

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5501256号
(P5501256)

(45) 発行日 平成26年5月21日(2014.5.21)

(24) 登録日 平成26年3月20日(2014.3.20)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 491/107 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

C07D 491/107 C S P
A61P 3/04
A61P 3/10
A61P 3/06
A61P 1/16

請求項の数 16 (全 103 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-550957 (P2010-550957)
(86) (22) 出願日 平成21年6月29日 (2009.6.29)
(65) 公表番号 特表2011-526584 (P2011-526584A)
(43) 公表日 平成23年10月13日 (2011.10.13)
(86) 國際出願番号 PCT/JP2009/062237
(87) 國際公開番号 WO2010/002010
(87) 國際公開日 平成22年1月7日 (2010.1.7)
審査請求日 平成24年6月27日 (2012.6.27)
(31) 優先権主張番号 特願2008-175229 (P2008-175229)
(32) 優先日 平成20年7月4日 (2008.7.4)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)
(31) 優先権主張番号 特願2009-108704 (P2009-108704)
(32) 優先日 平成21年4月28日 (2009.4.28)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 595152759
M S D 株式会社
東京都千代田区九段北一丁目13番12号
北の丸スクエア
(74) 代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74) 代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74) 代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(74) 代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

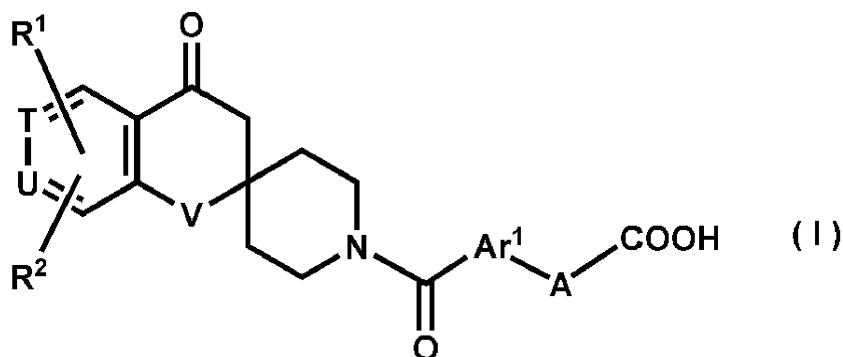
(54) 【発明の名称】新規スピロクロマノンカルボン酸

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



10

[式中、Aは、炭素環若しくは複素環から形成される連結基、又は酸素原子、硫黄原子、若しくはイミノ基によって中断されていてもよいC1-C6炭化水素鎖から形成される連結基を表し、ここで、前記連結基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、C1-C6アルキル基、ハロ-C1-C6アルキル基、ヒドロキシ-C1-C6アルキル基、シクロ-C3-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C2-C7アルカノ

20

イルアミノ基、C 1 - C 6 アルキルカルバモイル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルカルバモイル基、(C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル)カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニルアミノ基、及びテトラゾリル基からなる群から選択される置換基を有していてもよく；

A r¹ は、R³ から選択される置換基を有していてもよい芳香環から形成される基を表し；該芳香環は、ベンゼン環、インドール環、1H - インダゾール環、2H - インダゾール環及びキノリン環よりなる群から選択され：

R¹ 及び R² は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、C 2 - C 7 アルカノイル基、ハロ - C 2 - C 7 アルカノイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、ハロ - C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル - C 1 - C 6 アルコキシ基、カルボキシ - C 2 - C 6 アルケニル基、又は - Q¹ - N(R^a) - Q² - R^b の基；

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アジド基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、及び C 1 - C 6 アルキルスルホニル基からなる群から選択される置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、オキソ基、チオキソ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C 2 - C 7 アルカノイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、及び - CO - N(R^c)R^d の基からなる群から選択される置換基を有していてもよい、アリール又は複素環基；又は前記アリール若しくは複素環基を有する、C 1 - C 6 アルキル基若しくは C 2 - C 6 アルケニル基を表し；

R³ は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C 2 - C 6 アルケニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、又は - N(R^e)R^f の基；ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい、フェノキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルチオ基、又はシクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルキルチオ基（ここで、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルコキシ基、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキルチオ基、又は前記シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルキルチオ基中のシクロ - C 3 - C 6 アルキル基は、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基で中断されていてもよい）；

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、及び C 1 - C 6 アルコキシ基からなる群から選択される置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基；又はハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、及び C 1 - C 6 アルキルチオ基からなる群から選択される置換基を有していてもよい、フェニル基、1, 2, 4 - トリアゾリル基、若しくはテトラゾリル基を表し；

Q¹ 及び Q² は、各々独立して、単結合、又は - CO - 、 - SO₂ - 、若しくは - C(R^g) (R^h) - の基を表し；

R^a 及び R^b は、各々独立して、水素原子、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ

10

20

30

40

50

- C₃ - C₆ アルキル基、アラルキルオキシ基、カルバモイル基、C₂ - C₇ アルコキシカルボニル基、又は - N(Rⁱ)R^j の基；

ハロゲン原子、C₁ - C₆ アルコキシ基、カルバモイル基、及び C₂ - C₇ アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基を有していてもよい C₁ - C₆ アルキル基；又はハロゲン原子、C₁ - C₆ アルコキシ基、カルバモイル基、及び C₂ - C₇ アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基を有していてもよい C₁ - C₆ アルキル基で置換されていてもよい芳香族複素環基を表し；

R^c、R^d、R^g、R^h、Rⁱ、及び R^j は、各々独立して、水素原子、C₁ - C₆ アルキル基、又はハロ - C₁ - C₆ アルキル基を表し；

R^e 及び R^f は、各々独立して、水素原子、C₁ - C₆ アルキル基、又はハロ - C₁ - C₆ アルキル基を表し、あるいは、R^e 及び R^f は、一緒になって、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されていてもよい C₂ - C₅ アルキレン基を形成してもよく；

T 及び U は、各々独立して、窒素原子又はメチル基を表し；

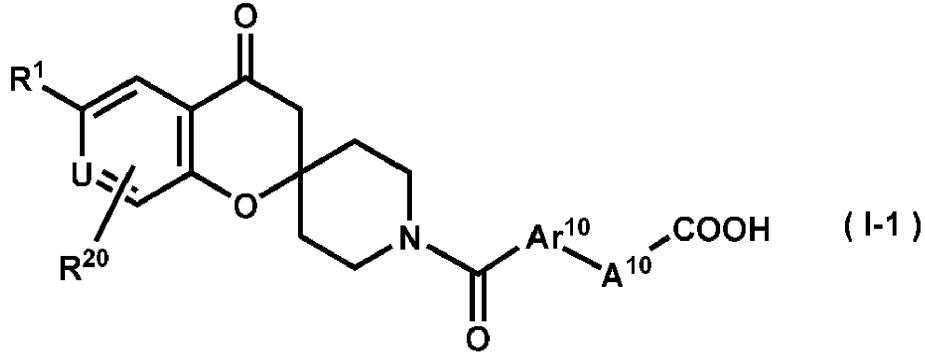
V は、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基を表す】

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは式(I)における A に結合するカルボキシル基の C₁ - C₆ アルキルエステル。

【請求項 2】

一般式 (I-1) :

【化 2】



[式中、A¹⁰ は、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ピラゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、1, 2, 4 - トリアゾール環、1, 2, 4 - オキサジアゾール環、1, 3, 4 - オキサジアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、インドール環、ベンゾ [b] チオフェン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、及びチオモルホリン環からなる群から選択される、炭素環又は複素環から形成される連結基、又は酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されていてもよい、C₁ - C₆ アルカン鎖、C₂ - C₆ アルケン鎖、及び C₂ - C₆ アルキン鎖から選択される炭化水素鎖から形成される連結基を表し、ここで、前記連結基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、C₁ - C₆ アルキル基、ハロ - C₁ - C₆ アルキル基、ヒドロキシ - C₁ - C₆ アルキル基、シクロ - C₃ - C₆ アルキル基、C₂ - C₆ アルケニル基、C₁ - C₆ アルコキシ基、ハロ - C₁ - C₆ アルコキシ基、C₁ - C₆ アルキルチオ基、C₂ - C₇ アルカノイルアミノ基、C₁ - C₆ アルキルカルバモイル基、シクロ - C₃ - C₆ アルキルカルバモイル基、(C₁ - C₆ アルコキシ - C₁ - C₆ アルキル)カルバモイル基、C₂ - C₇ アルコキシカルボニル基、C₁ - C₆ アルキルスルホニル基、C₁ - C₆ アルキルスルホニアミノ基、及びテトラゾリル基からなる群から選択される置換基を有していてもよく；

A_r¹⁰ は、R³ から選択される置換基を有していてもよい、ベンゼン環、インドール環、1H - インダゾール環、2H - インダゾール環及びキノリン環からなる群から選択される芳香環から形成される基を表し；

R²⁰ は、水素原子、ハロゲン原子、C₁ - C₆ アルキル基、又は C₁ - C₆ アルコキシ基を表し；

20

30

40

50

R¹、R³、及びUは、請求項1に定義されたものと同一の意味を有する]によって表される、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは式(I-1)におけるA¹⁰に結合するカルボキシル基のC1-C6アルキルエステル。

【請求項3】

R¹が、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、オキソ基、チオキソ基、C1-C6アルキル基、ハロ-C1-C6アルキル基、ヒドロキシ-C1-C6アルキル基、C2-C7アルカノイルオキシ-C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C2-C7アルカノイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、及び-CO-N(R^c)R^dの基からなる群から選択される置換基を有してもよい、アリール又は複素環基であり、R^c及びR^dが、請求項1に定義されたものと同一の意味を有する、請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。10

【請求項4】

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、オキソ基、チオキソ基、C1-C6アルキル基、ハロ-C1-C6アルキル基、ヒドロキシ-C1-C6アルキル基、C2-C7アルカノイルオキシ-C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C2-C7アルカノイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、及び-CO-N(R^c)R^dの基からなる群から選択される置換基を有してもよい、R¹のアリール又は複素環基が、-CO-N(R^c)R^dの基で置換されていてもよいフェニル基；C1-C6アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基；又は-CO-N(R^c)R^dの基で置換されていてもよいピリジル基である、請求項3に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。20

【請求項5】

A¹⁰が、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ピラゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、1,2,4-トリアゾール環、1,2,4-オキサジアゾール環、1,3,4-オキサジアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、インドール環、ベンゾ[b]チオフェン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、及びチオモルホリン環からなる群から選択される炭素環、又は複素環から形成される連結基であり、ここで、前記連結基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、C1-C6アルキル基、ハロ-C1-C6アルキル基、ヒドロキシ-C1-C6アルキル基、シクロ-C3-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C2-C7アルカノイルアミノ基、C1-C6アルキルカルバモイル基、シクロ-C3-C6アルキルカルバモイル基、(C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル)カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルキルスルホニルアミノ基、及びテトラゾリル基からなる群から選択される置換基を有してもよい、請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。30

【請求項6】

A¹⁰が、ベンゼン環、ピリジン環、及びピペリジン環からなる群から選択される炭素環又は複素環から形成される連結基であり、ここで、前記連結基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、C1-C6アルキル基、ハロ-C1-C6アルキル基、ヒドロキシ-C1-C6アルキル基、シクロ-C3-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C2-C7アルカノイルアミノ基、C1-C6アルキルカルバモイル基、シクロ-C3-C6アルキルカルバモイル基、(C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル)カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルキルスルホニルアミノ基、及びテトラゾリル基からなる群から選択される置換基を有してもよく；4050

$A_r^{1\sim 0}$ が、 R^3 から選択される置換基を有していてもよい、ベンゼン環、インドール環、1H-インダゾール環、及びキノリン環からなる群から選択される芳香環から形成される基を表し；及び

R^3 が、請求項1に定義されたものと同一の意味を有する、請求項5に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。

【請求項7】

(1) $4' - (\{6 - (5 - \text{カルバモイルピリジン} - 3 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}) - 2', 6' - \text{ジエトキシビフェニル} - 3 - \text{カルボン酸}$ ；

(2) $2', 6' - \text{ジエトキシ} - 4' - \{ [6 - (1H - \text{ピラゾール} - 5 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}\} \text{ビフェニル} - 4 - \text{カルボン酸}$ ；

(3) $4' - (\{6 - (4 - \text{カルバモイルフェニル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}) - 2', 6' - \text{ジエトキシビフェニル} - 4 - \text{カルボン酸}$ ；

(4) $4' - (\{6 - (3 - \text{カルバモイルフェニル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}) - 2', 6' - \text{ジエトキシビフェニル} - 4 - \text{カルボン酸}$ ；

(5) $4' - (\{6 - (5 - \text{カルバモイルピリジン} - 2 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}) - 2', 6' - \text{ジエトキシビフェニル} - 4 - \text{カルボン酸}$ ；

(6) $4' - (\{6 - (5 - \text{カルバモイルピリジン} - 3 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}) - 2', 6' - \text{ジエトキシビフェニル} - 4 - \text{カルボン酸}$ ；

(7) $4 - (8 - \text{シクロプロピル} - 2 - \{ [6 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}\} \text{キノリン} - 4 - \text{イル}) \text{安息香酸}$ ；

(8) $4 - (3 - \text{メチル} - 6 - \{ [6 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}\} - 1H - \text{インダゾール} - 1 - \text{イル}) \text{安息香酸}$ ；

(9) $3 - (3 - \text{メチル} - 6 - \{ [6 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}\} - 1H - \text{インダゾール} - 1 - \text{イル}) \text{安息香酸}$ ；

(10) $4 - (1 - \text{シクロプロピル} - 3 - \text{メチル} - 6 - \{ [6 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}\} - 1H - \text{インドール} - 4 - \text{イル}) \text{安息香酸}$ ；

(11) $1 - (1 - \text{シクロプロピル} - 6 - \{ [6 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}\} - 1H - \text{インドール} - 4 - \text{イル}) \text{ピペリジン} - 4 - \text{カルボン酸}$ ；

(12) $3 - (3 - \text{メチル} - 5 - \{ [6 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}\} - 1H - \text{インダゾール} - 1 - \text{イル}) \text{安息香酸}$ ；

(13) $4 - (3 - \text{メチル} - 5 - \{ [6 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}\} - 1H - \text{インダゾール} - 1 - \text{イル}) \text{安息香酸}$ ；

(14) $[(1 - \text{シクロプロピル} - 6 - \{ [6 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}\} - 1H - \text{インドール} - 4 - \text{イル}) \text{オキシ}] \text{酢酸}$ ；

(15) $2 - (1 - \text{シクロプロピル} - 6 - \{ [6 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) - 4 - \text{オキソスピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 1' - \text{イル}\} \text{カルボニル}\} - 1H - \text{インダゾール} - 1 - \text{イル}) \text{カルボニル}$ ；

10

20

30

40

50

ニル} - 1H - インドール - 4 - イル) 安息香酸 ;
 (16) 3 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} - 1H - インドール - 4 - イル) 安息香酸 ;
 (17) 4 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} - 1H - インドール - 4 - イル) 安息香酸 ;
 (18) 2', 6' - ジエトキシ - 4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} ビフェニル - 4 - カルボン酸 ;
 (19) 4' - ({6 - (5 - 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' - イル} カルボニル) - 2', 6' - ジエトキシビフェニル - 3 - カルボン酸 ;
 (20) 2', 6' - ジエトキシ - 4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} ビフェニル - 3 - カルボン酸 ;
 (21) 5 - (2, 6 - ジエトキシ - 4 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} フェニル) ニコチン酸 ;
 (22) 2', 6' - ジエトキシ - 3 - フルオロ - 4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} ビフェニル - 4 - カルボン酸 ;
 (23) 5 - [4 - ({6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル} カルボニル) - 2, 6 - ジエトキシフェニル] ニコチン酸 ; 及び
 (24) 2', 6' - ジエトキシ - 4 - フルオロ - 4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} ビフェニル - 3 - カルボン酸から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。

【請求項 8】

4' - ({6 - (5 - 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' - イル} カルボニル) - 2', 6' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。

【請求項 9】

2', 6' - ジエトキシ - 4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} ビフェニル - 4 - カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。

【請求項 10】

2', 6' - ジエトキシ - 3 - フルオロ - 4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} ビフェニル - 4 - カルボン酸である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。

【請求項 11】

5 - [4 - ({6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル} カルボニル) - 2, 6 - ジエトキシフェニル] ニコチン酸である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

ナトリウム 4' - ({ 6 - (5 - 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' - イル } カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボキシラートである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

メチル 4' - ({ 6 - (5 - 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' - イル } カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボキシラートである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上有効な量と、薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物。

10

【請求項 15】

請求項 1 4 に記載の医薬組成物を含む、メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、肥満症、糖尿病、過食症、悪性腫瘍、又は感染性疾患の治療のための薬剤。

【請求項 16】

メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、肥満症、糖尿病、過食症、悪性腫瘍、又は感染性疾患の治療に使用するための、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、医薬の分野において有用である。より明確には、本発明の新規スピロクロマノンカルボン酸は、種々の血管疾患、神経系疾患、代謝疾患、生殖器疾患、消化系疾患、呼吸器疾患、腫瘍、及び感染性疾患の治療薬として有用なアセチル C o A カルボキシラーゼ阻害剤である。さらにはまた、除草剤としても有用である。

【背景技術】

【0002】

アセチル C o A カルボキシラーゼ（本明細書において以下、ACCと省略される場合もある）は、アセチル C o A をカルボキシル化して、マロニル C o A を生成する酵素であり、哺乳類は、その身体中に ACC 1 及び ACC 2 の 2 種のアイソザイムを有する。ACC によって生成したマロニル C o A は、長鎖脂肪酸又は中性脂肪の出発物質であり得、さらに、脂肪酸の酸化分解に関与するカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ - 1 (CPT - 1) を負に制御し得る。上記のアイソザイムのうち、ACC 1 は、細胞質中に存在し、長鎖脂肪酸の生合成における律速酵素と考えられており、一方で、ACC 2 は、ミトコンドリア上に主に存在し、主として、脂肪酸の酸化に関与するといわれている。したがって、ACC 1 及び / 又は ACC 2 を阻害できる化合物は、脂肪酸の合成を阻害するだけでなく、蓄積された脂肪を低減すると予測される。実際、正常マウスに比べて、ACC 2 ノックアウトマウスは太ることが難しいことがわかっている（Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100(18), 10207 ~ 10212 頁、2003 年参照のこと）。

30

【0003】

過度の蓄積された脂肪は、例えば、インスリン抵抗性、糖尿病、高血圧症、高脂血症、及び肥満症を引き起こし得、組み合わされる複数のそれらの因子は、動脈硬化症の極めて高いリスクにつながることがわかっており、この症状は、メタボリックシンドロームと呼ばれる。さらに、高トリグリセリド血症又は肥満症は、例えば、膵炎、肝機能障害、乳癌、子宮癌、卵巣癌、結腸癌、及び前立腺癌などの癌、月経異常、関節炎、痛風、胆囊炎、胃食道逆流症、ピックウィック症候群、睡眠時無呼吸症候群の高リスクにつながることがわかっている。糖尿病は、例えば、狭心症、心不全、卒中、跛行、網膜症、視力低下、腎不全、神経障害、皮膚潰瘍、感染性疾患を引き起こすことが多いことがよく知られている（The Merck Manual of Medical Information

40

50

、 second home edition、Merck & Co, 2003 参照のこと）。したがって、ACC 阻害剤は、このような障害の治療及び／又は予防にとって有用である。

【0004】

ACC は、植物、寄生生物、細菌、及び真菌中にも存在し、細胞の成長に関与していることが知られている。例えば、ジクロホップによって代表されるアリールオキシフェノキシプロピオン酸型除草剤、及びセトキシジムによって代表されるシクロヘキサンジオン型除草剤は、植物において ACC を阻害することによってその活性を発揮し (Biological Society of Transaction, 22(3), 616 頁 (1994 年) 参照のこと)、アリールオキシフェノキシプロピオン酸はまた、寄生生物に対して成長阻害効果を示す (Journal of Biological Chemistry, 277(26), 23208 ~ 23215 頁 (2002 年))。さらに、ACC 阻害剤として知られているソラフェン及びモイラミド (moiramide) B は、抗菌効果及び抗真菌効果を示す (Current Genetics, 25(2), 95 ~ 100 頁 (1994 年) ; Journal of Biological Chemistry, 279(25), 26066 ~ 26073 頁 (2004 年) 参照のこと)。

