -44.5, -45.5, -46.5, -47.5, -48.5, -49.5, -50.5, -51.5, -52.5, -53.5, -54.5, -55.5, -56.5, -57.5, -58.5, -59.5, -60.5, -61.5, -62.5, -63.5, -64.5, -65.5, -66.5, -67.5, -68.5, -69.5, -70.5, -71.5, -72.5, -73.5, -74.5, -75.5, -76.5, -77.5, -78.5, -79.5, -80.5, -81.5, -82.5, -83.5, -84.5, -85.5, -86.5, -87.5, -88.5, -89.5, -90.5, -91.5, -92.5, -93.5, -94.5, -95.5, -96.5, -97.5, -98.5, -99.5, -100.5, -101.5, -102.5, -103.5, -104.5, -105.5, -106.5, -107.5, -108.5, -109.5, -110.5, -111.5, -112.5, -113.5, -114.5, -115.5, -116.5, -117.5, -118.5, -119.5, -120.5, -121.5, -122.5, -123.5, -124.5, -125.5, -126.5, -127.5, -128.5, -129.5, -130.5, -131.5, -132.5, -133.5, -134.5, -135.5, -136.5, -137.5, -138.5, -139.5, -140.5, -141.5, -142.5, -143.5, -144.5, -145.5, -146.5, -147.5, -148.5, -149.5, -150.5, -151.5, -152.5, -153.5, -154.5, -155.5, -156.5, -157.5, -158.5, -159.5, -160.5, -161.5, -162.5, -163.5, -164.5, -165.5, -166.5, -167.5, -168.5, -169.5, -170.5, -171.5, -172.5, -173.5, -174.5, -175.5, -176.5, -177.5, -178.5, -179.5, -180.5, -181.5, -182.5, -183.5, -184.5, -185.5, -186.5, -187.5, -188.5, -189.5, -190.5, -191.5, -192.5, -193.5, -194.5, -195.5, -196.5, -197.5, -198.5, -199.5, -200.5, -201.5, -202.5, -203.5, -204.5, -205.5, -206.5, -207.5, -208.5, -209.5, -210.5, -211.5, -212.5, -213.5, -214.5, -215.5, -216.5, -217.5, -218.5, -219.5, -220.5, -221.5, -222.5, -223.5, -224.5, -225.5, -226.5, -227.5, -228.5, -229.5, -230.5, -231.5, -232.5, -233.5, -234.5, -235.5, -236.5, -237.5, -238.5, -239.5, -240.5, -241.5, -242.5, -243.5, -244.5, -245.5, -246.5, -247.5, -248.5, -249.5, -250.5, -251.5, -252.5, -253.5, -254.5, -255.5, -256.5, -257.5, -258.5, -259.5, -260.5, -261.5, -262.5, -263.5, -264.5, -265.5, -266.5, -267.5, -268.5, -269.5, -270.5, -271.5, -272.5, -273.5, -274.5, -275.5, -276.5, -277.5, -278.5, -279.5, -280.5, -281.5, -282.5, -283.5, -284.5, -285.5, -286.5, -287.5, -288.5, -289.5, -290.5, -291.5, -292.5, -293.5, -294.5, -295.5, -296.5, -297.5, -298.5, -299.5, -300.5, -301.5, -302.5, -303.5, -304.5, -305.5, -306.5, -307.5, -308.5, -309.5, -310.5, -311.5, -312.5, -313.5, -314.5, -315.5, -316.5, -317.5, -318.5, -319.5, -320.5, -321.5, -322.5, -323.5, -324.5, -325.5, -326.5, -327.5, -328.5, -329.5, -330.5, -331.5, -332.5, -333.5, -334.5, -335.5, -336.5, -337.5, -338.5, -339.5, -340.5, -341.5, -342.5, -343.5, -344.5, -345.5, -346.5, -347.5, -348.5, -349.5, -350.5, -351.5, -352.5, -353.5, -354.5, -355.5, -356.5, -357.5, -358.5, -359.5, -360.5, -361.5, -362.5, -363.5, -364.5, -365.5, -366.5, -367.5, -368.5, -369.5, -370.5, -371.5, -372.5, -373.5, -374.5, -375.5, -376.5, -377.5, -378.5, -379.5, -380.5, -381.5, -382.5, -383.5, -384.5, -385.5, -386.5, -387.5, -388.5, -389.5, -390.5, -391.5, -392.5, -393.5, -394.5, -395.5, -396.5, -397.5, -398.5, -399.5, -400.5, -401.5, -402.5, -403.5, -404.5, -405.5, -406.5, -407.5, -408.5, -409.5, -410.5, -411.5, -412.5, -413.5, -414.5, -415.5, -416.5, -417.5, -418.5, -419.5, -420.5, -421.5, -422.5, -423.5, -424.5, -425.5, -426.5, -427.5, -428.5, -429.5, -430.5, -431.5, -432.5, -433.5, -434.5, -435.5, -436.5, -437.5, -438.5, -439.5, -440.5, -441.5, -442.5, -443.5, -444.5, -445.5, -446.5, -447.5, -448.5, -449.5, -450.5, -451.5, -452.5, -453.5, -454.5, -455.5, -456.5, -457.5, -458.5, -459.5, -460.5, -461.5, -462.5, -463.5, -464.5, -465.5, -466.5, -467.5, -468.5, -469.5, -470.5, -471.5, -472.5, -473.5, -474.5, -475.5, -476.5, -477.5, -478.5, -479.5, -480.5, -481.5, -482.5, -483.5, -484.5, -485.5, -486.5, -487.5, -488.5, -489.5, -490.5, -491.5, -492.5, -493.5, -494.5, -495.5, -496.5, -497.5, -498.5, -499.5, -500.5, -501.5, -502.5, -503.5, -504.5, -505.5, -506.5, -507.5, -508.5, -509.5, -510.5, -511.5, -512.5, -513.5, -514.5, -515.5, -516.5, -517.5, -518.5, -519.5, -520.5, -521.5, -522.5, -523.5, -524.5, -525.5, -526.5, -527.5, -528.5, -529.5, -530.5, -531.5, -532.5, -533.5, -534.5, -535.5, -536.5, -537.5, -538.5, -539.5, -540.5, -541.5, -542.5, -543.5, -544.5, -545.5, -546.5, -547.5, -548.5, -549.5, -550.5, -551.5, -552.5, -553.5, -554.5, -555.5, -556.5, -557.5, -558.5, -559.5, -550.5, -551.5, -552.5, -553.5, -554.5, -555.5, -556.5, -557.5, -558.5, -559.5, -560.5, -561.5, -562.5, -563.5, -564.5, -565.5, -566.5, -567.5, -568.5, -569.5, -570.5, -571.5, -572.5, -573.5, -574.5, -575.5, -576.5, -577.5, -578.5, -579.5, -580.5, -581.5, -582.5, -583.5, -584.5, -585.5, -586.5, -587.5, -588.5, -589.5, -590.5, -591.5, -592.5, -593.5, -594.5, -595.5, -596.5, -597.5, -598.5, -599.5, -600.5, -601.5, -602.5, -603.5, -604.5, -605.5, -606.5, -607.5, -608.5, -609.5, -610.5, -611.5, -612.5, -613.5, -614.5, -615.5, -616.5, -617.5, -618.5, -619.5, -620.5, -621.5, -622.5, -623.5, -624.5, -625.5, -626.5, -627.5, -628.5, -629.5, -630.5, -631.5, -632.5, -633.5, -634.5, -635.5, -636.5, -637.5, -638.5, -639.5, -640.5, -641.5, -642.5, -643.5, -644.5, -645.5, -646.5, -647.5, -648.5, -649.5, -650.5, -651.5, -652.5, -653.5, -654.5, -655.5, -656.5, -657.5, -658.5, -659.5, -660.5, -661.5, -662.5, -663.5, -664.5, -665.5, -666.5, -667.5, -668.5, -669.5, -670.5, -671.5, -672.5, -673.5, -674.5, -675.5, -676.5, -677.5, -678.5, -679.5, -680.5, -681.5, -682.5, -683.5, -684.5, -685.5, -686.5, -687.5, -688.5, -689.5, -690.5, -691.5, -692.5, -693.5, -694.5, -695.5, -696.5, -697.5, -698.5, -699.5, -700.5, -701.5, -702.5, -703.5, -704.5, -705.5, -706.5, -707.5, -708.5, -709.5, -700.5, -701.5, -702.5, -703.5, -704.5, -705.5, -706.5, -707.5, -708.5, -709.5, -710.5, -711.5, -712.5, -713.5, -714.5, -715.5, -716.5, -717.5, -718.5, -719.5, -720.5, -721.5, -722.5, -723.5, -724.5, -725.5, -726.5, -727.5, -728.5, -729.5, -720.5, -721.5, -722.5, -723.5, -724.5, -725.5, -726.5, -727.5, -728.5, -729.5, -730.5, -731.5, -732.5, -733.5, -734.5, -735.5, -736.5, -737.5, -738.5, -739.5, -740.5, -741.5, -742.5, -743.5, -744.5, -745.5, -746.5, -747.5, -748.5, -749.5, -750.5, -751.5, -752.5, -753.5, -754.5, -755.5, -756.5, -757.5, -758.5, -759.5, -760.5, -761.5, -762.5, -763.5, -764.5, -765.5, -766.5, -767.5, -768.5, -769.5, -770.5, -771.5, -772.5, -773.5, -774.5, -775.5, -776.5, -777.5, -778.5, -779.5, -780.5, -781.5, -782.5, -783.5, -784.5, -785.5, -786.5, -787.5, -788.5, -789.5, -790.5, -791.5, -792.5, -793.5, -794.5, -795.5, -796.5, -797.5, -798.5, -799.5, -800.5, -801.5, -802.5, -803.5, -804.5, -805.5, -806.5, -807.5, -808.5, -809.5, -800.5, -801.5, -802.5, -803.5, -804.5, -805.5, -806.5, -807.5, -808.5, -809.5, -810.5, -811.5, -812.5, -813.5, -814.5, -815.5, -816.5, -817.5, -818.5, -819.5, -820.5, -821.5, -822.5, -823.5, -824.5, -825.5, -826.5, -827.5, -828.5, -829.5, -820.5, -821.5, -822.5, -823.5, -824.5, -825.5, -826.5, -827.5, -828.5, -829.5, -830.5, -831.5, -832.5, -833.5, -834.5, -835.5, -836.5, -837.5, -838.5, -839.5, -840.5, -841.5, -842.5, -843.5, -844.5, -845.5, -846.5, -847.5, -848.5, -849.5, -850.5, -851.5, -852.5, -853.5, -854.5, -855.5, -856.5, -857.5, -858.5, -859.5, -860.5, -861.5, -862.5, -863.5, -864.5, -865.5, -866.5, -867.5, -868.5, -869.5, -870.5, -871.5, -872.5, -873.5, -874.5, -875.5, -876.5, -877.5, -878.5, -879.5, -880.5, -881.5, -882.5, -883.5, -884.5, -885.5, -886.5, -887.5, -888.5, -889.5, -890.5, -891.5, -892.5, -893.5, -894.5, -895.5, -896.5, -897.5, -898.5, -899.5, -900.5, -901.5, -902.5, -903.5, -904.5, -905.5, -906.5, -907.5, -908.5, -909.5, -900.5, -901.5, -902.5, -903.5, -904.5, -905.5, -906.5, -907.5, -908.5, -909.5, -910.5, -911.5, -912.5, -913.5, -914.5, -915.5, -916.5, -917.5, -918.5, -919.5, -920.5, -921.5, -922.5, -923.5, -924.5, -925.5, -926.5, -927.5, -928.5, -929.5, -920.5, -921.5, -922.5, -923.5, -924.5, -925.5, -926.5, -927.5, -928.5, -929.5, -930.5, -931.5, -932.5, -933.5, -934.5, -935.5, -936.5, -937.5, -938.5, -939.5, -940.5, -941.5, -942.5, -943.5, -944.5, -945.5, -946.5, -947.5, -948.5, -949.5, -950.5, -951.5, -952.5, -953.5, -954.5, -955.5, -956.5, -957.5, -958.5, -959.5, -960.5, -961.5, -962.5, -963.5, -964.5, -965.5, -966.5, -967.5, -968.5, -969.5, -970.5, -971.5, -972.5, -973.5, -974.5, -975.5, -976.5, -977.5, -978.5, -979.5, -980.5, -981.5, -982.5, -983.5, -984.5, -985.5, -986.5, -987.5, -988.5, -989.5, -990.5, -991.5, -992.5, -993.5, -994.5, -995.5, -996.5, -997.5, -998.5, -999.5, -1000.5, -1001.5, -1002.5, -1003.5, -1004.5, -1005.5, -1006.5, -1007.5, -1008.5, -1009.5, -1000.5, -1001.5, -1002.5, -1003.5, -1004.5, -1005.5, -1006.5, -1007.5, -1008.5, -1009.5, -1010.5, -1011.5, -1012.5, -1013.5, -1014.5, -1015.5, -1016.5, -1017.5, -1018.5, -1019.5, -1020.5, -1021.5, -1022.5, -1023.5, -1024.5, -1025.5, -1026.5, -1027.5, -1028.5, -1029.5, -1020.5, -1021.5, -1022.5, -1023.5, -1024.5, -1025.5, -1026.5, -1027.5, -1028.5, -1029.5, -1030.5, -1031.5, -1032.5, -1033.5, -1034.5, -1035.5, -1036.5, -1037.5, -1038.5, -1039.5, -1040.5, -1041.5, -1042.5, -1043.5, -1044.5