【0005】

腫瘍細胞は、一般に、脂肪酸の合成の増大を示し、いくつかの脂肪酸合成阻害剤は、細胞成長阻害効果を示すと報告されている。

【0006】

上記の情報に基づいて、ACC 阻害剤は、高脂血症、脂肪肝、脂質異常症、肝機能障害、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、動脈硬化症、高血圧症、狭心症、心不全、心筋梗塞、卒中、跛行、網膜症、視力低下、腎不全、電解質代謝障害、神経障害、皮膚潰瘍、過食症、膵炎、月経異常、関節炎、痛風、胆囊炎、胃食道逆流症、ピックウィック症候群、睡眠時無呼吸症候群、感染性疾患、腫瘍などの障害の治療及び／又は予防にとって、また除草剤として有用であると予測される。

【0007】

現在までに、例えば、WO 2003 / 094912、WO 2003 / 072197、WO 2003 / 059886、又は WO 2003 / 059871 のパンフレットに記載されるものが、ACC を阻害できる化合物として知られているが、これらの参考文献に記載される化合物は、その構造の点で本発明の化合物とは全く異なっている。

【0008】

他方、本発明の化合物のものと同じスピロクロマノン骨格を有する種々の化合物が、WO 95 / 30642、EP 431973A、WO 2004 / 092179、又は WO 2008 / 065508 に開示されている。しかし、これらの参考文献は、本発明の化合物を開示することなく、示唆することもない。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、強力な ACC 阻害効果を有する、以下の一般式 (I) :

【0010】

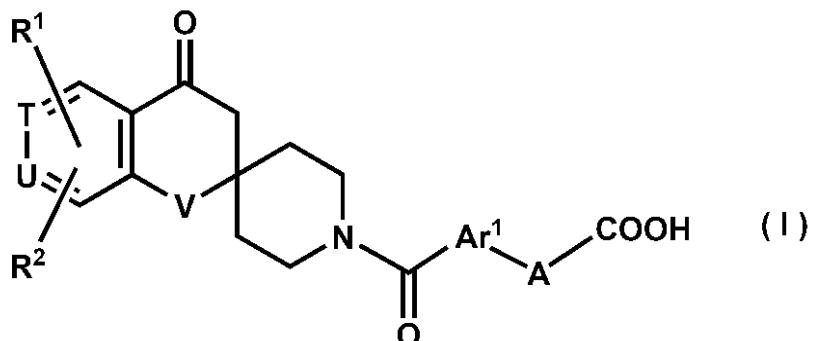
10

20

30

40

【化1】



【0011】

[式中、Aは、炭素環若しくは複素環から形成される連結基、又は酸素原子、硫黄原子、若しくはイミノ基によって中断されていてもよいC1-C6炭化水素鎖から形成される連結基を表し、ここで、前記連結基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシリ基、C1-C6アルキル基、ハロ-C1-C6アルキル基、ヒドロキシ-C1-C6アルキル基、シクロ-C3-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基、C1-C6アルコキシリ基、ハロ-C1-C6アルコキシリ基、C1-C6アルキルチオ基、C2-C7アルカノイルアミノ基、C1-C6アルキルカルバモイル基、シクロ-C3-C6アルキルカルバモイル基、(C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル)カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルキルスルホニルアミノ基、及びテトラゾリル基からなる群から選択される置換基(单数又は複数)を有していてもよく；

【0012】

A_r¹は、R³から選択される置換基(单数又は複数)を有していてもよい芳香環から形成される基を表し；

【0013】

R¹及びR²は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C2-C6アルケニル基、C1-C6アルコキシリ基、ハロ-C1-C6アルコキシリ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシリ基、C2-C7アルカノイル基、ハロ-C2-C7アルカノイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、ハロ-C2-C7アルコキシカルボニル基、シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル-C1-C6アルコキシリ基、カルボキシ-C2-C6アルケニル基、又は-Q¹-N(R^a)-Q²-R^bの基；

ハロゲン原子、ヒドロキシリ基、アジド基、C1-C6アルコキシリ基、ハロ-C1-C6アルコキシリ基、C1-C6アルキルチオ基、C2-C7アルカノイルオキシリ基、カルボキシリ基、カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、及びC1-C6アルキルスルホニル基からなる群から選択される置換基(单数又は複数)を有していてもよいC1-C6アルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシリ基、オキソ基、チオキソ基、C1-C6アルキル基、ハロ-C1-C6アルキル基、ヒドロキシ-C1-C6アルキル基、C2-C7アルカノイルオキシリ-C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシリ基、ハロ-C1-C6アルコキシリ基、ホルミル基、カルボキシリ基、C2-C7アルカノイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、及び-CO-N(R^c)-R^dの基からなる群から選択される置換基(单数又は複数)を有していてもよい、アリール又は複素環基；又は前記アリール若しくは複素環基を有する、C1-C6アルキル基若しくはC2-C6アルケニル基を表し；

【0014】

R³は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシリ基、カルボキシリ基、C2-C6アルケニル基、シクロ-C3-C6アルキル基、又は-N(R^e)-R^fの基；ハロ

20

30

40

50

ゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい、フェノキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルチオ基、又はシクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルキルチオ基（ここで、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルコキシ基、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキルチオ基、又は前記シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルキルチオ基中のシクロ - C 3 - C 6 アルキル基は、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基で中断されていてもよい）；ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、及び C 1 - C 6 アルコキシ基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基；又はハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、及び C 1 - C 6 アルキルチオ基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよい、フェニル基、1, 2, 4 - トリアゾリル基、若しくはテトラゾリル基を表し；

【0015】

Q¹ 及び Q² は、各々独立して、単結合、又は - CO - 、 - SO₂ - 、若しくは - C (R^g) (R^h) - の基を表し；

【0016】

R^a 及び R^b は、各々独立して、水素原子、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、アラルキルオキシ基、カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、又は - N (Rⁱ) R^j の基；

ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルコキシ基、カルバモイル基、及び C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基；又はハロゲン原子、C 1 - C 6 アルコキシ基、カルバモイル基、及び C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基で置換されていてもよい芳香族複素環基を表し；

【0017】

R^c、R^d、R^g、R^h、Rⁱ、及び R^j は、各々独立して、水素原子、C 1 - C 6 アルキル基、又はハロ - C 1 - C 6 アルキル基を表し；

【0018】

R^e 及び R^f は、各々独立して、水素原子、C 1 - C 6 アルキル基、又はハロ - C 1 - C 6 アルキル基を表し、あるいは、R^e 及び R^f は、一緒になって、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されていてもよい C 2 - C 5 アルキレン基を形成してもよく；

【0019】

T 及び U は、各々独立して、窒素原子又はメチン基を表し；

【0020】

V は、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基を表す] の化合物、及びその薬学的に許容される塩若しくはエステルを提供する。

【0021】

本発明の化合物 (I) は、ACC 阻害効果を有し、種々の ACC 関連疾患、例えば、高血圧症、狭心症、心不全、心筋梗塞、卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質代謝障害、動脈硬化症などの血管疾患；過食症、糖尿病性神経障害などの神経系疾患；メタボリックシンдром、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、非アルコール性脂肪肝、ホルモン分泌不全、痛風、及び脂肪肝などの代謝疾患；月経異常、性機能障害などの生殖器

10

20

30

40

50

疾患；肝機能障害、膵炎、胆囊炎、胃食道逆流症などの消化系疾患；肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、睡眠時無呼吸症候群などの呼吸器疾患；細菌、真菌、又は寄生生物によって引き起こされる感染性疾患；悪性腫瘍；並びに関節炎及び皮膚潰瘍などの炎症性疾患の治療薬として有用である。化合物はまた、除草剤として有用である。

【0022】

特に、本発明の化合物（I）は、例えば、メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、肥満症、糖尿病、過食症、悪性腫瘍、及び感染性疾患の治療薬として有用である。

【0023】

さらに、連結基Aを介した末端カルボキシル基を特徴とする化合物（I）は、特定の代謝酵素に対する親和性を低下させるといった改善された特性を有し、したがって、本発明は、種々のACC関連疾患のための安全で、有効な化合物を提供する。10

【0024】

本発明は、式（I）の化合物、及びその薬学的に許容される塩及びエステルに、並びにその製造及び使用に関する。

【0025】

本明細書に使用される用語の意味を、以下に記載し、本発明を、本明細書において以下に、より詳細に記載する。

【0026】

「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子を含む。

【0027】

「C1-C6アルキル基」とは、1~6個の炭素原子を有する、直鎖又は分岐鎖のアルキル基を意味し、それは、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、及びイソヘキシル基を包含する。20

【0028】

「ハロ-C1-C6アルキル基」とは、同一種類又は異なる種類の上記のハロゲン原子（単数又は複数）で置換されており、1個又は2個又はそれ以上の、ただし好ましくは、1~3個の限定されない置換可能な位置を有する、上記のC1-C6アルキル基を意味し、それは、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、1,2-ジクロロエチル基、ブロモメチル基、及びヨードメチル基を包含する。30

【0029】

「ヒドロキシ-C1-C6アルキル基」とは、ヒドロキシル基（単数又は複数）で置換されており、1個又は2個又はそれ以上の、ただし好ましくは、1個又は2個の限定されない置換可能な位置を有する、上記のC1-C6アルキル基を意味し、それは、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基、及び3-ヒドロキシプロピル基を包含する。

【0030】

「シクロ-C3-C6アルキル基」とは、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味し、それは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、及びシクロヘキシル基を包含する。40

【0031】

「C2-C6アルケニル基」とは、2~6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルケニル基を意味し、それは、例えば、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、及び4-ペンテニル基を包含する。

【0032】

「C1-C6アルコキシ基」とは、1~6個の炭素原子を有する、直鎖又は分岐鎖のア50

ルコキシ基を意味し、それは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソブロポキシ基、ブトキシ基、*s* - ブトキシ基、イソブトキシ基、*t* - ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシリオキシ基、及びイソヘキシリオキシ基を包含する。

【0033】

「ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基」とは、同一種類又は異なる種類の上記のハロゲン原子(单数又は複数)で置換されており、1個又は2個又はそれ以上の、ただし好ましくは、1~3個の限定されない置換可能な位置を有する、上記のC 1 - C 6 アルコキシ基を意味し、それは、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、2 - フルオロエトキシ基、1, 2 - ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ基、クロロメトキシ基、2 - クロロエトキシ基、1, 2 - ジクロロエトキシ基、プロモメトキシ基、及びヨードメトキシ基を包含する。

【0034】

「C 1 - C 6 アルキルチオ基」とは、1~6個の炭素原子を有する、直鎖又は分岐鎖のアルキルチオ基を意味し、それは、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、*s* - ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*t* - ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシリルチオ基、及びイソヘキシリルチオ基を包含する。

【0035】

「C 2 - C 7 アルカノイル基」とは、上記のC 1 - C 6 アルキル基を有するアルカノイル基、すなわち、2~7個の炭素原子を有するアルカノイル基を意味し、それは、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、及びピバロイル基を包含する。

【0036】

「ハロ - C 2 - C 7 アルカノイル基」とは、同一種類又は異なる種類の上記のハロゲン原子(单数又は複数)で置換されており、1個又は2個又はそれ以上の、ただし好ましくは、1~3個の限定されない置換可能な位置を有する、上記のC 2 - C 7 アルカノイル基を意味し、それは、例えば、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、フルオロアセチル基、ジフルオロアセチル基、3 - クロロプロピオニル基、及び3 - フルオロプロピオニル基を包含する。

【0037】

「C 2 - C 7 アルカノイルアミノ基」とは、上記のC 2 - C 7 アルカノイル基で一置換又は二置換されている、好ましくは、上記のC 2 - C 7 アルカノイル基で一置換されている、アミノ基を意味し、それは、例えば、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基を包含する。

【0038】

「C 1 - C 6 アルキルカルバモイル基」とは、上記のC 1 - C 6 アルキル基で一置換又は二置換されているカルバモイル基を意味し、それは、例えば、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチル(メチル)カルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基を包含する。

【0039】

「シクロ - C 3 - C 6 アルキルカルバモイル基」とは、上記のシクロ - C 3 - C 6 アルキル基で一置換又は二置換されている、好ましくは、上記のシクロ - C 3 - C 6 アルキル基で一置換されている、カルバモイル基を意味し、それは、例えば、シクロプロピルカルバモイル基、シクロブチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、シクロヘキシリルカルバモイル基を包含する。

【0040】

「C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル基」とは、同一種類又は異なる種類の上

10

20

30

40

50

記の C 1 - C 6 アルコキシ基（単数又は複数）で置換されており、1 個又は 2 個又はそれ以上の、ただし好ましくは、1 個又は 2 個の限定されない置換可能な位置を有する、上記の C 1 - C 6 アルキル基を意味し、それは、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、2 - メトキシエチル基、2 - エトキシエチル基、1 - メトキシ - 1 - メチルエチル基、1 , 2 - ジメトキシエチル基、3 - メトキシプロピル基を包含する。

【0041】

「(C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル)カルバモイル基」とは、上記の C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル基で一置換又は二置換されている、好ましくは、上記の C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル基で一置換されている、カルバモイル基を意味し、それは、例えば、(メトキシメチル)カルバモイル基、(エトキシメチル)カルバモイル基、(2 - メトキシエチル)カルバモイル基、(2 - エトキシエチル)カルバモイル基、(1 - メトキシ - 1 - メチルエチル)カルバモイル基、(1 , 2 - ジメトキシエチル)カルバモイル基、(3 - メトキシプロピル)カルバモイル基を包含する。
10

【0042】

「C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基」とは、上記の C 1 - C 6 アルコキシ基を有するアルコキシカルボニル基、すなわち、2 ~ 7 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基を意味し、それは、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、t - ブトキシカルボニル基、及びペンチルオキシカルボニル基を包含する。
20

【0043】

「ハロ - C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基」とは、上記のハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基を有するハロアルコキシカルボニル基を意味し、それは、例えば、2 , 2 - ジフルオロエトキシカルボニル基を包含する。

【0044】

「カルバモイル - C 1 - C 6 アルコキシ基」とは、その置換可能な位置で、1 個又は 2 個又はそれ以上の、好ましくは、1 個のカルバモイル基で置換された上記の C 1 - C 6 アルコキシ基を意味し、それは、例えば、カルバモイルメトキシ基、1 - カルバモイルエトキシ基、2 - カルバモイルエトキシ基、2 - カルバモイルプロポキシ基、及び 3 - カルバモイルプロポキシ基を包含する。
30

【0045】

「カルボキシ - C 2 - C 6 アルケニル基」とは、その置換可能な位置で、1 個又は 2 個又はそれ以上の、好ましくは、1 個のカルボキシル基で置換された上記の C 2 - C 6 アルケニル基を意味し、それは、例えば、1 - カルボキシビニル基、2 - カルボキシビニル基、2 - カルボキシ - 1 - プロペニル基、3 - カルボキシ - 1 - プロペニル基、3 - カルボキシ - 2 - プロペニル基、4 - カルボキシ - 3 - プテニル基、及び 4 - カルボキシ - 2 - プテニル基を包含する。
30

【0046】

「C 2 - C 7 アルカノイルオキシ基」とは、上記の C 2 - C 7 アルカノイル基を有するアルカノイルオキシ基を意味し、それは、例えば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、及びピバロイルオキシ基を包含する。
40

【0047】

「C 1 - C 6 アルキルスルホニル基」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を有する、直鎖又は分岐鎖のアルキルスルホニル基を意味し、それは、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、s - ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、t - ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、及びイソヘキシルスルホニル基を包含する。

【0048】

「C 1 - C 6 アルキルスルホニアミノ基」とは、上記の C 1 - C 6 アルキルスルホニ
50

ル基で一置換又は二置換されている、好ましくは、上記の C 1 - C 6 アルキルスルホニル基で一置換されている、アミノ基を意味し、それは、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、s - ブチルスルホニルアミノ基、イソブチルスルホニルアミノ基、t - ブチルスルホニルアミノ基、ペンチルスルホニルアミノ基、イソペンチルスルホニルアミノ基、ヘキシルスルホニルアミノ基、イソヘキシルスルホニルアミノ基を包含する。

【 0 0 4 9 】

「C 2 - C 7 アルカノイルオキシ - C 1 - C 6 アルキル基」とは、その置換可能な位置で、1 個又は 2 個又はそれ以上の、好ましくは、1 個の C 2 - C 7 アルカノイルオキシ基で置換された、上記の C 1 - C 6 アルキル基を意味し、それは、例えば、アセチルオキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、イソブチリルオキシメチル基、バレリルオキシメチル基、イソバレリルオキシメチル基、及びピバロイルオキシメチル基を包含する。

【 0 0 5 0 】

「炭素環」とは、芳香環であっても、非芳香環であってもよい、3員ないし 10 員の飽和又は不飽和单環式又は二環式炭素環を意味し、それは、例えば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロ pentan 環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロプロペん環、シクロブテン環、シクロ penten 環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、ベンゼン環、及びナフタレン環を包含する。

【 0 0 5 1 】

「複素環」とは、酸素、窒素、及び硫黄原子からなる群から選択される、1 個又は 2 個又はそれ以上の、ただし好ましくは、1 ~ 3 個の、同一又は異なるヘテロ原子を有する 3 員ないし 7 員の飽和又は不飽和单環式複素環を意味するか、あるいは、前記单環式複素環と、3 員ないし 7 員の炭素環の縮合によって形成されている縮合環式複素環、又は芳香環であっても、非芳香環であってもよい、同一又は異なる单環式複素環の縮合によって形成されている縮合環式複素環を意味し、それは、例えば、ピロリン環、フラン環、チオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、オキサジアゾール環、1 , 2 , 3 - チアジアゾール環、1 , 2 , 4 - チアジアゾール環、1 , 3 , 4 - チアジアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、1 , 2 , 4 - トリアジン環、1 , 3 , 5 - トリアジン環、及びインドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンズイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンズイソチアゾール環、インダゾール環、プリン環、キノリン環、イソキノリン環、フタラジン環、1 , 5 - ナフチリジン環、1 , 6 - ナフチリジン環、1 , 7 - ナフチリジン環、1 , 8 - ナフチリジン環、2 , 6 - ナフチリジン環、2 , 7 - ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、ブテリジン環、1 H - インダゾール環、2 H - インダゾール環、1 H - フロ [2 , 3 - c] ピラゾール環、1 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラゾール環、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン環、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン環、1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン環、ピリド [3 , 2 - b] ピリジン環、ピロリジン環、ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール環、ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール環、ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール環、ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール環、ジヒドロ - 1 , 2 , 3 , 5 - オキサチアジアゾール環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、及びチオモルホリン環を包含する。

【 0 0 5 2 】

「芳香環」とは、芳香族炭素環及び芳香族複素環を意味し、それは、例えば、上記の炭素環及び複素環中に列挙される芳香環を包含する。

【 0 0 5 3 】

「C 1 - C 6 炭化水素鎖」とは、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の飽和又は不飽和脂肪族炭化水素鎖を意味し、それは、例えば、メタン鎖、エタン鎖、プロパン鎖、

10

20

30

40

50

ブタン鎖、ペンタン鎖、及びヘキサン鎖などのC1-C6アルカン鎖、エテン鎖、プロペン鎖、ブテン鎖、ペンテン鎖、及びヘキセン鎖などのC2-C6アルケン鎖、並びにエチニ鎖、プロピニ鎖、ブチニ鎖、ペンチニ鎖、及びヘキシニ鎖などのC2-C6アルキン鎖を包含する。

【0054】

「酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されていてもよいC1-C6炭化水素鎖」とは、それによって中断され得るその炭化水素鎖の任意の位置で、1個又は2個又はそれ以上の、ただし好ましくは、1個の酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されているか、中断されていない、上記の炭化水素鎖を意味し、これは、例えば、メタン鎖、エタン鎖、プロパン鎖、ブタン鎖、ペンタン鎖、ヘキサン鎖、エテン鎖、プロペニ鎖、ブテン鎖、ペンテン鎖、ヘキセン鎖、エチニ鎖、プロピニ鎖、ブチニ鎖、ペンチニ鎖、ヘキシニ鎖、1-オキサエタン鎖、1-オキサプロパン鎖、2-オキサプロパン鎖、1-チアエタン鎖、1-チアプロパン鎖、2-チアプロパン鎖、1-アザエタン鎖、1-アザプロパン鎖、及び2-アザプロパン鎖を包含する。