, -1045.5, -1046.5, -1047.5, -1048.5, -1049.5, -1050.5, -1051.5, -1052.5, -1053.5, -1054.5, -1055.5, -1056.5, -1057.5, -1058.5, -1059.5, -1060.5, -1061.5, -1062.5, -1063.5, -1064.5, -1065.5, -1066.5, -1067.5, -1068.5, -1069.5, -1070.5, -1071.5, -1072.5, -1073.5, -1074.5, -1075.5, -1076.5, -1077.5, -1078.5, -1079.5, -1080.5, -1081.5, -1082.5, -1083.5, -1084.5, -1085.5, -1086.5, -1087.5, -1088.5, -1089.5, -1090.5, -1091.5, -1092.5, -1093.5, -1094.5, -1095.5, -1096.5, -1097.5, -1098.5, -1099.5, -1100.5, -1101.5, -1102.5, -1103.5, -1104.5, -1105.5, -1106.5, -1107.5, -1108.5, -1109.5, -1100.5, -1101.5, -1102.5, -1103.5, -1104.5, -1105.5, -1106.5, -1107.5, -1108.5, -1109.5, -1110.5, -1111.5, -1112.5, -1113.5, -1114.5, -1115.5, -1116.5, -1117.5, -1118.5, -1119.5, -1120.5, -1121.5, -1122.5, -1123.5, -1124.5, -1125.5, -1126.5, -1127.5, -1128.5, -1129.5, -1120.5, -1121.5, -1122.5, -1123.5, -1124.5, -1125.5, -1126.5, -1127.5, -1128.5, -1129.5, -1130.5, -1131.5, -1132.5, -1133.5, -1134.5, -1135.5, -1136.5, -1137.5, -1138.5, -1139.5, -1140.5, -1141.5, -1142.5, -1143.5, -1144.5, -1145.5, -1146.5, -1147.5, -1148.5, -1149.5, -1150.5, -1151.5, -1152.5, -1153.5, -1154.5, -1155.5, -1156.5, -1157.5, -1158.5, -1159.5, -1160.5, -1161.5, -1162.5, -1163.5, -1164.5, -1165.5, -1166.5, -1167.5, -1168.5, -1169.5, -1170.5, -1171.5, -1172.5, -1173.5, -1174.5, -1175.5, -1176.5, -1177.5, -1178.5, -1179.5, -1180.5, -1181.5, -1182.5, -1183.5, -1184.5, -1185.5, -1186.5, -1187.5, -1188.5, -1189.5, -1190.5, -1191.5, -1192.5, -1193.5, -1194.5, -1195.5, -1196.5, -1197.5, -1198.5, -1199.5, -1200.5, -1201.5, -1202.5, -1203.5, -1204.5, -1205.5, -1206.5, -1207.5, -1208.5, -1209.5, -1200.5, -1201.5, -1202.5, -1203.5, -1204.5, -1205.5, -1206.5, -1207.5, -1208.5, -1209.5, -1210.5, -1211.5, -1212.5, -1213.5, -1214.5, -1215.5, -1216.5, -1217.5, -1218.5, -1219.5, -1220.5, -1221.5, -1222.5, -1223.5, -1224.5, -1225.5, -1226.5, -1227.5, -1228.5, -1229.5, -1220.5, -1221.5, -1222.5, -1223.5, -1224.5, -1225.5, -1226.5, -1227.5, -1228.5, -1229.5, -1230.5, -1231.5, -1232.5, -1233.5, -1234.5, -1235.5, -1236.5, -1237.5, -1238.5, -1239.5, -1240.5, -1241.5, -1242.5, -1243.5, -1244.5, -1245.5, -1246.5, -1247.5, -1248.5, -1249.5, -1250.5, -1251.5, -1252.5, -1253.5, -1254.5, -1255.5, -1256.5, -1257.5, -1258.5, -1259.5, -1260.5, -1261.5, -1262.5, -1263.5, -1264.5, -1265.5, -1266.5, -1267.5, -1268.5, -1269.5, -1260.5, -1261.5, -1262.5, -1263.5, -1264.5, -1265.5, -1266.5, -1267.5, -1268.5, -1269.5, -1270.5, -1271.5, -1272.5, -1273.5, -1274.5, -1275.5, -1276.5, -1277.5, -1278.5, -1279.5, -1270.5, -1271.5, -1272.5, -1273.5, -1274.5, -1275.5, -1276.5, -1277.5, -1278.5, -1279.5, -1280.5, -1281.5, -1282.5, -1283.5, -1284.5, -1285.5, -1286.5, -1287.5, -1288.5, -1289.5, -1280.5, -1281.5, -1282.5, -1283.5, -1284.5, -1285.5, -1286.5, -1287.5, -1288.5, -1289.5, -1290.5, -1291.5, -1292.5, -1293.5, -1294.5, -1295.5, -1296.5, -1297.5, -