10

【0055】

「アリール基」は、例えば、フェニル基、ナフチル基を包含する。

【0056】

「アラルキル基」とは、その任意の置換可能な位置で、1個又は2個又はそれ以上の、好ましくは、1個のアリール基で置換されている、上記のC1-C6アルキル基を意味し、それは、例えば、ベンジル基、1-フェニルエチル基、フェネチル基、1-ナフチルメチル基、及び2-ナフチルメチル基を包含する。

20

【0057】

「アラルキルオキシ基」とは、上記のアラルキル基を有するアラルキルオキシ基を意味し、それは、例えば、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、フェネチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、及び2-ナフチルメチルオキシ基を包含する。

【0058】

「アラルキルオキシカルボニル基」とは、上記のアラルキルオキシ基を有するアラルキルオキシカルボニル基を意味し、それは、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、1-フェニルエチルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、1-ナフチルメチルオキシカルボニル基、及び2-ナフチルメチルオキシカルボニル基を包含する。

30

【0059】

「芳香族複素環基」とは、酸素、窒素、及び硫黄原子からなる群から選択される、1個又は2個又はそれ以上の、ただし好ましくは、1~3個の、同一又は異なるヘテロ原子を有する、5員又は6員の単環式芳香族複素環基を意味するか、あるいは、前記単環式芳香族複素環基と、上記のアリール基の縮合によって形成されている縮合環式芳香族複素環基、又は同一又は異なる前記単環式芳香族複素環基の縮合によって形成されている縮合環式芳香族複素環基を意味し、それは、例えば、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1,2,4-トリアジニル基、1,3,5-トリアジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、インダゾリル基、ブリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、1,5-ナフチリジニル基、1,6-ナフチリジニル基、1,7-ナフチリジニル基、1,8-ナフチリジニル基、2,6-ナフチリジニル基、2,7-ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、及びブテリジニル基を包含する。

40

【0060】

「複素環基」とは、酸素、窒素、及び硫黄原子からなる群から選択される、1個又は2

50

個又はそれ以上の、ただし好ましくは、1～3個の、同一又は異なるヘテロ原子を有する3員ないし7員の単環式複素環基を意味するか、あるいは、前記単環式複素環基と、3員ないし7員の炭素環基の縮合によって形成されている縮合環式複素環基、又は同一又は異なる前記単環式複素環基の縮合によって形成されている縮合環式複素環基を意味し、それは、上記の芳香族複素環基を包含する。その例として、上記の芳香族複素環基について上記に列挙されるものその他に、ピロリジニル基、ジヒドロ-1,2,4-トリアゾリル基、ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾリル基、ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾリル基、ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾリル基、ジヒドロ-1,2,3,5-オキサチアジアゾリル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、及びチオモルホリニル基がある。

10

【0061】

「シクロ-C3-C6アルキルオキシ基」とは、上記のシクロ-C3-C6アルキル基を有するシクロアルキルオキシ基を意味し、それは、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、及びシクロヘキシルオキシ基を包含する。

【0062】

「シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基」とは、上記のシクロ-C3-C6アルキルオキシ基を有するシクロアルキルオキシカルボニル基を意味し、それは、例えば、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基を包含する。

【0063】

「シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基」とは、その任意の置換可能な位置で、1個又は2個又はそれ以上の、好ましくは、1個のシクロ-C3-C6アルキル基で置換されている、上記のC1-C6アルコキシ基を意味し、それは、例えば、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロブロピルエトキシ基、シクロブチルエトキシ基、及びシクロプロピルプロポキシ基を包含する。

20

【0064】

「シクロ-C3-C6アルキルチオ基」とは、上記のシクロ-C3-C6アルキル基を有するシクロアルキルチオ基を意味し、それは、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、及びシクロヘキシルチオ基を包含する。

【0065】

「シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルキルチオ基」とは、その任意の置換可能な位置で、1個又は2個又はそれ以上の、好ましくは、1個のシクロ-C3-C6アルキル基で置換されている、上記のC1-C6アルキルチオ基を意味し、それは、例えば、シクロプロピルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、シクロブロピルエチルチオ基、シクロブチルエチルチオ基、及びシクロプロピルプロピルチオ基を包含する。

30

【0066】

「酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されてもよいシクロ-C3-C6アルキル基」とは、シクロ-C3-C6アルキル基が、上記のシクロ-C3-C6アルキル基であることを意味するか、あるいは、シクロ-C3-C6アルキル基を構成する炭素原子（单数又は複数）が、1個又は2個又はそれ以上の、好ましくは、1個の酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基で置換され、その結果、シクロ-C3-C6アルキル基がそれによって中断されていることを意味する。この基は、例えば、上記のシクロ-C3-C6アルキル基として上記で列挙されるものを含むが、これらの他に、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロ-2H-ピラニル基、チイラニル基、チエタニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロ-2H-チオピラニル基、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、及びピペリジル基を包含する。

40

【0067】

「C1-C6アルキレン基」とは、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を意味し、それは、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラ

50

メチレン基、ペントメチレン基、及びヘキサメチレン基を包含する。

【0068】

「酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されてもよいC₂ - C₅アルキレン基」とは、それによって中断され得るそのアルキレン鎖の任意の位置で、1個又は2個又はそれ以上の、ただし好ましくは、1個の酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されているか、中断されていない、2~5個の炭素原子を有するアルキレン基を意味し、これは、例えば、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペントメチレン基、2-オキサテトラメチレン基、2-オキサペントメチレン基、3-オキサペントメチレン基、2-チアテトラメチレン基、2-チアペントメチレン基、3-チアペントメチレン基、2-アザテトラメチレン基、2-アザペントメチレン基、及び3-アザペントメチレン基を包含する。10

【0069】

式(I)の化合物の「薬学的に許容される塩」とは、例えば、存在する場合には、化合物のカルボキシル基、ヒドロキシル基、又は酸性複素環基に付加された塩基を有する、連結基「A」に末端カルボキシル基を有する化合物並びに/又はその他のカルボキシル基、ヒドロキシル基、及び/若しくはテトラゾリル基などの酸性複素環基を有する化合物の塩基付加塩；並びに化合物のアミノ基又は塩基性複素環基に付加された酸を有する、アミノ基又は塩基性複素環基を有する化合物の酸付加塩をはじめとする、薬学的に許容される一般的な塩を意味する。

【0070】

塩基付加塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；及びトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩を包含する。20

【0071】

酸付加塩は、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩などの無機酸塩；マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を包含する。30

【0072】

式(I)の化合物の「薬学的に許容されるエステル」とは、存在する場合には、連結基「A」上の末端カルボキシル基のカルボキシル基で、及び/又は、化合物のその他のカルボキシル基でエステル化されている、連結基「A」上に末端カルボキシル基並びに/又はその他のカルボキシル基を有し、薬学的に許容される一般的なエステルである化合物を意味し、これは、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、シクロブロピル基、シクロブチル基、又はシクロペンチル基などのC₁-C₆アルキル基を含むエステル；ベンジル基又はフェネチル基などのアラルキル基を含むエステル；アリル基又は2-ブテニル基などのC₂-C₆アルケニル基を含むエステル；メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、又は2-エトキシエチル基などのC₁-C₆アルコキシ-C₁-C₆アルキル基を含むエステル；アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、又は1-ピバロイルオキシエチル基などのC₂-C₇アルカノイルオキシ-C₁-C₆アルキル基を含むエステル；メトキシカルボニルメチル基又はイソプロポキシカルボニルメチル基などのC₂-C₇アルコキシカルボニル-C₁-C₆アルキル基を含むエステル；カルボキシメチル基などのカルボキシ-C₁-C₆アルキル基を含むエステル；1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基又は1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基などのC₂-C₇アルコキシカルボニルオキシ-C₁-C₆アルキル基を含むエステル；カルバモイルオキシメチル基などのカルバモイルオキシ-C₁-C₆アルキル基を含むエステル；フタリジル基を含むエステル；並びに(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオ40

キソール - 4 - イル) メチル基などの (5 - 置換 - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチル基を含むエステルを包含する。

【 0 0 7 3 】

「治療薬」とは、種々の疾患の治療及び / 又は予防のために使用される医薬を意味する。

【 0 0 7 4 】

本発明の式 (I) の化合物のより具体的な開示のために、式 (I) 中に使用される記号を、好ましい実施例に関して、本明細書において以下、詳細に説明する。

【 0 0 7 5 】

「A」とは、炭素環又は複素環から形成される連結基、又は酸素原子、硫黄原子、若しくはイミノ基によって中断されてもよい、C 1 - C 6 炭化水素鎖から形成される連結基を表し、前記連結基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、C 2 - C 7 アルカノイルアミノ基、C 1 - C 6 アルキルカルバモイル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルカルバモイル基、(C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル) カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニルアミノ基、及びテトラゾリル基からなる群から選択される置換基 (単数又は複数) を有していてもよい。

10

【 0 0 7 6 】

「炭素環又は複素環から形成される連結基、又はC 1 - C 6 炭化水素鎖から形成される連結基」とは、炭素環又は複素環から水素原子を除去することによって形成される連結基、又は酸素原子、硫黄原子、若しくはイミノ基によって中断されてもよいC 1 - C 6 炭化水素鎖を意味する。

【 0 0 7 7 】

連結基とは、隣接するカルボキシル基及び A r⁻¹ と必然的に結合する少なくとも 2 個の基を意味し、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、C 2 - C 7 アルカノイルアミノ基、C 1 - C 6 アルキルカルバモイル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルカルバモイル基、(C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル) カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニルアミノ基、及びテトラゾリル基からなる群から選択される 1 個又は 2 個又はそれ以上の置換基を有していてもよく、前記置換基と結合する 3 値又は 4 値又はそれ以上の多価基であり得る。それらの置換基 (単数又は複数) 、A r⁻¹ 、及びカルボキシル基は、独立して、連結基 A 上の任意の結合可能な位置と結合され得る。

30

【 0 0 7 8 】

連結基の炭素環又は複素環自体は、例えば、好ましくは、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ピラゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、1 , 2 , 4 - トリアゾール環、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール環、1 , 3 , 4 - オキサジアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、インドール環、ベンゾ [b] チオフェン環、ペリジン環、ペラジン環、モルホリン環、又はチオモルホリン環、より好ましくは、ベンゼン環、ピリジン環、又はペリジン環である。

40

【 0 0 7 9 】

連結基の酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基自体によって中断されてもよいC 1 - C 6 炭化水素鎖は、例えば、好ましくは、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基で中断されてもよい、C 1 - C 6 アルカン鎖、C 2 - C 6 アルケン鎖、及び C 2 - C 6 アルキン鎖であり、より具体的には、メタン鎖、エタン鎖、又は 1 - オキサエタン鎖である。

50

【0080】

置換基のハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子であることが好ましい。

【0081】

置換基のC1 - C6アルキル基は、例えば、メチル基、エチル基であることが好ましい。

【0082】

置換基のハロ - C1 - C6アルキル基は、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基であることが好ましい。

【0083】

置換基のヒドロキシ - C1 - C6アルキル基は、例えば、ヒドロキシメチル基、1 - ヒドロキシエチル基、2 - ヒドロキシエチル基であることが好ましい。 10

【0084】

置換基のシクロ - C3 - C6アルキル基は、例えば、シクロプロピル基であることが好ましい。

【0085】

置換基のC2 - C6アルケニル基は、例えば、2 - プロペニル基、イソプロペニル基であることが好ましい。

【0086】

置換基のC1 - C6アルコキシ基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基であることが好ましい。 20

【0087】

置換基のハロ - C1 - C6アルコキシ基は、例えば、ジフルオロメトキシ基であることが好ましい。

【0088】

置換基のC1 - C6アルキルチオ基は、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基であることが好ましい。

【0089】

置換基のC2 - C7アルカノイルアミノ基は、例えば、アセチルアミノ基であることが好ましい。

【0090】

置換基のC1 - C6アルキルカルバモイル基は、例えば、メチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基であることが好ましい。 30

【0091】

置換基のシクロ - C3 - C6アルキルカルバモイル基は、例えば、シクロプロピルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基であることが好ましい。

【0092】

置換基の(C1 - C6アルコキシ - C1 - C6アルキル)カルバモイル基は、例えば、(メトキシメチル)カルバモイル基であることが好ましい。

【0093】

置換基のC2 - C7アルコキカルボニル基は、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基であることが好ましい。 40

【0094】

置換基のC1 - C6アルキルスルホニル基は、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基であることが好ましい。

【0095】

置換基のC1 - C6アルキルスルホニアミノ基は、例えば、メチルスルホニアミノ基、エチルスルホニアミノ基であることが好ましい。

【0096】

一実施態様では、置換基(单数又は複数)は、ハロゲン原子、シアノ基、C1 - C6アルキル基、C1 - C6アルコキシ基、C2 - C7アルカノイルアミノ基、(C1 - C6ア 50

ルコキシ - C 1 - C 6 アルキル)カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニルアミノ基、及びテトラゾリル基からなる群から選択される。

【0097】

別の実施態様では、連結基 A は、カルボキシリル基及び Ar¹ 以外の基と結合しない。

【0098】

連結基は、上記の置換基(单数又は複数)で置換されていてもよい、炭素環又は複素環から形成されることが好ましい。

【0099】

式: - A - COOH の基の例として、例えば、好ましくは、2 - カルボキシフェニル、3 - カルボキシフェニル、4 - カルボキシフェニル、5 - カルボキシ - 3 - ピリジル、4 - カルボキシ - 1 - ピペリジル、カルボキシメチル、又はカルボキシメトキシがあり、より好ましくは、3 - カルボキシフェニル、4 - カルボキシフェニル、又は 5 - カルボキシ - 3 - ピリジルがある。 10

【0100】

Ar¹ は、R³ から選択される置換基(单数又は複数)を有していてもよい芳香環から形成される基を表す。

【0101】

「芳香環から形成される基」とは、芳香環の環構成原子から水素原子を除去することによって形成される原子基を意味する。該基は、隣接するカルボニル基及び連結基 A と必然的に結合する少なくとも 2 倍の基を意味し、R³ から選択される 1 個又は 2 個又はそれ以上の置換基を有していてもよく、前記置換基と結合する 3 倍又は 4 倍又はそれ以上の多価基であり得る。隣接するカルボニル基、連結基 A、及び R³ から選択される 1 個又は 2 個又はそれ以上の置換基は、独立して、Ar¹ 上の任意の結合可能な位置と結合され得る。 20

【0102】

Ar¹ の芳香環自体は、例えば、好ましくは、ベンゼン環、ピラゾール環、イソオキサゾール環、ピリジン環、インドール環、1H - インダゾール環、2H - インダゾール環、1H - フロ [2 , 3 - c] ピラゾール環、1H - チエノ [2 , 3 - c] ピラゾール環、ベンゾ [b] フラン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1 , 2 - ベンズイソオキサゾール環、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン環、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン環、1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン環、キノリン環、イソキノリン環、フタラジン環、1 , 5 - ナフチリジン環、1 , 6 - ナフチリジン環、1 , 7 - ナフチリジン環、1 , 8 - ナフチリジン環、2 , 6 - ナフチリジン環、2 , 7 - ナフチリジン環、キノキシリソウ環、キナゾリン環またシンノリン環であり、より好ましくは、ベンゼン環、インドール環、1H - インダゾール環、又はキノリン環である。 30

【0103】

A 及び Ar¹ の好ましい実施態様は、A は、上記の置換基(单数又は複数)で置換されていてもよい、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ピラゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、1 , 2 , 4 - トリアゾール環、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール環、1 , 3 , 4 - オキサジアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、インドール環、ベンゾ [b] チオフェン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、及びチオモルホリン環からなる群から選択される炭素環又は複素環から形成される連結基であり、Ar¹ は、R³ から選択される置換基(单数又は複数)を有していてもよい、ベンゼン環、ピラゾール環、イソオキサゾール環、ピリジン環、インドール環、1H - インダゾール環、2H - インダゾール環、1H - フロ [2 , 3 - c] ピラゾール環、1H - チエノ [2 , 3 - c] ピラゾール環、ベンゾ [b] フラン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1 , 2 - ベンズイソオキサゾール環、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン環、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン環、1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン環、キノリン環、イソキノリン環、フタラジン環、1 , 5 - ナフチリジン環、1 , 6 - ナフチリジン環、1 , 7 - ナフチリジン環、1 , 8 - ナフチリジン環、 40

50

50

50

50

50

2, 6 - ナフチリジン環、2, 7 - ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、及びシンノリン環からなる群から選択される芳香環から形成される基であり；Aは、上記の置換基（単数又は複数）で置換されていてもよい、ベンゼン環、ピリジン環、及びピペリジン環からなる群から選択される炭素環又は複素環から形成される連結基であり、A_{r¹}は、R³から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよい、ベンゼン環、インドール環、1H - インダゾール環、及びキノリン環からなる群から選択される芳香環から形成される基である。

【0104】

R³は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C2 - C6アルケニル基、シクロ-C3 - C6アルキル基、又は-N(R^e)R^fの基；ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい、フェノキシ基、C1 - C6アルコキシ基、C2 - C7アルコキシカルボニル基、C1 - C6アルキルチオ基、シクロ-C3 - C6アルキルオキシ基、シクロ-C3 - C6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C3 - C6アルキル-C1 - C6アルコキシ基、シクロ-C3 - C6アルキルチオ基、又はシクロ-C3 - C6アルキル-C1 - C6アルキルチオ基（ここで、前記シクロ-C3 - C6アルキルオキシ基、前記シクロ-C3 - C6アルキルオキシカルボニル基、前記シクロ-C3 - C6アルキル-C1 - C6アルコキシ基、前記シクロ-C3 - C6アルキルチオ基、又は前記シクロ-C3 - C6アルキル-C1 - C6アルキルチオ基中のシクロ-C3 - C6アルキル基は、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されていてもよい）；

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シクロ-C3 - C6アルキル基、及びC1 - C6アルコキシ基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよいC1 - C6アルキル基；又はハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、C1 - C6アルキル基、ハロ-C1 - C6アルキル基、ヒドロキシ-C1 - C6アルキル基、シクロ-C3 - C6アルキル基、C2 - C6アルケニル基、C1 - C6アルコキシ基、ハロ-C1 - C6アルコキシ基、及びC1 - C6アルキルチオ基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよい、フェニル基、1, 2, 4 - トリアゾリル基、若しくはテトラゾリル基を表す。A_{r¹}には、必要に応じて、1個又は2個又はそれ以上の、同一又は異なる置換基が、これらの基から選択される。

【0105】

R³のハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子であることが好ましい。

【0106】

R³のC2 - C6アルケニル基は、例えば、ビニル基、2 - プロペニル基であることが好ましい。

【0107】

R³のシクロ-C3 - C6アルキル基は、例えば、シクロプロピル基であることが好ましい。

【0108】

R³の-N(R^e)R^fの基では、R^e及びR^fは各々独立して、水素原子、C1 - C6アルキル基、若しくはハロ-C1 - C6アルキル基を表すか、又はR^e及びR^fは、一緒にになって、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されていてもよい、C2 - C5アルキレン基を形成してもよい。

【0109】

R^e及びR^fのC1 - C6アルキル基は、例えば、メチル基、エチル基であることが好ましい。

【0110】

R^e及びR^fのハロ-C1 - C6アルキル基は、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基であることが好ましい。

【0111】

R^e及びR^fによって一緒にになって形成される、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基に

10

20

30

40

50

よって中断されていてもよい、C 2 - C 5 アルキレン基は、例えば、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、3 - オキサベンタメチレン基であることが好ましい。この基は、隣接する窒素原子とともに、1 - ピロリジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基を形成する。

【0112】

例えば、R^e 及び R^f は各々、C 1 - C 6 アルキル基であるか、一緒になって、上記の C 2 - C 5 アルキレン基を形成することが好ましい。

【0113】

したがって、- N (R^e) R^f の基は、例えば、より具体的には、ジメチルアミノ基、1 - ピロリジニル基、又はモルホリノ基である。

【0114】

R³ の「ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい、フェノキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルチオ基、又はシクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルキルチオ基（ここで、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルコキシ基、前記シクロ - C 3 - C 6 アルキルチオ基、又は前記シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルキルチオ基中のシクロ - C 3 - C 6 アルキル基は、酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されていてもよい）」では、置換基のハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子であることが好ましい。

10

【0115】

R³ の、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基は、例えば、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ジフルオロメトキシ基、2 , 2 - ジフルオロエトキシ基、2 - ヒドロキシエトキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基、エトキシ基であり、特には、エトキシ基である。

【0116】

R³ の、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基は、例えば、好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ジフルオロメトキシカルボニル基、2 , 2 - ジフルオロエトキシカルボニル基、2 - ヒドロキシエトキシカルボニル基であり、より好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

30

【0117】

R³ の、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキルチオ基は、例えば、好ましくは、メチルチオ基、エチルチオ基、ジフルオロメチルチオ基、2 - ヒドロキシエチルチオ基である。

【0118】

R³ の、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよいシクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基は、例えば、好ましくは、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、3 - テトラヒドロフラニルオキシ基である。

40

【0119】

R³ の、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよいシクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基は、例えば、好ましくは、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、3 - テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基である。

【0120】

R³ の、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよいシクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルコキシ基は、例えば、好ましくは、シクロプロピルメトキシ基、3 - テトラヒドロフラニルメトキシ基である。

【0121】

50

R^3 の、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよいシクロ - C 3 - C 6 アルキルチオ基は、例えば、好ましくは、シクロプロピルチオ基、3 - テトラヒドロチエニルチオ基である。

【 0 1 2 2 】

R^3 の、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよいシクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルキルチオ基は、例えば、好ましくは、シクロプロピルメチルチオ基、3 - テトラヒドロチエニルメチルチオ基である。

【 0 1 2 3 】

R^3 の、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい、フェノキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 2 - C 7 アルコキカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルチオ基、又はシクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルキルチオ基のうち、例えば、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい、C 1 - C 6 アルコキシ基又はシクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基が好ましく、ハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよいC 1 - C 6 アルコキシ基がより好ましい。

【 0 1 2 4 】

R^3 の「ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、及びC 1 - C 6 アルコキシからなる群から選択される置換基（单数又は複数）を有してもよいC 1 - C 6 アルキル基」とは、上記の非置換C 1 - C 6 アルキル基、又はその任意の置換可能な位置に置換基を有する上記のC 1 - C 6 アルキル基を意味し、ここで、前記置換基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、及びC 1 - C 6 アルコキシ基から選択される、1個又は2個又はそれ以上の、好ましくは、1個又は2個の、同一又は異なる基である。

【 0 1 2 5 】

前記置換基としてのハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子であることが好ましい。

【 0 1 2 6 】

前記置換基としてのシクロ - C 3 - C 6 アルキル基は、例えば、シクロプロピル基であることが好ましい。

【 0 1 2 7 】

前記置換基としてのC 1 - C 6 アルコキシ基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基であることが好ましい。

【 0 1 2 8 】

R^3 の、置換基を有してもよいC 1 - C 6 アルキル基は、例えば、好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2 - フルオロエチル基、2 , 2 - ジフルオロエチル基、ヒドロキシメチル基、2 - ヒドロキシエチル基、シクロプロピルメチル基、メトキシメチル基であり、より好ましくは、メチル基である。

【 0 1 2 9 】

R^3 の「ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基からなる群から選択される置換基（单数又は複数）を有してもよい、フェニル基、1 , 2 , 4 - トリアゾリル基、又はテトラゾリル基」とは、非置換フェニル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル若しくはテトラゾリル基、又はその置換可能な位置に置換基を有する、フェニル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル若しくはテトラゾリル基を意味し、ここで、前記置換基は、ハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ

10

20

30

40

50

- C 1 - C 6 アルコキシ基、及び C 1 - C 6 アルキルチオ基から選択される、1 個又は 2 個又はそれ以上の、好ましくは、1 個又は 2 個の、同一又は異なる基である。

【 0 1 3 0 】

前記置換基としてのハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子であることが好ましい。

【 0 1 3 1 】

前記置換基としての C 1 - C 6 アルキル基は、例えば、メチル基、エチル基であることが好ましい。

【 0 1 3 2 】

前記置換基としてのハロ - C 1 - C 6 アルキル基は、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、2 , 2 - ジフルオロエチル基であることが好ましい。 10

【 0 1 3 3 】

前記置換基としてのヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基は、例えば、ヒドロキシメチル基、2 - ヒドロキシエチル基であることが好ましい。

【 0 1 3 4 】

前記置換基としてのシクロ - C 3 - C 6 アルキル基は、例えば、シクロプロピル基であることが好ましい。

【 0 1 3 5 】

前記置換基としての C 2 - C 6 アルケニル基は、例えば、ビニル基、2 - プロペニル基、イソプロペニル基であることが好ましい。 20

【 0 1 3 6 】

前記置換基としての C 1 - C 6 アルコキシ基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基であることが好ましい。

【 0 1 3 7 】

前記置換基としてのハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基は、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、2 , 2 - ジフルオロエチル基であることが好ましい。

【 0 1 3 8 】

前記置換基としての C 1 - C 6 アルキルチオ基は、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基であることが好ましい。

【 0 1 3 9 】

前記置換基は、例えば、ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基であることが好ましい。 30

【 0 1 4 0 】

置換されていてもよいフェニル基は、例えば、フェニル基、2 - フルオロフェニル基、3 - フルオロフェニル基、4 - フルオロフェニル基、2 - クロロフェニル基、3 - クロロフェニル基、4 - クロロフェニル基、4 - ブロモフェニル基、4 - メチルフェニル基、4 - メトキシフェニル基、4 - エトキシフェニル基を包含する。それらのうち、フェニル基、2 - フルオロフェニル基、3 - フルオロフェニル基、4 - フルオロフェニル基、4 - クロロフェニル基、4 - メトキシフェニル基が好ましい。

【 0 1 4 1 】

置換されていてもよい 1 , 2 , 4 - トリアゾリル基は、例えば、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル基であることが好ましい。 40

【 0 1 4 2 】

置換されていてもよいテトラゾリル基は、例えば、5 - テトラゾリル基であることが好ましい。

【 0 1 4 3 】

R³ は、例えば、ハロゲン原子、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、若しくは - N (R^e) R^f の基；又はハロゲン原子若しくはヒドロキシリル基で置換されていてもよい、C 1 - C 6 アルコキシ基若しくはシクロ - C 3 - C 6 アルキル基；又は上記の、置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基；又はハロゲン原子、ニトロ基、ヒドロキシリル基、C 1 - C 50

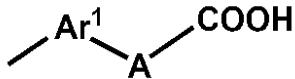
6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、及び C 1 - C 6 アルキルチオ基、より好ましくは、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基で置換されていてもよい、フェニル基、1, 2, 4 - トリアゾリル基、若しくはテトラゾリル基；又はハロゲン原子若しくはヒドロキシル基で置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基；又は上記の、置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基であることが好ましい。

【0144】

したがって、本発明の化合物では、以下の式：

【0145】

【化2】



【0146】

の基は、上記の好ましい基の組合せによって形成されることが好ましく；例えば、好ましくは、2' - カルボキシ - 2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニリル基、3' - カルボキシ - 2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニリル基、4' - カルボキシ - 2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニリル基、3' - カルボキシ - 4' - フルオロ - 2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニリル基、4' - カルボキシ - 3' - フルオロ - 2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニリル基、4 - (5 - カルボキシ - 3 - ピリジル) - 3, 5 - ジエトキシフェニル基、4 - (2 - カルボキシフェニル) - 1 - シクロプロピルインドール - 6 - イル基、4 - (3 - カルボキシフェニル) - 1 - シクロプロピルインドール - 6 - イル基、4 - (4 - カルボキシフェニル) - 1 - シクロプロピル - 3 - メチルインドール - 6 - イル基、4 - (4 - カルボキシ - 1 - ピペリジル) - 1 - シクロプロピルインドール - 6 - イル基、4 - カルボキシメトキシ - 1 - シクロプロピルインドール - 6 - イル基、1 - (2 - カルボキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル基、1 - (3 - カルボキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル基、1 - (4 - カルボキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル基、1 - (4 - カルボキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル基、1 - カルボキシメチル - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル基、1 - (2 - カルボキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル基、1 - (3 - カルボキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル基、1 - カルボキシメチル - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル基、又は4 - (4 - カルボキシフェニル) - 8 - シクロプロピル - 2 - キノリル基であり、より好ましくは、2' - カルボキシ - 2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニリル基、3' - カルボキシ - 2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニリル基、4' - カルボキシ - 2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニリル基、3' - カルボキシ - 4' - フルオロ - 2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニリル基、4' - カルボキシ - 3' - フルオロ - 2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニリル基、4 - (5 - カルボキシ - 3 - ピリジル) - 3, 5 - ジエトキシフェニル基、4 - (2 - カルボキシフェニル) - 1 - シクロプロピルインドール - 6 - イル基、4 - (3 - カルボキシフェニル) - 1 - シクロプロピルインドール - 6 - イル基、4 - (4 - カルボキシフェニル) - 1 - シクロプロピル - 3 - メチルインドール - 6 - イル基、1 - (3 - カルボキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル基、1 - (4 - カルボキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル基、1 - (3 - カルボキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル基、1 - (4 - カルボキシフェニル) - 3 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル基、又は4 - (4 - カルボキシフェニル) - 8 - シクロプロピル - 2 - キノリル基である。

【0147】

10

20

30

40

50

R¹ 及び R² は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、C 2 - C 7 アルカノイル基、ハロ - C 2 - C 7 アルカノイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、ハロ - C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル - C 1 - C 6 アルコキシ基、カルボキシ - C 2 - C 6 アルケニル基、又は - Q¹ - N(R^a) - Q² - R^b の基；

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アジド基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、及び C 1 - C 6 アルキルスルホニル基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよい、C 1 - C 6 アルキル基；

ハロゲン原子、ヒドロキシル基、オキソ基、チオキソ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C 2 - C 7 アルカノイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、及び - CO - N(R^c)R^d の基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよい、アリール又は複素環基；又は前記アリール若しくは複素環基を有する、C 1 - C 6 アルキル基若しくは C 2 - C 6 アルケニル基を表す。

【0148】

R¹ 及び R² のハロゲン原子は、例えば、塩素原子、臭素原子であることが好ましい。

【0149】

R¹ 及び R² の C 2 - C 6 アルケニル基は、例えば、2 - プロペニル基、イソプロペニル基であることが好ましい。

【0150】

R¹ 及び R² の C 1 - C 6 アルコキシ基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基であることが好ましい。

【0151】

R¹ 及び R² のハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基は、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基であることが好ましい。

【0152】

R¹ 及び R² の C 2 - C 7 アルカノイル基は、例えば、アセチル基、プロピオニル基であることが好ましい。

【0153】

R¹ 及び R² のハロ - C 2 - C 7 アルカノイル基は、例えば、ジフルオロアセチル基、3 - フルオロプロピオニル基であることが好ましい。

【0154】

R¹ 及び R² の C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基は、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基であることが好ましい。

【0155】

R¹ 及び R² のハロ - C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基は、例えば、フルオロメトキシカルボニル基、ジフルオロメトキシカルボニル基であることが好ましい。

【0156】

R¹ 及び R² のシクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基は、例えば、シクロプロピルオキシカルボニル基であることが好ましい。

【0157】

R¹ 及び R² のアラルキルオキシカルボニル基は、例えば、ベンジルオキシカルボニル基であることが好ましい。

【0158】

10

20

30

40

50

R¹ 及び R² のカルバモイル - C1 - C6 アルコキシ基は、例えば、カルバモイルメトキシ基、2 - カルバモイルエトキシ基であることが好ましい。

【0159】

R¹ 及び R² のカルボキシ - C2 - C6 アルケニル基は、例えば、2 - カルボキシビニル基、3 - カルボキシ - 1 - プロペニル基、3 - カルボキシ - 2 - プロペニル基であることが好ましい。

【0160】

R¹ 及び R² の - Q¹ - N(R^a) - Q² - R^b の基では、Q¹ 及び Q² は、各々独立して、単結合、又は、- CO - 、- SO₂ - 、若しくは - C(R^g)(R^h) - の基を表し；R^a 及び R^b は、各々独立して、水素原子、C2 - C6 アルケニル基、C1 - C6 アルコキシ基、シクロ - C3 - C6 アルキルオキシ基、ハロ - C1 - C6 アルコキシ基、シクロ - C3 - C6 アルキル基、アラルキルオキシ基、カルバモイル基、C2 - C7 アルコキシカルボニル基、若しくは - N(Rⁱ)R^j の基；ハロゲン原子、C1 - C6 アルコキシ基、カルバモイル基、及び C2 - C7 アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよい C1 - C6 アルキル基；又はハロゲン原子、C1 - C6 アルコキシ基、カルバモイル基、及び C2 - C7 アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよい C1 - C6 アルキル基で置換されていてもよい芳香族複素環基を表す。 10

【0161】

Q¹ 及び Q² の - C(R^g)(R^h) - の基では、R^g 及び R^h は、各々独立して、水素原子、C1 - C6 アルキル基、又はハロ - C1 - C6 アルキル基を表す。 20

【0162】

R^g 及び R^h は、例えば、水素原子、メチル基、エチル基であることが好ましい。

【0163】

Q¹ は、例えば、単結合、又は - CO - 、若しくは - C(R^g)(R^h) - の基であることが好ましく；Q² は、例えば、単結合、又は - CO - 、若しくは - C(R^g)(R^h) - の基であることが好ましい。Q¹ の - C(R^g)(R^h) - の基は、- CH₃ - であることがより好ましく；Q² の - C(R^g)(R^h) - の基は、- CH₂ - であることがより好ましい。 30

【0164】

R^a 及び R^b の C2 - C6 アルケニル基は、例えば、ビニル基、2 - プロペニル基であることが好ましい。

【0165】

R^a 及び R^b のシクロ - C3 - C6 アルキルオキシ基は、例えば、シクロプロピルオキシ基であることが好ましい。

【0166】

R^a 及び R^b の C1 - C6 アルコキシ基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基であることが好ましい。

【0167】

R^a 及び R^b のハロ - C1 - C6 アルコキシ基は、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジクロロメトキシ基であることが好ましい。 40

【0168】

R^a 及び R^b のシクロ - C3 - C6 アルキル基は、例えば、シクロプロピル基であることが好ましい。

【0169】

R^a 及び R^b のアラルキルオキシ基は、例えば、ベンジルオキシ基であることが好ましい。

【0170】

R^a 及び R^b の C2 - C7 アルコキシカルボニル基は、例えば、メトキシカルボニル基 50

、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基であることが好ましい。

【0171】

R^a及びR^bの-N(Rⁱ)R^jの基では、Rⁱ及びR^jは、各々独立して、水素原子、C1-C6アルキル基、又はハロ-C1-C6アルキル基を表す。

【0172】

Rⁱ及びR^jは、例えば、水素原子、メチル基、又は2,2,2-トリフルオロエチル基であることが好ましい。

【0173】

R^a及びR^bの-N(Rⁱ)R^jの基は、例えば、アミノ基、ジメチルアミノ基、又は2,2,2-トリフルオロエチルアミノ基であることが好ましい。

10

【0174】

R^a及びR^bの「ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、カルバモイル基、及びC2-C7アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有してもよい、C1-C6アルキル基」とは、上記の非置換C1-C6アルキル基又はその任意の置換可能な位置に、同一であっても異なっていてもよい、ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、カルバモイル基、及びC2-C7アルコキシカルボニル基からなる群から選択される1個又は2個又はそれ以上の、好ましくは1~3個の置換基（単数又は複数）を有する、上記のC1-C6アルキル基を意味する。

【0175】

前記置換基としてのハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子であることが好ましい。

20

【0176】

前記置換基としてのC1-C6アルコキシ基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基であることが好ましい。

【0177】

前記置換基としてのC2-C7アルコキシカルボニル基は、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基であることが好ましい。

【0178】

前記置換基は、例えば、ハロゲン原子、カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基であることが好ましい。

30

【0179】

上記の、R^a及びR^bの置換されていてもよいC1-C6アルキル基の「C1-C6アルキル基」自体は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基であることが好ましい。

【0180】

上記の、R^a及びR^bの置換されていてもよいC1-C6アルキル基は、例えば、メチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基、カルバモイルメチル基、*t*-ブトキシカルボニルメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基であることが好ましい。

【0181】

R^a及びR^bの「ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、カルバモイル基、及びC2-C7アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有してもよいC1-C6アルキル基で置換されていてもよい芳香族複素環基」とは、上記の、非置換芳香族複素環基、又はその任意の置換可能な位置に置換基（単数又は複数）として「ハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基、カルバモイル基、及びC2-C7アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有しててもよいC1-C6アルキル基」を有し、芳香族複素環基上の前記置換基が、それから選択される同一であっても異なっていてもよい、1個又は2個又はそれ以上の、好ましくは、1個又は2個であり得る、上記の芳香族複素環基を意味する。

【0182】

40

50

芳香族複素環基上の置換基の好ましい例である、「ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルコキシ基、カルバモイル基、及びC 2 - C 7 アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基(単数又は複数)を有していてもよい、C 1 - C 6 アルキル基」は、R^a及びR^bの「置換されていてもよいC 1 - C 6 アルキル基」について本明細書において上記で記載されたものと同様であり得る。

【0183】

上記の、R^a及びR^bの置換されていてもよいC 1 - C 6 アルキル基で置換されていてもよい芳香族複素環基の「芳香族複素環基」自体は、例えば、ピロリル基、ピラゾリル基、イソキサゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、ピリミジニル基であることが好ましい。
10

【0184】

上記の、R^a及びR^bの置換されていてもよいC 1 - C 6 アルキル基で置換されていてもよい芳香族複素環基は、例えば、2-ピロリル基、1-メチル-2-ピロリル基、3-ピラゾリル基、1-メチル-3-ピラゾリル基、2-メチル-3-ピラゾリル基、2, 5-ジメチル-3-ピラゾリル基、2-エチル-3-ピラゾリル基、2-メトキシメチル-3-ピラゾリル基、5-メチル-3-イソキサゾリル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、2-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、2-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基であることが好ましい。

【0185】

R^a及びR^bは、例えば、水素原子、C 1 - C 6 アルコキシ基、アラルキルオキシ基、カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、-N(Rⁱ)R^jの基、上記の置換基を有していてもよいC 1 - C 6 アルキル基又は上記の置換されていてもよいC 1 - C 6 アルキル基で置換されていてもよい芳香族複素環基であることが好ましい。
20

【0186】

R¹及びR²の-Q¹-N(R^a)-Q²-R^bの基は、例えば、好ましくは、Q¹及びQ²が単結合であり、R^aが水素原子であり、R^bが、ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルコキシ基、カルバモイル基、及びC 2 - C 7 アルコキシカルボニル基からなる群から選択され置換基(単数又は複数)を有していてもよいC 1 - C 6 アルキル基で置換されていてもよい芳香族複素環基である場合;より好ましくは、2-メチル-3-ピラゾリルアミノ基;又は
30

Q¹が、-CO-の基であり、Q²が、-C(R^g)(R^h)-の基であり、R^aが、水素原子であり、R^bが、カルバモイル基である場合;又は

Q¹が、-CO-の基であり、Q²が、-C(R^g)(R^h)-の基であり、R^aが、水素原子であり、R^bが、ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルコキシ基、カルバモイル基、及びC 2 - C 7 アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基(単数又は複数)を有していてもよいC 1 - C 6 アルキル基である場合である。

【0187】

R¹及びR²の-Q¹-N(R^a)-Q²-R^bの基の例は、例えば、イソプロピルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、カルバモイルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイルアミノ基、2-ピロリカルボニルアミノ基、1-メチル-2-ピロリカルボニルアミノ基、3-ピラゾリルアミノ基、1-メチル-3-ピラゾリルアミノ基、2-メチル-3-ピラゾリルアミノ基、2, 5-ジメチル-3-ピラゾリルアミノ基、2-エチル-3-ピラゾリルアミノ基、2-メトキシメチル-3-ピラゾリルアミノ基、N-メチル-N-(2-メチル-3-ピラゾリル)アミノ基、5-メチル-3-イソキサゾリルアミノ基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イルアミノ基、1-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルアミノ基、2-ピリジニルアミノ基、5-ピリジニルアミノ基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、2, 2-ジフルオロエチルカルバモイル基、2, 2, 2-トリフルオロエチ
40