4, 162.0 (d,  $J_{C-F} = 243.4$  Hz), 160.8, 155.7, 153.8, 153.7 (d,  $J_{C-F} = 11.8$  Hz), 150.0, 149.0, 136.7, 130.3 (d,  $J_{C-F} = 9.6$  Hz), 122.4, 121.9, 116.6 (d,  $J_{C-F} = 3.0$  Hz), 107.5 (d,  $J_{C-F} = 21.6$  Hz), 104.2 (d,  $J_{C-F} = 24.1$  Hz), 72.6, 44.6, 40.0, 34.1, 31.8, 20.7, 16.7; MS (ES+) m/z 496.0 (M + 1)。

## 【0230】

## 実施例5

マウス肝臓ミクロソームを使用する試験化合物のステアロイル-CoAデサチュラーゼ阻害活性の測定

SCD阻害剤としての本発明の化合物の同定は、Shanklin J. and Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514に記載されたSCDミクロソームアッセイ法に従い、容易に行われた。 10

## 【0231】

## マウス肝臓ミクロソームの製造：

高炭水化物、低脂肪食を与えた雄ICR異系交配マウスを、軽いハロタン(鉱油中15%)麻酔下、酵素活性が高い間に放血により殺す。肝臓を即座に冷0.9%NaCl溶液で洗浄し、秤量し、ハサミで細かく切り刻む。全工程を、特にことわらない限り4で行う。肝臓を、0.25Mスクロース、62mMリン酸カリウム緩衝液(pH7.0)、0.15M KCl、15mM N-アセチルシステイン(acetyleysteine)、5mM MgCl<sub>2</sub>、および0.1mM EDTAを含む溶液(1/3w/v)中、Potter-Elvehjem組織ホモゲナイザーの4ストロークを使用して均質化する。ホモゲネートを10,400×gで20分間遠心分離して、ミトコンドリアおよび細胞残骸を除去する。上清を3層チーズクロスを通して濾過し、105,000×gで60分間遠心分離する。ミクロソームペレットを、同じ均質化溶液に、小ガラス/テフロンホモゲナイザーを用いて穏やかに再懸濁し、-70で貯蔵する。ミトコンドリア汚染のないことを酵素アッセイする。タンパク質含量を標準としてウシ血清アルブミンを使用して測定する。 20

## 【0232】

## マウス肝臓ミクロソームと試験化合物のインキュベーション：

デサチュラーゼ活性を、[9,10-<sup>3</sup>H]ステアロイル-CoAからの<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oの放出として測定する。アッセイ点条件あたりの反応液は次の通りである：2 μL 1.5mMステアロイル-CoA、0.25 μL 1mCi/mL <sup>3</sup>HステアロイルCoA、10 μL 20mM NADH、36.75 μL 0.1M PK緩衝液(K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、pH7.2)。試験化合物または対照溶液を1 μL容積で添加する。50 μLのミクロソーム(1.25mg/mL)の添加により反応を開始させる。プレートを混合し、加熱ブロック(25)上での15分間のインキュベーション後、10 μL 60%PCAの添加により反応を停止させる。100 μL量を、炭で前処理した濾過プレートに移し、プレートを4000rpmで1分間遠心分離する。SCD1不飽和化反応により放出される<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oフロースルーをシンチレーション液に添加し、放射活性をPackard TopCountで測定する。データを解析して、試験化合物および参照化合物のIC<sub>50</sub>を同定する。 30