ルカルバモイル基、(カルバモイルメチル)カルバモイル基、(2-カルバモイルエチル)カルバモイル基、(1-カルバモイル-1-メチルエチル)カルバモイル基、(1-t-ブトキシカルボニル-1-メチルエチル)カルバモイル基、(2-t-ブトキシカルボニルエチル)カルバモイル基、アミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、ブチルアミノスルホニル基、N-アセチル-N-メチルアミノスルホニル基、N-アセチル-N-エチルアミノスルホニル基、N-アセチル-N-プロピルアミノスルホニル基、1-アミノ-1-メチルエチル基、1-アセチルアミノ-1-メチルエチル基、1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-メチルエチル基を包含する。それらのうち、例えば、1-メチル-3-ピラゾリルアミノ基、2-メチル-3-ピラゾリルアミノ基、2,5-ジメチル-3-ピラゾリルアミノ基、5-メチル-3-イソキサゾリルアミノ基、カルバモイル基、2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル基、(カルバモイルメチル)カルバモイル基が好ましく；2-メチル-3-ピラゾリルアミノ基がより好ましい。

【0188】

R¹及びR²の「ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アジド基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C2-C7アルカノイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、及びC1-C6アルキルスルホニル基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有していてもよいC1-C6アルキル基」とは、上記の非置換C1-C6アルキル基、又は上記の、その置換可能な位置に、同一又は異なる、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アジド基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、C2-C7アルカノイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、及びC1-C6アルキルスルホニル基からなる群から選択される、1個又は2個又はそれ以上の、好ましくは、1~3個の基であり得る、置換基を有するC1-C6アルキル基を意味する。

【0189】

前記置換基としてのハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子であることが好ましい。

【0190】

前記置換基としてのC1-C6アルコキシ基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基であることが好ましい。

【0191】

前記置換基としてのハロ-C1-C6アルコキシ基は、例えば、ジフルオロメトキシ基であることが好ましい。

【0192】

前記置換基としてのC1-C6アルキルチオ基は、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基であることが好ましい。

【0193】

前記置換基としてのC2-C7アルカノイルオキシ基は、例えば、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基であることが好ましい。

【0194】

前記置換基としてのC2-C7アルコキシカルボニル基は、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基であることが好ましい。

【0195】

前記置換基としてのC1-C6アルキルスルホニル基は、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基であることが好ましい。

【0196】

前記置換基は、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基であることが好ましい。

【0197】

10

20

30

40

50

上記の、R¹及びR²の置換されていてもよいC1-C6アルキル基の「C1-C6アルキル基」自体は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、t-ブチル基であることが好ましい。

【0198】

上記の、R¹及びR²の置換されていてもよいC1-C6アルキル基は、例えば、メチル基、フルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、アジドメチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、アセチルオキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、メチルスルホニルメチル基、エチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-カルボキシ-1-メチルエチル基、1-カルバモイル-1-メチルエチル基、1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル基、プロピル基、イソプロピル基、t-ブチル基であることが好ましい。 10

【0199】

R¹及びR²の、「ハロゲン原子、ヒドロキシル基、オキソ基、チオキソ基、C1-C6アルキル基、ハロ-C1-C6アルキル基、ヒドロキシ-C1-C6アルキル基、C2-C7アルカノイルオキシ-C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C2-C7アルカノイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、及び-CO-N(R^c)R^dの基からなる群から選択される置換基(単数又は複数)を有していてもよいアリール又は複素環基」とは、上記の非置換アリール若しくは複素環基、又は上記の、その置換可能な位置に、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、オキソ基、チオキソ基、C1-C6アルキル基、ハロ-C1-C6アルキル基、ヒドロキシ-C1-C6アルキル基、C2-C7アルカノイルオキシ-C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C2-C7アルカノイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、及び-CO-N(R^c)R^dの基から選択される、同一であっても、異なっていてもよい、1個又は2個又はそれ以上の、好ましくは、1個又は2個の基であってよい、置換基を有するアリール若しくは複素環基を意味する。 20

【0200】

前記置換基としてのハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子であることが好ましい。

【0201】

前記置換基としてのC1-C6アルキルは、例えば、メチル基、エチル基であることが好ましく、メチル基であることがより好ましい。 30

【0202】

前記置換基としてのハロ-C1-C6アルキル基は、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基であることが好ましい。

【0203】

前記置換基としてのヒドロキシ-C1-C6アルキル基は、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基であることが好ましい。

【0204】

前記置換基としてのC2-C7アルカノイルオキシ-C1-C6アルキル基は、例えば、アセチルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基であることが好ましい。 40

【0205】

前記置換基としてのC1-C6アルコキシ基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基であることが好ましい。

【0206】

前記置換基としてのハロ-C1-C6アルコキシ基は、例えば、ジフルオロメトキシ基であることが好ましい。

【0207】

前記置換基としてのC2-C7アルカノイル基は、例えば、アセチル基、プロピオニル基であることが好ましい。 50

【0208】

前記置換基としてのC₂-C₇アルコキシカルボニル基は、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基であることが好ましい。

【0209】

前記置換基としてのC₁-C₆アルキルスルホニル基は、例えば、メチルスルホニル基であることが好ましい。

【0210】

前記置換基としての-CO-N(R^c)R^dの基では、R^c及びR^dは、各々独立して、水素原子、C₁-C₆アルキル基、又はハロ-C₁-C₆アルキル基を表す。

【0211】

R^c及びR^dのC₁-C₆アルキル基は、例えば、メチル基、エチル基であることが好ましい。

【0212】

前記置換基としての-CO-N(R^c)R^dの基は、例えば、好ましくは、カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基であり、より好ましくは、カルバモイル基である。

【0213】

前記置換基は、例えば、好ましくは、オキソ基、C₁-C₆アルキル基、ホルミル基、カルボキシル基、C₂-C₇アルコキシカルボニル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基、-CO-N(R^c)R^dの基であり、より好ましくは、C₁-C₆アルキル基又は-CO-N(R^c)R^dの基である。

【0214】

R¹及びR²の、上記の置換されていてもよいアリール又は複素環基の「アリール基」自体は、例えば、フェニル基であることが好ましく；その「複素環基」自体は、例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピロリジニル基、ジヒドロ-1,2,4-トリアゾリル基、ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾリル基、ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾリル基、ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾリル基、ジヒドロ-1,2,3,5-オキサチアジアゾリル基、ジヒドロピリジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基であることが好ましい。それらのうち、ピラゾリル基又はピリジル基がより好ましい。

【0215】

上記の、R¹及びR²の置換されていてもよいアリール又は複素環基は、例えば、ハログン原子で置換されていてもよいフェニル基、カルボキシル基、又は-CO-N(R^c)R^dの基；C₁-C₆アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基；1,2,4-トリアゾリル基；C₂-C₇アルカノイルオキシ-C₁-C₆アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基；C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、カルボキシル基、C₂-C₇アルコキシカルボニル基、又は-CO-N(R^c)R^dの基で置換されていてもよいピリジル基；ピリミジニル基；オキソ基で置換されていてもよいジヒドロ-1,2,4-トリアゾリル基；オキソ基で置換されていてもよいジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾリル基；オキソ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基；オキソ基で置換されていてもよいチオモルホリニル基；又はC₂-C₇アルカノイル基で置換されていてもよいピペラジニル基であることが好ましい。-CO-N(R^c)R^dの基で置換されていてもよいフェニル基；C₁-C₆アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基；又は-CO-N(R^c)R^dの基で置換されていてもよいピリジル基が、より好ましい。

【0216】

R¹及びR²のアリール基又は複素環基の例は、例えば、フェニル基、3-カルボキシフェニル基、3-カルボキシ-4-フルオロフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、1-ピロリル基、1-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、1-メチル-4-ピラゾリル基、1,2,4-トリアゾール-3-イル基、1,2,4-トリアゾール-4-イル基、5-カルバモイル-1,2,4-トリ

10

20

30

40

50

アゾール - 3 - イル基、1 - テトラゾリル基、5 - テトラゾリル基、1 - メチル - 5 - テトラゾリル基、2 - メチル - 5 - テトラゾリル基、2 - ピバロイルオキシメチル - 5 - テトラゾリル基、2 - ジメチルカルバモイル - 5 - テトラゾリル基、3 - ピリジル基、6 - メトキシ - 3 - ピリジル基、5 - メトキシカルボニル - 3 - ピリジル基、5 - カルボキシ - 3 - ピリジル基、5 - カルボキシ - 6 - メチル - 3 - ピリジル基、2 - カルボキシ - 4 - ピリジル基、5 - カルボキシ - 2 - ピリジル基、5 - カルバモイル - 2 - ピリジル基、5 - カルバモイル - 3 - ピリジル基、2 - ピリミジニル基、5 - ピリミジニル基、2 - オキソ - 1 - ピロリジニル基、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル基、3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル基、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル基、5 - チオキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル基、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル基、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル基、2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 2 , 3 , 5 - オキサチアジアゾール - 4 - イル基、6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ピリジル基、1 - ピペリジル基、4 - オキソ - 1 - ピペリジル基、1 - ピペラジニル基、3 - オキソ - 1 - ピペラジニル基、4 - メチル - 1 - ピペラジニル基、4 - ホルミル - 1 - ピペラジニル基、4 - アセチル - 1 - ピペラジニル基、4 - メトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル基、4 - カルバモイル - 1 - ピペラジニル基、4 - メチルスルホニル - 1 - ピペラジニル基、4 - モルホリニル基、1 , 1 - ジオキソ - 4 - チオモルホリニル基を包含する。それらのうち、3 - カルバモイルフェニル基、4 - カルバモイルフェニル基、3 - ピラゾリル基、又は1 - メチル - 4 - ピラゾリル基が好ましい。
10
20

【0217】

R¹ 及び R² の「前記アリール又は複素環基を有する、C 1 - C 6 アルキル又は C 2 - C 6 アルケニル基」とは、上記の「ハロゲン原子、ヒドロキシル基、オキソ基、チオキソ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C 2 - C 7 アルカノイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、及び - CO - N (R^c) R^d の基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有してもよい、「アリール又は複素環基」から選択される、同一又は異なる、1 個又は2 個又はそれ以上の、好ましくは、1 個のアリール又は複素環基を有する、C 1 - C 6 アルキル又は C 2 - C 6 アルケニル基を意味し、例えば、5 - テトラゾリルメチル基、2 - (5 - テトラゾリル)エチル基、2 - (5 - テトラゾリル)ビニル基、3 - (5 - テトラゾリル) - 1 - プロペニル基が好ましい。
30

【0218】

R¹ 及び R² の好ましい実施態様として、例えば、R¹ が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、C 2 - C 7 アルカノイル基、ハロ - C 2 - C 7 アルカノイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、ハロ - C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル - C 1 - C 6 アルコキシ基、カルボキシ - C 2 - C 6 アルケニル基、又は - Q¹ - N (R^a) - Q² - R^b の基；
40
ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アジド基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、及び C 1 - C 6 アルキルスルホニル基からなる群から選択される置換基（単数又は複数）を有してもよい C 1 - C 6 アルキル基；
ハロゲン原子、ヒドロキシル基、オキソ基、チオキソ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基
50

、ホルミル基、カルボキシル基、C₂-C₇アルカノイル基、C₂-C₇アルコキシカルボニル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基、及び-CO-N(R^c)R^dの基からなる群から選択される置換基(单数又は複数)を有してもよいアリール又は複素環基；又は前記アリール若しくは複素環基を有する、C₁-C₆アルキル基若しくはC₂-C₆アルケニル基であり；R²が、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル基、又はC₁-C₆アルコキシ基であるようなものがある。

【0219】

R¹は、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、オキソ基、チオキソ基、C₁-C₆アルキル基、ハロ-C₁-C₆アルキル基、ヒドロキシ-C₁-C₆アルキル基、C₂-C₇アルカノイルオキシ-C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、ハロ-C₁-C₆アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C₂-C₇アルカノイル基、C₂-C₇アルコキシカルボニル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基、及び-CO-N(R^c)R^dの基からなる群から選択される置換基(单数又は複数)を有してもよい、アリール又は複素環基であることが好ましい。
10

【0220】

T及びUは、各々独立して、窒素原子又はメチン基を表す。T又はUが、メチン基である場合には、メチン基は、R¹又はR²で置換されていてもよい。

【0221】

T及びUは、メチン基であることが好ましい。

【0222】

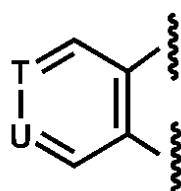
Vは、酸素原子、硫黄原子又はイミノ基を表し、酸素原子であることが好ましい。
20

【0223】

式(I)の化合物では、R¹及びR²は、以下の式：

【0224】

【化3】



30

【0225】

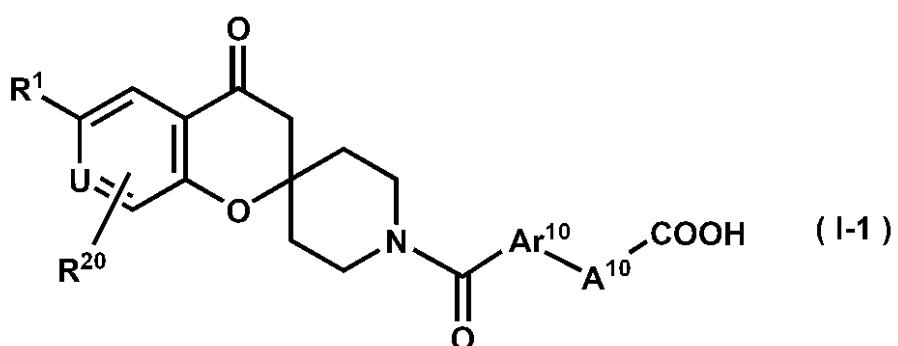
の骨格の任意の置換可能な位置に配置され得る。

【0226】

式(I)の化合物の好ましい実施態様は、例えば、一般式(I-1)：

【0227】

【化4】



【0228】

[式中、A¹⁰は、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ピラゾール環、チアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、1,2,4-トリアゾール環、1,2,4-オキサジアゾール環、1,3,4-オキサジアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ビ

50

ラジン環、ピリミジン環、インドール環、ベンゾ [b] チオフェン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、及びチオモルホリン環からなる群から選択される、炭素環又は複素環から形成される連結基、又は酸素原子、硫黄原子、又はイミノ基によって中断されていてもよい、C 1 - C 6 アルカン鎖、C 2 - C 6 アルケン鎖、及びC 2 - C 6 アルキン鎖から選択される炭化水素鎖から形成される連結基を表し、ここで、前記連結基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、C 2 - C 7 アルカノイルアミノ基、C 1 - C 6 アルキルカルバモイル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルカルバモイル基、(C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル) カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニアミノ基、及びテトラゾリル基からなる群から選択される置換基(単数又は複数) を有していてもよく；Ar^{1 0} は、R³ から選択される置換基(単数又は複数) を有していてもよい、ベンゼン環、ピラゾール環、イソオキサゾール環、ピリジン環、インドール環、1 H - インダゾール環、2 H - インダゾール環、1 H - フロ [2 , 3 - c] ピラゾール環、1 H - チエノ [2 , 3 - c] ピラゾール環、ベンゾ [b] フラン環、ベンズイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1 , 2 - ベンズイソオキサゾール環、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン環、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン環、1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン環、キノリン環、イソキノリン環、フタラジン環、1 , 5 - ナフチリジン環、1 , 6 - ナフチリジン環、1 , 7 - ナフチリジン環、1 , 8 - ナフチリジン環、2 , 6 - ナフチリジン環、2 , 7 - ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、及びシンノリン環からなる群から選択される芳香環から形成される基を表し；R^{2 0} は、水素原子、ハロゲン原子、C 1 - C 6 アルキル基、又はC 1 - C 6 アルコキシ基を表し；R¹、R³、及びUは、上記と同一の意味を有する] の化合物である。

【0229】

式(I - 1)では、A^{1 0}、Ar^{1 0}、R¹、及びUの好ましい実施態様は、式(I)中のA、Ar¹、R¹、及びUのものと同様である。R^{2 0}は、水素原子であることが好ましい。

【0230】

本発明の一実施態様では、化合物は、上記の式(I - 1)によって例示され、ここで、A^{1 0}は、ベンゼン環、ピリジン環、及びピペリジン環からなる群から選択される炭素環又は複素環から形成される連結基であり、前記連結基は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルケニル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、C 2 - C 7 アルカノイルアミノ基、C 1 - C 6 アルキルカルバモイル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルカルバモイル基、(C 1 - C 6 アルコキシ - C 1 - C 6 アルキル) カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、及びテトラゾリル基からなる群から選択される置換基(単数又は複数) を有していてもよく；Ar^{1 0}は、R³ から選択される置換基(単数又は複数) を有していてもよい、ベンゼン環、インドール環、1 H - インダゾール環、及びキノリン環からなる群から選択される芳香環から形成される基を表し；R¹は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、オキソ基、チオキソ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C 2 - C 7 アルカノイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基、及び-CO-N(R^c)R^dの基からなる群から選択される置換基(単数又は複数) を有していてもよい、アリール又は複素環基であり；R^{2 0}は、水素原子であり；Uは、メチン基であり；R³は、上記と同様の意味を有する。

【0231】

本発明の別の実施態様では、上記の実施態様中のR¹は、-CO-N(R^c)R^dの基で置換されていてもよいフェニル基；C1-C6アルキル基で置換されていてもよいピラゾリル基；-CO-N(R^c)R^dの基で置換されていてもよいピリジル基であり；R^c及びR^dは、上記と同様の意味を有する。

【0232】

「置換可能な位置」及び「結合可能な位置」とは、基が、その炭素原子、窒素原子、酸素原子、及び/又は硫黄原子上に化学的に置換可能な水素原子を有し、置換によって化学的に安定な化合物が生じる基の位置を意味するか；又は化学結合によって、置換の種類に起因しない化学的に安定な化合物が生じることを意味する。

10

【0233】

その置換基の種類に応じて、また、その塩の形態に応じて、本発明の化合物は、光学異性体、ジアステレオ異性体、及び幾何異性体などの立体異性体及び互変異性体を含み、本発明の化合物は、これらの立体異性体及び互変異性体及びそれらの混合物のすべてを包含する。

【0234】

本発明は、本発明の化合物の種々の結晶、非晶相、塩、水和物、及び溶媒和物を包含する。

【0235】

さらに、本発明の化合物のプロドラッグもまた、本発明の範囲内にある。通常、このようなプロドラッグは、本発明の化合物の機能的誘導体であり、それらは、身体において必要とされる化合物に容易に変換され得る。したがって、種々の疾患を治療する方法に関して本明細書において言及される用語「投与する」とは、特定の化合物の投与だけでなく、患者に投与された後に、身体内で特定の化合物に変換され得る化合物の投与も含む。適したプロドラッグ誘導体の選択及び製造のための一般法は、例えば、Design of Prodrugs、H. Bundgaard, Elsevier編、1985年に記載されており、その全記載は、本出願の明細書の一部として参照され、本明細書に組み込まれる。これらの化合物の代謝産物として、本発明の化合物を、生物環境において遊離させることによって生成する活性化合物が挙げられ、それらは本発明の範囲内にある。

20

【0236】

30

本発明の化合物の特定の例は、例えば、以下のとおりである：

【0237】

(1) 4'--({ 6 - (5 - カルバモイルピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル } カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキシビフェニル - 3 - カルボン酸；

【0238】

(2) 2' , 6' - ジエトキシ - 4' - { [6 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } ビフェニル - 4 - カルボン酸；

【0239】

40

(3) 4' - ({ 6 - (4 - カルバモイルフェニル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル } カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボン酸；

【0240】

(4) 4' - ({ 6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル } カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボン酸；

【0241】

(5) 4' - ({ 6 - (5 - 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' - イル } カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキ

50

シビフェニル - 4 - カルボン酸；

【0242】

(6) 4' - ({ 6 - (5 - カルバモイルピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル } カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボン酸；

【0243】

(7) 4 - (8 - シクロプロピル - 2 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } キノリン - 4 - イル) 安息香酸；

【0244】

(8) 4 - (3 - メチル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インダゾール - 1 - イル) 安息香酸；

【0245】

(9) 3 - (3 - メチル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インダゾール - 1 - イル) 安息香酸；

【0246】

(10) 4 - (1 - シクロプロピル - 3 - メチル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) 安息香酸；

【0247】

(11) 1 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸；

【0248】

(12) 3 - (3 - メチル - 5 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インダゾール - 1 - イル) 安息香酸；

【0249】

(13) 4 - (3 - メチル - 5 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インダゾール - 1 - イル) 安息香酸；

【0250】

(14) [(1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) オキシ] 酢酸；

【0251】

(15) 2 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) 安息香酸；

【0252】

(16) 3 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) 安息香酸；

【0253】

(17) 4 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) 安息香酸；

【0254】

10

30

40

50

(18) 2', 6' -ジエトキシ-4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } ビフェニル - 4 - カルボン酸;

【0255】

(19) 4' - { 6 - (5 - 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' - イル } カルボニル) - 2', 6' - ジエトキシビフェニル - 3 - カルボン酸;

【0256】

(20) 2', 6' - ジエトキシ-4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } ビフェニル - 3 - カルボン酸;

10

【0257】

(21) 5 - (2, 6 - ジエトキシ-4 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } フェニル) ニコチン酸;

【0258】

(22) 2', 6' - ジエトキシ-3 - フルオロ-4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } ビフェニル - 4 - カルボン酸;

20

【0259】

(23) 5 - [4 - { 6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル } カルボニル) - 2, 6 - ジエトキシフェニル] ニコチン酸; 及び

【0260】

(24) 2', 6' - ジエトキシ-4 - フルオロ-4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } ビフェニル - 3 - カルボン酸;

又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル。

【0261】

本発明の化合物を製造する方法を以下に記載する。

30

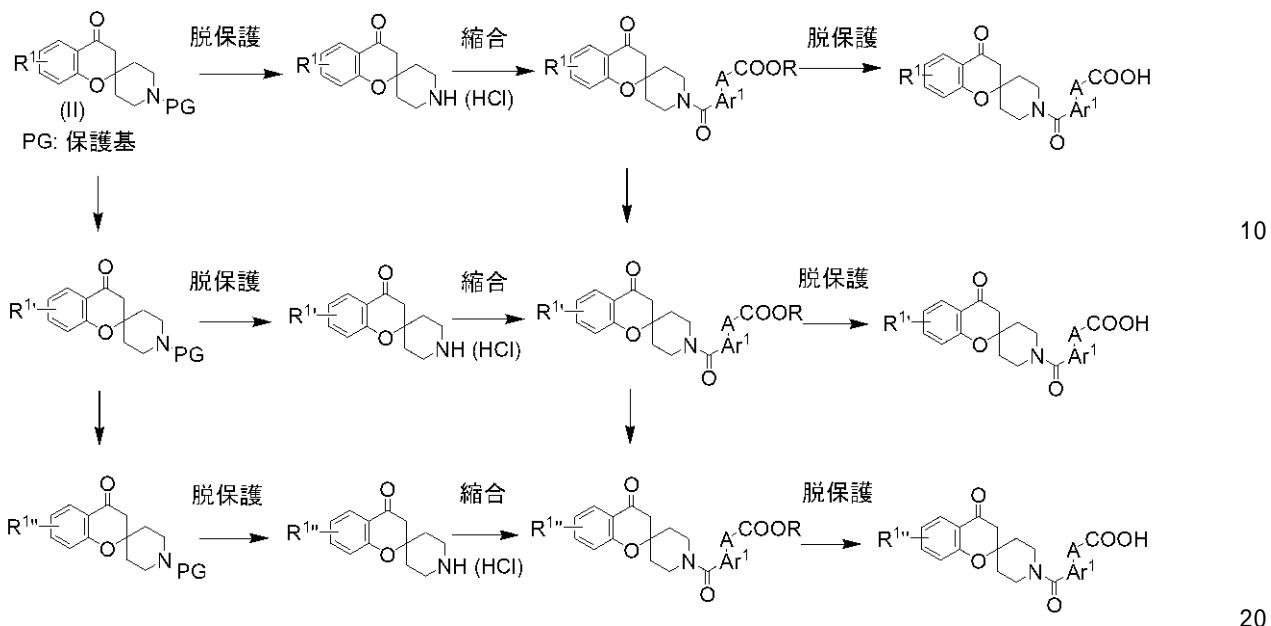
【0262】

本発明の化合物(I)は、以下に記載されるスキーム1、2、又は3などの製造法に従って、又は本明細書において以下に示される実施例及び参考実施例において示される方法に従って製造してもよい。しかしながら、本発明の化合物(I)の製造は、これらの反応例によって限定されない。

製造法

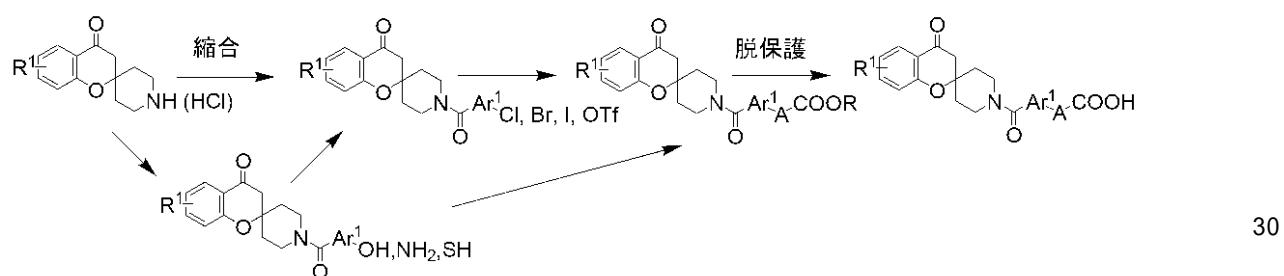
【0263】

【化5】

スキーム1

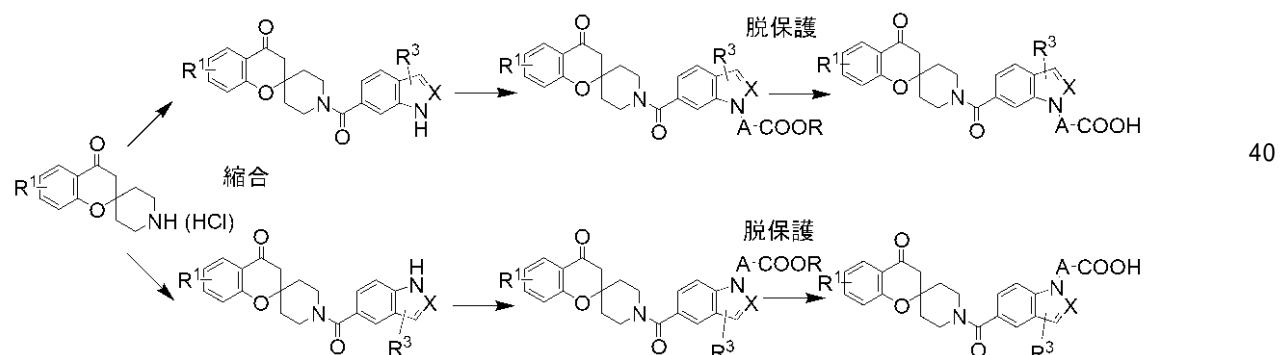
【0264】

【化6】

スキーム2

【0265】

【化7】

スキーム3

【0266】

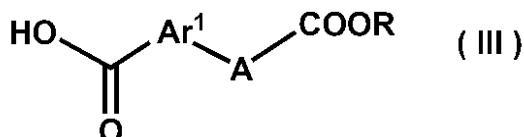
[式中、OTfは、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基であり；Rは、カルボキシリ基の保護基であり；Xは、メチン基又は窒素原子であり；A、Ar¹、R¹、及びR³は、上記と同様の意味を有する]。

【0267】

有機化学の分野でそれ自体周知である化学的方法に従って、適した基（以下の図中、Ⅰ）で保護された化合物を脱保護し、次いで、式（Ⅲ）

【0268】

【化8】



【0269】

10

[式中、A、 Ar^1 、及びRは、上記と同様の意味を有する]
の芳香族カルボン酸又はその反応性誘導体と縮合させる。

【0270】

保護基（PG）は、例えば、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、又はベンゾイル基であり得、また、任意のその他の既知保護基であり得る。適した保護基を選択すること及びその脱保護については、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999) が参照される。

【0271】

20

上記の一連の反応では、反応に関与していないヒドロキシル基、アミノ基、イミノ基、及びカルボキシル基などの官能基は、適宜保護してもよく、必要に応じて、反応後にそれらを脱保護してもよい。

【0272】

明確に定義されるものではないが、「ヒドロキシル基の保護基」は、その機能を有する任意のものであり得、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、t-ブチル基などのC1-C6アルキル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのC1-C6アルキルシリル基；メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基などのC1-C6アルコキシメチル基；テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリルエトキシメチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基などのアラルキル基；ホルミル基、アセチル基などのアシル基が挙げられる。メチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、t-ブチルジメチルシリル基、及びアセチル基が特に好ましい。

30

【0273】

また、明確に定義されるものではないが、「アミノ基及びイミノ基の保護基」は、その機能を有する任意のものであり得、例えば、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基などのアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基などのC2-C7アルカノイル基；ベンゾイル基；フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基などのアリールアルカノイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基などのC2-C7アルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基などのアラルキルオキシカルボニル基；トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基などのC1-C6アルキルシリル基；テトラヒドロピラニル基；トリメチルシリルエトキシメチル基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基などのC1-C6アルキルスルホニル基；ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基などのアリールスルホニル基が挙げられる。アセチル基、ベンゾイル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、及びメチルスルホニル基が特に好ましい。

40

50

【0274】

また、明確に定義されるものではないが、「カルボキシル基の保護基」は、その機能を有する任意のものであり得、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*t*-ブチル基などのC1-C6アルキル基；2,2,2-トリクロロエチル基などのハロ-C1-C6アルキル基；2-プロペニル基などのC2-C6アルケニル基；ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基などのアラルキル基が挙げられる。メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、2-プロペニル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、及びベンズヒドリル基が特に好ましい。

【0275】

保護基の導入及び除去のために、上記の参考文献が参照される。

10

【0276】

置換基R¹は、有機化学の分野でそれ自体周知の化学的方法に従って任意の適した段階で、任意のその他の種類の基(R^{1'}、R^{1''})に変換してもよい。

【0277】

例えば、R¹がブロミド基である場合には、シアノ基に変換してもよく、さらに、テトラゾリル基に変換してもよい。変換反応は、有機化学の分野でそれ自体周知の化学的方法に従って達成してもよい。

【0278】

上記の図で、式(I)の化合物に由来するアミノ化合物の、芳香族カルボン酸との縮合は、同様の方法で達成してもよい。通常、1molのアミノ化合物に対して、0.5molから過剰モル量、好ましくは、1molから1.5molの芳香族カルボン酸を使用する。

20

【0279】

反応は、通常、不活性溶媒中で達成してもよい。不活性溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ピリジン、又はそれらの混合物であることが好ましい。

【0280】

反応は、縮合剤の存在下で達成されることが好ましい。縮合剤は、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ブロモトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジフェニルホスホリルアジド、1,1'-カルボニルジイミダゾールを包含する。

30

【0281】

縮合剤は、1molの芳香族カルボン酸に対して、1molから過剰モル量、好ましくは、1molから1.5molの量で使用してもよい。

【0282】

反応温度は、通常-50から120、好ましくは、-20から80であってもよい。

40

【0283】

反応時間は、通常、30分から7日、好ましくは、1時間から24時間であってもよい。

【0284】

芳香族カルボン酸の代わりに、カルボン酸の反応性誘導体をアミノ化合物と反応させて、所望の生成物を得てもよい。

【0285】

本明細書において使用可能な芳香族カルボン酸の反応性誘導体は、例えば、酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、及び活性アミドを包含する。

50

【0286】

酸ハロゲン化物は、通常の方法で、芳香族カルボン酸を、ハロゲン化剤と反応させることによって調製してもよい。ハロゲン化剤は、例えば、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、塩化オキサリル、及びホスゲンを包含する。

【0287】

混合酸無水物は、通常の方法で、芳香族カルボン酸を、エチルクロロカーボネートなどのアルキルクロロカーボネートと、又は塩化ピバロイルなどの脂肪族カルボン酸塩化物と反応させることによって調製してもよい。

【0288】

活性エステルは、通常の方法で、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド又は1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドなどの縮合剤の存在下で、芳香族カルボン酸を、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシタルイミド、若しくは1-ヒドロキシベンゾトリニアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物と、又は4-ニトロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール若しくはペンタクロロフェノールなどのフェノール化合物と反応させることによって調製してもよい。10

【0289】

活性アミドは、通常の方法で、芳香族カルボン酸を、例えば、1,1'-カルボニルジイミダゾール又は1,1'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)と反応させることによって調製してもよい。20

【0290】

アミノ化合物と、カルボン酸の反応性誘導体間の反応は、一般に、1molのアミノ化合物あたり、0.5molから過剰モル量の、好ましくは、1molから1.5molのカルボン酸の反応性誘導体を使用して達成してもよい。

【0291】

反応は、一般に、不活性溶媒中で達成してもよい。不活性溶媒として、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ピリジン、及びそれらの混合物が好ましい。

【0292】

反応は、塩基の不在下で進行してもよいが、より円滑に促進するためには、塩基の存在下で反応を達成することが好ましい。30

【0293】

塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を包含する。

【0294】

通常、塩基は、1molのアミノ化合物に対して、1molから過剰モル量で使用することが好ましい。塩基が液体である場合には、塩基はまた、溶媒としても働き得る。

【0295】

反応温度は、通常、-50 ~ 120、好ましくは、-20 ~ 80 である。40

【0296】

反応時間は、通常、5分~7日、好ましくは、30分~24時間である。

【0297】

反応後、反応系を通常の方法で進行させて、所望の化合物の粗生成物を得てもよい。このように得られた化合物を、通常の方法で精製してもよいし、精製しなくてもよく、必要に応じて、次の反応に付してもよい。

【0298】

反応後、生成物が保護基を有する場合には、保護基を除去してもよい。生成物が保護基を有さない場合には、任意の通常の方法で処理してもよく、所望の最終生成物が、このように得られる。50

【0299】

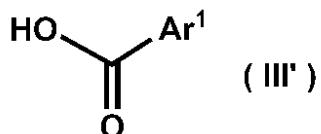
式(II)及び(III)の化合物は、市販の製品であってもよく、既知方法に従って、若しくは、既知方法と同様の方法に従って、若しくは実施例及び参考実施例に記載される方法を参照して、必要に応じて、適宜組み合わせて調製してもよい。

【0300】

あるいは、本発明の化合物(I)は、式(III')の化合物又はその反応性誘導体の代わりに、式(III'')：

【0301】

【化9】



10

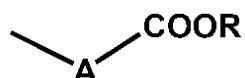
【0302】

[式中、Ar¹は、上記と同様の意味を有するが、それは、ハロゲン原子若しくはトリフルオロメチルスルホニル基、又は有機化学の分野でそれ自体周知の化学的方法に従って、前記脱離基に変換され得るその他の基などの脱離基を有してもよい]

の化合物又はその反応性誘導体を反応させ、次いで、有機化学の分野でそれ自体周知の化学的方法に従ってAr¹に、式：

【0303】

【化10】



20

【0304】

の基を導入することによって製造してもよい。

【0305】

式(I)の化合物は、経口的に投与してもよく、非経口的に投与してもよく、所望の投与経路に適した製剤に調製した後、例えば、高血圧症、狭心症、心不全、心筋梗塞、卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質異常、及び動脈硬化症などの血管疾患；過食症及び糖尿病性神經障害などの神經系疾患；メタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、非アルコール性脂肪肝疾患、ホルモン分泌不全、痛風、及び脂肪肝などの代謝疾患；月経異常、性機能障害などの生殖器疾患；肝機能障害、脾炎、胆囊炎、及び胃食道逆流症などの消化系疾患；ピックウィック症候群及び睡眠時無呼吸症候群などの呼吸器疾患；細菌、真菌、又は寄生生物によって引き起こされる感染性疾患；悪性腫瘍；並びに関節炎及び皮膚潰瘍などの炎症性疾患のための治療薬として使用してもよい。

【0306】

以下の「糖尿病関連疾患」とは、2型糖尿病と関連している、疾患、障害、及び状態であり、したがって、それらは本発明の化合物を用いる治療によって治療、制御、又は場合によっては、予防され得る：(1)高血糖症、(2)低耐糖能、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満症、(5)脂質障害、(6)脂質異常症、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDLレベル、(11)高LDLレベル、(12)アテローム性動脈硬化症及びその後遺症、(13)血管再狭窄、(14)過敏性腸症候群、(15)クローン病及び潰瘍性大腸炎をはじめとする炎症性腸疾患、(16)その他の炎症状態、(17)脾炎、(18)腹部肥満、(19)神経変性性疾患、(20)網膜症、(21)腎症、(22)神經障害、(23)シンドロームX、(24)卵巣アンドロゲン過剰症(多嚢胞性卵巣症候群)、及びインスリン抵抗性が成分であるその他の疾患。メタボリックシンドロームとしても知られている、シンドロームXでは、肥満が、インスリン抵抗性、糖尿病、脂質異常症、高血圧症、及び心臓血管上昇のリス

30

40

50

クを助長すると考えられている。したがって、ACC1/2阻害剤はまた、この状態と関連している高血圧症を治療するために有用であり得る。

【0307】

本発明の一態様は、それを必要とする患者に、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上又は予防上有効な量を投与することを含んでなる、ACC-1又はACC-2の調節に応答する障害、疾患、又は状態を治療又は予防する方法を提供する。

【0308】

本発明の別の態様は、それを必要とする患者に、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上又は予防上有効な量を投与することを含んでなる、メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、脂質異常症、非アルコール性脂肪肝疾患、肥満症、糖尿病、過食症、悪性腫瘍、又は感染性疾患を治療又は予防する方法を提供する。10

【0309】

本発明の別の態様は、それを必要とする患者に、請求項1に記載の化合物、又はその塩又はエステルの治療上有効な量を投与することを含んでなる、メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、肥満症、糖尿病、過食症、悪性腫瘍、又は感染性疾患を治療する方法を提供する。

【0310】

本発明の別の態様は、それを必要とする患者に、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上又は予防上有効な量を投与することを含んでなる、糖尿病を治療又は予防する方法を提供する。20

【0311】

本発明の別の態様は、それを必要とする患者に、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上又は予防上有効な量を投与することを含んでなる、肥満症を治療又は予防する方法を提供する。

【0312】

本発明の別の態様は、それを必要とする患者に、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上又は予防上有効な量を投与することを含んでなる、過食、過食症、高血圧症、血漿インスリン濃度の上昇、インスリン抵抗性、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、腎臓癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、心疾患、心拍リズムの異常、及び不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠動脈心疾患、突然死、卒中、多囊胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性症候群、性機能、及び生殖機能障害、不妊症、性腺機能低下症、多毛症、肥満関連胃食道逆流、ピックウィック症候群、炎症、脈管構造の全身炎症、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風、便秘、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、心肥大、左心室肥大からなる群から選択される肥満関連疾患を治療又は予防する方法を提供する。30

【0313】

本発明の別の態様は、それを必要とする患者に、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上又は予防上有効な量を投与することを含んでなる、高脂血症又は脂質異常症を治療又は予防する方法を提供する。40

【0314】

本発明の別の態様は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上又は予防上有効な量を投与することを含んでなる、カロリー摂取する方法を提供する。本発明の別の態様は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上又は予防上有効な量を投与することを含んでなる、食物摂取を低減する方法を提供する。本発明の別の態様は、それを必要とする患者に、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上又は予防上有効な量を投与することを含んでなる、満腹感を増大する方法を提供する。本発明の別の態様は、それを必50

要とする患者に、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上又は予防上有効な量を患者に投与することを含んでなる、食欲を低減する方法を提供する。

【0315】

本発明はまた、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを、その状態を治療又は予防するのに有用であるとわかっている別の薬剤の治療上又は予防上有効な量と組み合わせて投与することによって、肥満症を治療又は予防する方法に関する。