## 【0233】

本発明の代表的化合物は、このアッセイで試験したときSCD阻害剤としての活性を示した。活性を、所望の濃度の試験化合物で残ったSCD酵素活性%aとして、またはIC<sub>50</sub>濃度として同定した。ステアロイル-CoAデサチュラーゼに対する実施例化合物のIC<sub>50</sub>(親和性)は、約20mM~0.0001 μMまたは約5 μM~0.0001 μMまたは約1 μM~0.0001 μMに含まれる。 40

## 【0234】

以下の表は、代表的化合物およびそのミクロソームIC<sub>50</sub>(μM)データを示すデータを提供する。

【表2】

実施例化合物活性データ

実施例	化合物名	ミクロソーム I C <sub>50</sub> (μM)
1	7-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドヒドロクロライド	0.524
1.1	7-フルオロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	0.017
1.2	8-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドヒドロクロライド	0.003
1.3	8-クロロ-N-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドヒドロクロライド	0.056
2.1	6-フルオロ-N-(4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミドヒドロクロライド	0.040
4	7-フルオロ-N-(4-メチル-5-(ピリジン-2-イルメチルカルバモイル)チアゾール-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキサミド	0.048

10

20

30

## 【0235】

当業者は、試験化合物によるミクロソームまたは細胞中のステアロイル-CoAデサチュラーゼ活性の阻害を測定するのに有用であり得るこのアッセイの種々の変法を知っている。

## 【0236】

本明細書に引用する米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許文献の全ては、その全体を引用により本明細書に包含させる。

## 【0237】

前記から、本発明の具体的な態様が説明の目的で記載されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく種々の改変をなし得ることは当然である。従って、本発明は、添付する特許請求の範囲以外によって限定されない。

40

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/054234

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D491/10 A61K31/438 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/037542 A2 (GLENMARK PHARMACEUTICALS SA [CH]; CHAUDHARI SACHIN SUNDARLAL [IN]; THO) 26 March 2009 (2009-03-26) pages 1-4; claim 2 -----	1-33
Y	ZHAO ET AL: "Discovery of 1-(4-phenoxy)peridin-1-yl)-2-arylaminooeth anone stearoyl-CoA desaturase 1 inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB LNDK- DOI:10.1016/J.BMCL.2007.03.099, vol. 17, no. 12, 15 June 2007 (2007-06-15), pages 3388-3391, XP022097789 ISSN: 0960-894X figure 1 ----- -/-	1-33

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

8 June 2010

15/06/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, Paola

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/054234

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/027532 A2 (MERCK & CO INC [US]; COLLETTI STEVEN L [US]; SHEN HONG [US]; TATA JAME) 8 March 2007 (2007-03-08) page 1, lines 31-37; compound 33 -----	1-33

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2010/054234

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2009037542	A2	26-03-2009		NONE
WO 2007027532	A2	08-03-2007	AU 2006285064 A1	08-03-2007
			CA 2620570 A1	08-03-2007
			EP 1942905 A2	16-07-2008
			JP 2009507791 T	26-02-2009
			US 2009258862 A1	15-10-2009

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/08	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
	A 6 1 K 31/444	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,S,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(特許庁注:以下のものは登録商標)

1. テフロン

(74)代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(74)代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(74)代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(72)発明者	ナタリー・デールス アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア400番、 ノバルティス・インスティテューツ・フォー・バイオメディカル・リサーチ・インコーポレイテッド
(72)発明者	ジュリア・フォナレブ カナダ、ブイ7シー・4ジー6、ブリティッシュ・コロンビア、リッチモンド、モレスビー・ドライブ61-3900番
(72)発明者	ジャンミン・フ カナダ、ブイ3イー・3ピー6、ブリティッシュ・コロンビア、コキートラム、クインテット・クレセント3170番
(72)発明者	ザイフィ・チャン カナダ、ブイ6エル・2エヌ9、ブリティッシュ・コロンビア、バンクーバー、マクドナルド・ストリート4038番

F ターム(参考) 4C050 AA04 AA07 BB07 CC16 CC18 DD10 EE01 FF01 GG01 GG03  
HH04  
4C063 AA01 BB09 CC12 DD10 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC27 CB22 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14  
ZA42 ZA70 ZA81 ZA89 ZC20 ZC21 ZC35 ZC75