【0316】

本発明はまた、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを、その状態を治療又は予防するのに有用であるとわかっている別の薬剤の治療上又は予防上有効な量と組み合わせて投与することによって、糖尿病を治療又は予防する方法に関する。

10

【0317】

本発明はまた、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを、その状態を治療又は予防するのに有用であるとわかっている別の薬剤の治療上又は予防上有効な量と組み合わせて投与することによって、高脂血症又は脂質異常症を治療又は予防する方法に関する。

【0318】

本発明の別の態様は、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

20

【0319】

本発明のさらに別の態様は、医薬において使用するための式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルに関する。

【0320】

本発明のさらに別の態様は、それを必要とする患者におけるACC-1又はACC-2によって媒介される疾患の治療又は予防、又は抑制にとって有用である医薬の製造のための式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの使用に関する。

【0321】

本発明のさらに別の態様は、それを必要とする患者における、メタボリックシンドローム、高脂血症、脂質異常症、非アルコール性脂肪肝疾患、肥満症、糖尿病、過食症、悪性腫瘍、又は感染性疾患の治療又は予防にとって有用である医薬の製造のための、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの使用に関する。

30

【0322】

本発明のさらに別の態様は、それを必要とする患者における肥満症の治療又は予防にとって有用である医薬の製造のための、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの使用に関する。

【0323】

本発明のさらに別の態様は、それを必要とする患者における、糖尿病の治療又は予防にとって有用である医薬の製造のための、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの使用に関する。

40

【0324】

本発明のさらに別の態様は、それを必要とする患者における、高脂血症又は脂質異常症の治療又は予防にとって有用である医薬の製造のための、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの使用に関する。

【0325】

本発明のさらに別の態様は、肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患、又は肥満関連疾患の、このような治療を必要とする患者における、治療、制御、又は予防にとって有用である医薬の製造のための、式(Ⅰ)の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上有効な量、及びインスリン増感剤、インスリンミメティック、スルホニル尿素、

50

- グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ 4 (D P P - 4 又は D P - I V) 阻害剤、グルカゴン様ペプチド 1 (G L P - 1) アゴニスト、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、セトロニン性薬物、3 - アドレナリン受容体アゴニスト、ニューロペプチド Y 1 アンタゴニスト、ニューロペプチド Y 2 アゴニスト、ニューロペプチド Y 5 アンタゴニスト、脾臓リパーゼ阻害剤、カンナビノイド C B₁ 受容体アンタゴニスト、又はインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体アンタゴニスト、メラノコルチン 4 受容体アゴニスト、ポンベシン受容体サブタイプ 3 アゴニスト、グレリン受容体アンタゴニスト、P YY、P YY_{3 - 3 6}、及び N K - 1 アンタゴニスト、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される薬剤の治療上有効な量の使用に関する。

【 0 3 2 6 】

10

本発明のさらに別の態様は、有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル、及び有効量の薬剤を、一緒に又は別個に含む、肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患、又は肥満関連疾患の治療又は予防のための医薬の製造のための、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上有効な量、及びインスリン増感剤、インスリンミメティック、スルホニル尿素、- グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ 4 (D P P - 4 又は D P - I V) 阻害剤、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、セトロニン性薬物、3 - アドレナリン受容体アゴニスト、ニューロペプチド Y 1 アンタゴニスト、ニューロペプチド Y 2 アゴニスト、ニューロペプチド Y 5 アンタゴニスト、脾臓リパーゼ阻害剤、カンナビノイド C B₁ 受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体アンタゴニスト、メラノコルチン 4 受容体アゴニスト、ポンベシン受容体サブタイプ 3 アゴニスト、グレリン受容体アンタゴニスト、P YY、P YY_{3 - 3 6}、及び N K - 1 アンタゴニスト、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される薬剤の治療上有効な量の使用に関する。

【 0 3 2 7 】

20

本発明のさらに別の態様は、肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患、又は肥満関連疾患における同時、別個又は連続使用のための組合せ製剤として、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上有効な量；並びにインスリン増感剤、インスリンミメティック、スルホニル尿素、- グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ 4 (D P P - 4 又は D P - I V) 阻害剤、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、セトロニン性薬物、3 - アドレナリン受容体アゴニスト、ニューロペプチド Y 1 アンタゴニスト、ニューロペプチド Y 2 アゴニスト、ニューロペプチド Y 5 アンタゴニスト、脾臓リパーゼ阻害剤、カンナビノイド C B₁ 受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニスト、メラノコルチン 4 受容体アゴニスト、ポンベシン受容体サブタイプ 3 アゴニスト、グレリン受容体アンタゴニスト、P YY、P YY_{3 - 3 6}、及び N K - 1 アンタゴニスト、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される薬剤の治療上有効な量を含有する製品に関する。

【 0 3 2 8 】

30

本発明のさらに別の態様は、肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患、又は肥満関連疾患の、このような治療を必要とする患者における、治療、制御、又は予防にとって有用である医薬の製造のための式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの治療上有効な量、並びにシンバスタチン、メバスタチン、エゼチミブ、アトルバスタチン、シタグリブチン、メトホルミン、シブトラミン、オルリストット、クネクサ、トピラメート、フェンテルミン、ロサルタン、ヒドロクロロチアジドとともにロサルタン、又は C B 1 アンタゴニスト / リモナバン、N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 (S) - フェニル - 1 (S) - メチルプロピル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - 2 - ピリミジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド、N - [(1 S , 2 S) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - シアノフェニル) - 1 - メチルプロピル] - 2 - メチル - 2 - { [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] オキシ } プロパンアミド、N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (5 - クロロ - 3 - ピリジル) - 1 - メチルプロピル] - 2 - (

40

50

5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド、3 - { 1 - [ビス (4 - クロロフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イリデン } - 3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンニトリル、1 - { 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) ペンチル] - アゼチジン - 3 - イル } - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル、3 - ((S) - (4 - クロロフェニル) { 3 - [(1 S) - 1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) - ベンゾニトリル、3 - ((4 - クロロフェニル) { 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル] 10
アゼチジン - 1 - イル } メチル) ベンゾニトリル、3 - ((1 S) - 1 - { 1 - [(S) - (3 - シアノフェニル) (4 - シアノフェニル) メチル] アゼチジン - 3 - イル } - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、3 - [(S) - (4 - クロロフェニル) (3 - { (1 S) - 2 - フルオロ - 1 - [3 - フルオロ - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 4 - イル) フェニル] - 2 - メチルプロピル } アゼチジン - 1 - イル } メチル] ベンゾニトリル、及び 5 - ((4 - クロロフェニル) { 3 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル] アゼチジン - 1 - イル } メチル) チオフェン - 3 - カルボニトリルから選択されるインバースアゴニスト、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステル又はプロドラッグからなる群から選択される少なくとも 1 つの薬剤の治療上有効な量の使用に関する。 20

【 0329 】

本発明の化合物の臨床使用では、薬学的に許容される添加剤をそれに加えて、所望の投与経路に一致する種々の製剤を調製してもよく、その製剤を投与してもよい。医薬組成物の分野で通常使用される種々の添加剤は、本明細書において使用してもよく、それは、例えば、ゼラチン、ラクトース、スクロース、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コーンスターーチ、微晶質ワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水カルシウムホスフェート、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、スクロース脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、パルミトレイン酸、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアガム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン、及びヒドロキシプロピルシクロデキストリンを包含する。 30

【 0330 】

このような添加剤と組み合わせ、本発明の化合物を、種々の形態の製剤、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、及び坐剤などの固体製剤；並びにシロップ剤、エリキシル剤、及び注射剤などの液体製剤に製剤してもよい。これらの製剤は、医薬組成物の分野で公知の任意の方法で製造してもよい。液体製剤は、使用前に、水に、又はその他の適当な媒体に溶解又は懸濁されるような形態のものであり得る。特に、注射剤用には、製剤は、必要に応じて、生理食塩水又はグルコース溶液に溶解又は懸濁してもよく、また、それにバッファー及び防腐剤を加えてもよい。 40

【 0331 】

本発明の化合物は、化合物での治療を必要とする、ヒト及び他の哺乳類をはじめとする動物並びに植物にとって有効である。哺乳類に関しては、ヒトが好ましく、男性又は女性のいずれでもあり得る。ヒト以外の哺乳類として、例えば、イヌ及びネコなどのコンパニオンアニマルがある。本発明の化合物は、イヌ及びネコの肥満症及び肥満関連障害にとっても有効である。一般医、獣医、及び臨床医ならばいずれも、あるとすれば、本発明の化合物を用いる治療の必要性を容易に決定することができる。

【 0332 】

本発明の化合物が、例えば、臨床使用される場合には、患者の性別、年齢、体重、及び 50

状態に応じて、並びに化合物を用いる必要な治療の種類及び範囲に応じて、その用量及びその投与頻度を変更してもよい。経口投与では、通常、化合物の用量は、成人一日あたり 0.01 ~ 100 mg / kg、好ましくは、成人一日あたり 0.03 ~ 1 mg / kg であり得、投与頻度は、好ましくは、1回~数回であり；非経口投与では、用量は、成人一日あたり 0.001 ~ 10 mg / kg、好ましくは、成人一日あたり 0.001 ~ 0.1 mg / kg、より好ましくは、成人一日あたり 0.01 ~ 0.1 mg / kg であり得、投与頻度は、好ましくは、1回~数回である。経口投与には、組成物は、治療すべき患者への投与量の症候性調整のために、1.0 ~ 1000 mg の有効成分、具体的には、1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、及び 1000.0 mg の有効成分を含有する錠剤の形態で提供されることが好ましい。化合物は、1日あたり 1 ~ 4 回、好ましくは、1日あたり 1 回又は 2 回の投与計画で投与してよい。
10

【0333】

肥満症及び／又は糖尿病及び／又は高脂血症及び／又は脂質異常症及び／又は非アルコール性脂肪肝疾患又は本発明の化合物が指示されるその他の疾患を治療又は予防する場合には、通常、本発明の化合物が、動物の体重 1 キログラムあたり約 0.1 mg ~ 約 100 mg の一日投与量で投与され、好ましくは、単回一日用量として、又は 1 日あたり 2 回 ~ 6 回の分割用量で、又は持続放出形態で与えられる場合に満足のいく結果が得られる。最も大きな哺乳類には、合計一日用量は、約 1.0 mg ~ 約 1000 mg、好ましくは、約 1 mg ~ 約 50 mg である。70 kg の成人の場合には、合計一日用量は、通常、約 7 mg ~ 約 350 mg となる。この用法用量は、最適治療反応を提供するよう調整してもよい。
20

【0334】

一般医、獣医及び臨床医ならば、所望の疾患を治療、予防、阻害、遅延、又は停止するのに必要な医薬品の有効な用量を容易に決定でき、化合物を用いて罹患患者を容易に治療できる。

【0335】

製剤は、本発明の化合物を、製剤の 1.0 ~ 100 重量%、好ましくは、1.0 ~ 60 重量% の量で含み得る。製剤は、任意のその他の治療上有効である化合物を含み得る。
30

【0336】

本発明の化合物は、その使用では、疾患、例えば、高血圧症、狭心症、心不全、心筋梗塞、卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質異常、及び動脈硬化症などの血管疾患；過食症及び糖尿病性神経障害などの神経系疾患；メタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、糖尿病前症、インスリン抵抗性、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、非アルコール性脂肪肝疾患、ホルモン分泌不全、痛風、及び脂肪肝などの代謝疾患；月経異常及び性機能障害などの生殖器疾患；肝機能障害、膵炎、胆囊炎、及び胃食道逆流症などの消化管疾患；ピックウィック症候群及び睡眠時無呼吸症候群などの呼吸系疾患；細菌、真菌、又は寄生生物によって引き起こされる感染性疾患；悪性腫瘍；並びに関節炎及び皮膚潰瘍などの炎症性疾患の治療にとって有用である、任意のその他の治療薬と組み合わせられる。組み合わせられる個々の成分は、1 種の製剤としてか、異なる製剤としてのいずれかで、同時に投与してもよく、治療期間の間の異なる時間に投与してもよい。したがって、本発明は、同時又は異なる時間でのありとあらゆる投与様式を包含すると解釈されるべきであり、本発明における投与は、そのように解釈されるべきである。本発明の化合物と、上記の疾患にとって有用である他の治療薬の組合せの範囲は、原則として、本発明の化合物と、上記の疾患にとって有用であるありとあらゆる医薬品のすべての組合せを包含する。
40

【0337】

組合せは、本発明の化合物及びその他の活性物質 1 種の組成物だけでなく、本発明の化合物及びその他の活性物質 2 種以上の組成物も含む。本発明の化合物と、上記の疾患のた
50

めの治療薬から選択される1種、2種、又はそれ以上の活性物質の組合せの多数の例がある。例えば、メタボリックシンドロームの治療、管理、及び予防には、本発明の化合物と、抗高脂血症薬、脂質低下剤、及び抗糖尿病薬から選択される1種、2種、又はそれ以上の活性物質の組合せが有用である。特に、抗糖尿病薬及び/又は抗高脂血症薬又は脂質低下剤に加え、抗肥満薬及び抗高血圧症薬も含む組成物は、メタボリックシンドロームの治療、管理、及び予防のために相乗作用を示し得る。

【0338】

本発明の化合物と組み合わせてもよい医薬品として、例えば、A C A T 阻害剤、-遮断薬、アルドースレダクターゼ阻害剤、-アミラーゼ阻害剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体アンタゴニスト、陰イオン交換樹脂、食欲低下薬、抗酸化薬、抗血小板薬、-遮断薬、ビグアナイド剤、カルシウムアンタゴニスト、C B 1 受容体インバースアゴニスト/アンタゴニスト、C E T P 阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、D G A T 阻害剤、D P - I V 阻害剤、利尿薬、エイコサペンタエン酸、エンドセリンアンタゴニスト、F L A P 阻害剤、F X R モジュレーター、グレリンアンタゴニスト、G L P - 1 アゴニスト、G L P - 1 分泌促進物質、グルカゴンアンタゴニスト、グルコキナーゼアクチベーター、グルココルチコイド受容体リガンド、-グルコシダーゼ阻害剤、G P A T 阻害剤、ヒスタミン-H 3 受容体リガンド、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、H S D 阻害剤、インスリン、及びインスリンミメティクス、V E G F 阻害剤及びP D G F 阻害剤などのキナーゼ阻害剤、レプチン、リパーゼ阻害剤、5 - L O 阻害剤、L X R リガンド、メラノコルチンアゴニスト、M C H アンタゴニスト、M T T P 阻害剤、オレキシンアンタゴニスト、オピオイドアンタゴニスト、ニューロペプチドYアンタゴニスト、ニコチン酸アゴニスト、P P A R リガンド、P T P - 1 B 阻害剤、S C D - 1 阻害剤、セロトニン輸送体阻害剤、S G L T 阻害剤、S U R リガンド、甲状腺ホルモンアゴニスト、U C P アクチベーター、V P A C 受容体アゴニストがある。

【0339】

より具体的には、異なる又は同一の医薬組成物として、本発明の化合物と組み合わせてもよい、その他の有効成分の例を、以下に示すが、これは本発明を限定するものではない。

【0340】

(a) 抗糖尿病医薬又は薬剤、例えば、(1) グリタゾン(例えば、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、イサグリタゾン(MCC-555)、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、ツラリック(tularik)、B R L 4 9 6 5 3、C L X - 0 9 2 1、5 - B T Z D)、並びにG W - 0 2 0 7、L G - 1 0 0 6 4 1、及びL Y - 3 0 0 5 1 2などのP P A R - アゴニスト；(2) ブホルミン、メトホルミン、及びフェンホルミンなどのビグアナイド；(3) タンパク質チロシンホスファターゼ-1 B(P T P - 1 B)阻害剤；(4) スルホニル尿素、例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ダイアビネス(diabinese)、グリベンクラミド、グリビジド、グリブリド、グリメビリド、グリクラジド、グリベンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、及びトルブタミド；(5) レパグリニド、ナテグリニドなどといったメグリチニド；(6) アカルボース、アジポシン、カミグリボース、エミグリテート、ミグリトール、ボグリボース、プラディマイシン-Q、サルボスタチン、C K D - 7 1 1、M D L - 2 5, 6 3 7、M D L - 7 3, 9 4 5、及びM O R 1 4などの-グルコシダーゼ阻害剤；(7) テンダミstatt、トレスタチン、及びA 1 - 3 6 8 8などの-アミラーゼ阻害剤；(8) リノグリリド、A - 4 1 6 6などといったインスリン分泌促進物質；(9) クロモキシル及びエトモキシルなどの脂肪酸酸化阻害剤；(10) ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサン、エアロキサン(earoxan)、及びフルパロキサンなどの-2アンタゴニスト；(11) インスリン及びインスリンミメティクス、例えば、ビオタ、L P - 1 0 0、ノバラピッド(novarapid)、インスリンドエミル、インスリンリスプロ、インスリングラルギン、インスリン亜鉛懸濁液(レンテ及びウルトラレンテ)、L y s - P r o インスリン、G L P - 1 (73-7)(インス

10

20

30

40

50

リントロピン)、及びGLP-1(7-36)-NH₂ ; (12)非チアゾリジンジオン、例えば、JT-501、ファルグリタザル(GW-2570/GI-262579)、及びムラグリタザール；ムラグリタザールなどのPPAR / アゴニスト、及びUS6,414,002に開示される化合物；(13)MK-0767/KRP-297、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、L-796449、LR-90、及びSB219994などのPPAR- / デュアルアゴニスト；(14)その他のインスリン増感剤；(15)V PAC 2受容体アゴニスト；(16)グルコキナーゼアクチベーター；並びに(17)シタグリプチン(ジャヌビア(登録商標))、イソロイシンチアゾリジド(P32/98)；NVP-DPP-728；ビルダグリプチン(LAF 237)；P93/01；デナグリプチン(GSK823093)、SYR322、R00730699、TA-6666、及びサクサグリプチン(BMS477118)などのDPP-4阻害剤。
10

【0341】

(b)脂質低下剤、例えば、(1)コレステラミン、コレセベラム、コレステポール、架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、コレステド(Colestid)(登録商標)、ロコレスト(Lochol est)(登録商標)、及びクエストラン(登録商標)などといった胆汁酸捕捉剤；(2)アトルバスタチン、イタバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン、ロスバスタチン、及びシンバスタチン、ZD-4522などといったHMG-CoAレダクターゼ阻害剤；(3)HMG-CoAシンターゼ阻害剤；(4)スタノールエステル、-シストステロール、チクエシドなどのステロールグリコシド、及びエゼチミブのようなアゼチジノンなどのコレステロール吸収阻害剤；(5)アバシミブ、エフルシミブ、KY505、及びSMP797などといったアシル補酵素A-コレステロールアシル-トランスフェラーゼ(ACAT)阻害剤；(6)JTT705、トルセトラピブ、CP532632、BAY63-2149、SC591、及びSC795などといったCETP阻害剤；(7)スクアレンシンターゼ阻害剤；(8)プロブコールなどの抗酸化剤；(9)ベクロフィブラーート、ベンザフィブラーート、シプロフィブラーート、クロフィブラーート、エトフィブラーート、フェノフィブラーート、ゲムカベン(gemcabene)、ゲムフィブロジル、及びその他のフィブリシン酸誘導体、例えば、GW7647、BM170744、LY518674、アトロミド(登録商標)、ロピッド(登録商標)、及びトライコア(登録商標)、並びにWO97/36579に記載される化合物などといったPPAR-アゴニスト；(10)GW4064、SR103912などといったFXR受容体モジュレーター；(11)GW3965、T9013137、及びXTCO179628などといったLXR受容体リガンド；(12)ナイアシンなどのリポタンパク質合成阻害剤；(13)レニン/アンジオテンシン系阻害剤；(14)PPAR-部分アゴニスト；(15)BARI1453、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706などといった胆汁酸再吸収阻害剤；(16)GW501516、GW590735、及びWO97/28149に記載される化合物などといったPPAR-アゴニスト；(17)トリグリセリド合成阻害剤、(18)インプリタピド、LAB687、及びCP346086などのミクロソームトリグリセリド輸送(MTTP)阻害剤；(19)転写モジュレーター、(20)スクアレンエポキシダーゼ阻害剤；(21)低密度リポタンパク質(LDL)受容体インデューサー；(22)血小板凝集阻害剤；(23)5-LLO又はFLAP阻害剤；並びに(24)ナイアシン受容体アゴニスト；並びに
20

【0342】

(c)降圧剤、例えば、(1)クロルタリドン、クロロチアジド、ジクロフェナミド、ヒドロフルメチアジド、インダパミド、及びヒドロクロロチアジドを含むチアジドなどの利尿薬；ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、及びトルセミドなどのループ利尿薬；アミロライド、トリアムテレンなどのカリウム保持性利尿薬；スピロノラクトン、及びエピレノンなどといったアルドステロンアンタゴニスト；(2)アセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、カルテオロ
30

ール、カルベジロール、セリプロロール、エスマロール、インデノロール、メタプロロール、ナドロール、ネビボロール、ベンプトロール、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、テルタトロール、チリソロール、及びチモロールなどといった - アドレナリン作動性遮断薬；(3)アムロジピン、アラニジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、ベニジピン、ベプリジル、シナルジピン、クレビジピン、ジルチアゼム、エホニジピン、フェロジピン、ガロバミル、イスラジピン、ラシジピン、レミルジピン、レルカニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレングイピン、マニジピン、プラニジピン、及びベラバミルなどといったカルシウムチャネル遮断薬；(4)ベナゼブリル、カブトブリル、シラザブリル、デラブリル、エナラブリル、ホシノブリル、イミダブリル、リシノブリル、モエキシブリル、キナブリル、キナブリラート、ラミブリル、ペリンドブリル、ペリンドロブリル、クアニブリル(*quani p r i l*)、スピラブリル、テノカブリル、トランドラブリル、及びゾフェノブリルなどといったアンジオテンシン変換酵素(A C E)阻害剤；(5)中性エンドペプチダーゼ阻害剤、例えば、オマバトリラト、カドキサトリル(*c a d o x a t r i l*)、エカドトリル、フォシドトリル、サンバトリラット、AVE 7 6 8 8、ER 4 0 3 0など；(6)エンドセリンアンタゴニスト、例えば、ボセンタン、テゾセンタン、A 3 0 8 1 6 5、及びYM 6 2 8 9 9など；(7)血管拡張薬、例えば、ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、及びニコチニルアルコール；(8)アンジオテンシンⅠ受容体アンタゴニスト、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、及びヒドロクロロチアジド、プラトサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、EXP-3 1 3 7、FIG 6 8 2 8 K、及びRNH 6 2 7 0など；(9) / - アドレナリン作動性遮断薬、例えば、ニプラジロール、アロチノロール、及びアモスラロール；(10) 1 遮断薬、例えば、テラゾシン、ウラピジル、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP 1 6 4、及びXEN 0 1 0；(11) 2 アゴニスト、例えば、ロフェキシジン、チアメニジン、モクソニジン、リルメニジン、及びグアノベンズ(*g u a n o b e n z*)；(12)アルドステロン阻害剤；並びに

【0343】

(d)抗肥満症薬、例えば、(1)5HT(セロトニン)輸送体阻害剤、例えば、パロキセチン、フルオキセチン、フェンフルラミン、フルボキサミン、セルトラリン、及びイミプラミン；(2)NE(ノルエピネフリン)輸送体阻害剤、例えば、GW 3 2 0 6 5 9、デスピラミン、タルスプラム、ノミフェンシンなど；(3)CB-1(カンナビノイド-1受容体)アンタゴニスト/インバースアゴニスト、例えば、リモナバン(サノフィサンテラボ)、SR-1 4 7 7 7 8(サノフィ サンテラボ)、BAY 6 5 - 2 5 2 0(バイエル)、SLV 3 1 9(ソルベイ)；並びにUSP 5, 5 3 2, 2 3 7, 4, 9 7 3, 5 8 7, 5, 0 1 3, 8 3 7, 5, 0 8 1, 1 2 2, 5, 1 1 2, 8 2 0, 5, 2 9 2, 7 3 6, 5, 6 2 4, 9 4 1, 6, 0 2 8, 0 8 4, WO 9 6 / 3 3 1 5 9, WO 9 8 / 3 3 7 6 5, WO 9 8 / 4 3 6 3 6, WO 9 8 / 4 3 6 3 5, WO 0 1 / 0 9 1 2 0、WO 0 1 / 9 6 3 3 0, WO 9 8 / 3 1 2 2 7, WO 9 8 / 4 1 5 1 9, WO 9 8 / 3 7 0 6 1, WO 0 0 / 1 0 9 6 7, WO 0 0 / 1 0 9 6 8, WO 9 7 / 2 9 0 7 9, WO 9 9 / 0 2 4 9 9, WO 0 1 / 5 8 8 6 9, WO 0 2 / 0 7 6 9 4 9, WO 0 1 / 6 4 6 3 2, WO 0 1 / 6 4 6 3 3, WO 0 1 / 6 4 6 3 4, WO 0 3 / 0 0 6 0 0 7, WO 0 3 / 0 0 7 8 8 7, WO 0 4 / 0 4 8 3 1 7, WO 0 5 / 0 0 0 8 0 9、及びEPO番号EP-6 5 8 5 4 6、EP 6 5 6 3 5 4、EP 5 7 6 3 5 7に開示される化合物；(4)グレリンアンタゴニスト、例えば、WO 0 1 / 8 7 3 3 5, WO 0 2 / 0 8 2 5 0に開示されるもの；(5)H3(ヒスタミンH3)アンタゴニスト/インバースアゴニスト、例えば、チオペラミド、3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピルN-(4-ペンテニル)カルバメート、クロベンプロピット、ヨードフェンプロピット、イモプロキシファン、GT 2 3 9 4(グリアテック)、A 3 3 1 4 4 0、及びWO 0 2 / 1 5 9 0 5に開示されるもの、O-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール]カルバメート(Kiec-Kononowicz, K.ら、Pharmazie, 55: 3 4 9 ~ 3 5 50

5 頁(2000))、ピペリジン含有ヒスタミンH3 - 受容体アンタゴニスト(L aze
w s k a , D . ら、 Pharmazie , 56 : 927 ~ 932 頁(2001年))、ベ
ンゾフェノン誘導体、及び関連化合物(Sasse , A . ら、 Arch . Pharm . (Weinheim) 334 : 45 ~ 52 頁(2001年))、置換N - フェニルカルバメ
ート(Reidemeister , S . ら、 Pharmazie , 55 : 83 ~ 86 頁(2000年))、及びプロキシファン誘導体(Sasse , A . ら、 J . Med . Chem . , 43 : 3335 ~ 3343 頁(2000年)) ; (6) メラニン濃縮ホルモン1受
容体(M C H 1 R)アンタゴニスト、例えば、T - 226296(タケダ)、S N P - 7
941(シナプティック(S y n a p t i c))、並びにW O 0 1 / 8 2 9 2 5 、 W O
1 / 8 7 8 3 4 、 W O 0 2 / 0 5 1 8 0 9 、 W O 0 2 / 0 6 2 4 5 、 W O 0 2 / 0 7 6 9
2 9 、 W O 0 2 / 0 7 6 9 4 7 、 W O 0 2 / 0 4 4 3 3 、 W O 0 2 / 5 1 8 0 9 、 W O
2 / 0 8 3 1 3 4 、 W O 0 2 / 0 9 4 7 9 9 、 W O 0 3 / 0 0 4 0 2 7 、 及び日本国特許
出願番号J P 1 3 2 2 6 2 6 9 、 J P 2 0 0 4 - 1 3 9 9 0 9 に開示されるもの ; (7)
M C H 2 R (メラニン濃縮ホルモン2R)アゴニスト/アンタゴニスト ; (8) N P Y 1
(ニューロペプチドY Y1)アンタゴニスト、例えば、B I B P 3 2 2 6 、 2 - [1 -
(5 - クロロ - 3 - イソプロピルオキシカルボニルアミノフェニル)エチルアミノ] - 6
- [2 - (5 - エチル - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)エチル] - 4 - モ
ルホリノピリジン、B I B O 3 3 0 4 、 L Y - 3 5 7 8 9 7 、 C P - 6 7 1 9 0 6 、 G I
- 2 6 4 8 7 9 A 、 並びにU S P 6 , 0 0 1 , 8 3 6 、 W O 9 6 / 1 4 3 0 7 、 W O 0 1
/ 2 3 3 8 7 、 W O 9 9 / 5 1 6 0 0 、 W O 0 1 / 8 5 6 9 0 、 W O 0 1 / 8 5 0 9 8 、
W O 0 1 / 8 5 1 7 3 、 及びW O 0 1 / 8 9 5 2 8 に開示されるもの ; (9) N P Y 5 (ニ
ューロペプチドY Y5)アンタゴニスト、例えば、L - 1 5 2 , 8 0 4 、 G W - 5 6
9 1 8 0 A 、 G W - 5 9 4 8 8 4 A 、 G W - 5 8 7 0 8 1 X 、 G W - 5 4 8 1 1 8 X 、 F
R 2 3 5 , 2 0 8 、 F R 2 2 6 9 2 8 、 F R 2 4 0 6 6 2 、 F R 2 5 2 3 8 4 、 1 2 2 9
U 9 1 、 G I - 2 6 4 8 7 9 A 、 C G P 7 1 6 8 3 A 、 L Y - 3 7 7 8 9 7 、 L Y 3 6 6
3 7 7 、 P D - 1 6 0 1 7 0 、 S R 1 2 0 5 6 2 A 、 S R 1 2 0 8 1 9 A 、 J C F - 1 0
4 、 H 4 0 9 / 2 2 、 並びにU S P 6 , 0 5 7 , 3 3 5 、 同 6 , 0 4 3 , 2 4 6 、 同 6
, 1 4 0 , 3 5 4 、 同 6 , 1 6 6 , 0 3 8 、 同 6 , 1 8 0 , 6 5 3 、 同 6 , 1 9 1 , 1 6
0 、 同 6 , 2 5 8 , 8 3 7 、 同 6 , 3 1 3 , 2 9 8 、 同 6 , 3 3 7 , 3 3 2 、 同 6 , 3 2
9 , 3 9 5 、 同 6 , 3 4 0 , 6 8 3 、 同 6 , 3 2 6 , 3 7 5 、 同 6 , 3 2 9 , 3 9 5 、 同
6 , 3 3 7 , 3 3 2 、 同 6 , 3 3 5 , 3 4 5 、 同 6 , 3 8 8 , 0 7 7 、 同 6 , 4 6 2 , 0
5 3 、 同 6 , 6 4 9 , 6 2 4 、 同 6 , 7 2 3 , 8 4 7 、 E P O E P - 0 1 0 1 0 6 9 1
、 E P - 0 1 0 4 4 9 7 0 、 P C T W O 9 7 / 1 9 6 8 2 、 W O 9 7 / 2 0 8 2 0 、 W
O 9 7 / 2 0 8 2 1 、 W O 9 7 / 2 0 8 2 2 、 W O 9 7 / 2 0 8 2 3 、 W O 9 8 / 2 7 0
6 3 、 W O 0 0 / 1 0 7 4 0 9 、 W O 0 0 / 1 8 5 7 1 4 、 W O 0 0 / 1 8 5 7 3 0 、 W
O 0 0 / 6 4 8 8 0 、 W O 0 0 / 6 8 1 9 7 、 W O 0 0 / 6 9 8 4 9 、 W O 0 1 / 0 9 1
2 0 、 W O 0 1 / 1 4 3 7 6 、 W O 0 1 / 8 5 7 1 4 、 W O 0 1 / 8 5 7 3 0 、 W O 0 1
/ 0 7 4 0 9 、 W O 0 1 / 0 2 3 7 9 、 W O 0 1 / 2 3 3 8 8 、 W O 0 1 / 2 3 3 8 9 、
W O 0 1 / 4 4 2 0 1 、 W O 0 1 / 6 2 7 3 7 、 W O 0 1 / 6 2 7 3 8 、 W O 0 1 / 0 9
1 2 0 、 W O 0 2 / 2 0 4 8 8 、 W O 0 2 / 2 2 5 9 2 、 W O 0 2 / 4 8 1 5 2 、 W O
0 2 / 4 9 6 4 8 、 W O 0 2 / 0 9 4 7 8 9 、 W O 0 2 / 0 9 4 8 2 5 、 W O 0 3 / 0 1 4
0 8 3 、 W O 0 3 / 1 0 1 9 1 、 W O 0 3 / 0 9 2 8 8 9 、 W O 2 0 0 4 / 0 0 2 9 8 6
、 W O 2 0 0 4 / 0 3 1 1 7 5 、 及びNormanら、 J . M e d . C h e m . , 4 3 :
4 2 8 8 ~ 4 3 1 2 頁(2000年)に開示される化合物 ; (10) レブチン、例えば、
組換えヒトレブチン(P E G - O B 、 ホフマン ラ ロシュ)及び組換えメチオニルヒト
レブチン(アムジェン) ; (11) レブチン誘導体、例えば、U P S 5 , 5 5 2 , 5 2 4
、 同 5 , 5 5 2 , 5 2 3 、 同 5 , 5 5 2 , 5 2 2 、 同 5 , 5 2 1 , 2 8 3 、 P C T W O
9 6 / 2 3 5 1 3 、 W O 9 6 / 2 3 5 1 4 、 W O 9 6 / 2 3 5 1 5 、 W O 9 6 / 2 3 5 1
6 、 W O 9 6 / 2 3 5 1 7 、 W O 9 6 / 2 3 5 1 8 、 W O 9 6 / 2 3 5 1 9 、 及びW O 9
6 / 2 3 5 2 0 に開示されるもの ; (12) オピオイドアンタゴニスト、例えば、ナルメ
10
20
30
40
50

フェン(レヴェックス(Revex)(登録商標))、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、及びWO00/21509に開示される化合物；(13)オレキシンアンタゴニスト、例えば、SB-334867-A並びにWO01/96302、WO01/68609、WO02/51232、WO02/51838、及びWO03/023561に開示される化合物；(14)BRS3(ポンベシン受容体サブタイプ3)アゴニスト、例えば、[D-Phe₆, -Ala₁₁, Phe₁₃, Nle₁₄]Bn(6-14)、及び[D-Phe₆, Phe₁₃]Bn(6-13)プロピルアミド、及びPept. Sci. 2002年8月；8(8)：461～75頁に開示される化合物；(15)CCK-A(コレシストキニン-A)アゴニスト、例えば、AR-R15849、GI181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR146131、及びUSP5,739,106に開示される化合物；(16)CNTF(纖毛様神経栄養因子)、例えば、GI-181771(グラクソ スミスクライン)、SR146131(サンofi サンテラボ)、ブタビンジド、並びにPD170292及びPD149164(ファイザー)；(17)CNTF誘導体、例えば、アキソキン(リジェネロン)並びにWO94/09134、WO98/22128、及びWO99/43813に開示される化合物；(18)GHS(成長ホルモン分泌促進物質受容体)アゴニスト、例えば、NN703、ヘキサレリン、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429、L-163,255、並びにUSP5,536,716、6,358,951、USP出願番号2002/049196、2002/022637、WO01/56592、及びWO02/32888に開示される化合物；(19)5HT2c(セロトニン受容体2c)アゴニスト、例えば、BVT933、DPCA37215、IK264、PN22394、WAY161503、R1065、YM348、並びにUSP3,914,250、WO02/36596、WO02/48124、WO02/10169、WO01/66548、WO02/44152、WO02/51844、WO02/40456、及びWO02/40457に開示される化合物；(20)Mc3r(メラノコルチン-3受容体)アゴニスト；(21)Mc4r(メラノコルチン-4受容体)アゴニスト、例えば、CHIR86036(カイロン)、ME-10142、及びME-10145(メラキュア(Melacure))、PT-141、及びPT-14(パラチン(Palatin))、並びにUSP第6,410,548号、同6,294,534、同6,350,760、同6,458,790、同6,472,398、同6,376,509、及び同6,818,658、USP出願番号US2002/0137664、US2003/0236262、US2004/009751、US2004/0092501、WO99/64002、WO00/74679、WO01/991752、WO01/74844、WO01/70708、WO01/70337、WO01/91752、WO02/059095、WO02/059107、WO02/059108、WO02/059117、WO02/12166、WO02/11715、WO02/12178、WO02/15909、WO02/068387、WO02/068388、WO02/067869、WO03/007949、WO03/009847、WO04/024720、WO04/078716、WO04/078717、WO04/087159、WO04/089307、及びWO05/009950に開示される化合物；(22)モノアミン再取り込み阻害剤、例えば、シブトラミン(メリディア(登録商標)/リダクティル(登録商標))、及びその塩並びにUSP4,746,680、4,806,570、5,436,272、USP公開番号2002/0006964、及びWO01/27068、及びWO01/62341に開示される化合物；(23)セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、デクスフェンフルラミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、並びにUSP6,365,633及びWO01/27060及びWO01/162341に開示される化合物；(24)GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)アゴニスト；(25)トピラメート(トピマックス(登録商標))；(26)フィトファーム(Phytopharm)化合物57(CP644,673)；(27)AC-C2(アセチルCoAカルボキシラーゼ-2)阻害剤；(28)3(-アドレナリン

10

20

30

40

50

受容体 - 3) アゴニスト、例えば、A D 9 6 7 7 / T A K 6 7 7 (大日本 / タケダ) 、 C L - 3 1 6 、 2 4 3 、 S B 4 1 8 7 9 0 、 B R L - 3 7 3 4 4 、 L - 7 9 6 5 6 8 、 B M S - 1 9 6 0 8 5 、 B R L - 3 5 1 3 5 A 、 C G P 1 2 1 7 7 A 、 B T A - 2 4 3 、 G W 4 2 7 3 5 3 、トレカドリン、Zene ca D 7 1 1 4 、 S R 5 9 1 1 9 A 、並びに U S P 出願番号 5 , 7 0 5 , 5 1 5 、 U S P 5 , 4 5 1 , 6 7 7 、及び W O 9 4 / 1 8 1 6 1
 、 W O 9 5 / 2 9 1 5 9 、 W O 9 7 / 4 6 5 5 6 、 W O 9 8 / 0 4 5 2 6 、 W O 9 8 / 3 2 7 5 3 、 W O 0 1 / 7 4 7 8 2 、及び W O 0 2 / 3 2 8 9 7 に開示される化合物 ; (2 9) D G A T 1 (ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ - 1) 阻害剤 ; (3 0) D G A T 2 (ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ - 2) 阻害剤 ; (3 1) F A S (脂肪酸シンターゼ) 阻害剤、例えば、セルレニン、C 7 5 ; (3 2) P D E (ホスホジエステラーゼ) 阻害剤、例えば、テオフィリン、ペントキシフィリン、ザブリナスト、シンデナフィル、アムリノン、ミルリノン、シロスタミド、ロリプラム、及びシロミラスト ; (3 3) 甲状腺ホルモン - アゴニスト、例えば、K B - 2 6 1 1 (Karo B i o B M S) 並びに W O 0 2 / 1 5 8 4 5 及び日本国特許出願番号 J P 2 0 0 0 2 5 6 1 9 0 に開示される化合物 ; (3 4) U C P - 1 (非カップリングタンパク質 - 1) 、 2 及び 3 アクチベーター、例えば、フィタン酸、4 - [(E) - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル 2 - ナフタレンイル) - 1 - プロペニル] 安息香酸 (T T N P B) 、レチノイン酸、及び W O 9 9 / 0 0 1 2 3 に開示される化合物 ; (3 5) アシル - エストロゲン、例えば、d e l M a r - G r a s a 、 M . ら、 O b e s i t y R e s e a r c h 、 9 : 2 0 2 ~ 2 0 9 頁 (2 0 0 1 年) に開示されるオレオイル - エストロン ; (3 6) グルココルチコイドアンタゴニスト ; (3 7) 1 1 H S D - 1 (1 1 - - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型) 阻害剤、例えば、B V T 3 4 9 8 、 B V T 2 7 3 3 、並びに W O 0 1 / 9 0 0 9 1 、 W O 0 1 / 9 0 0 9 0 、及び W O 0 1 / 9 0 0 9 2 、及び U S P 番号 6 , 7 3 0 , 6 9 0 、及び U S P 出願番号 2 0 0 4 / 0 1 3 3 0 1 1 に開示される化合物 ; (3 8) S C D - 1 (ステアロイル - C o A 不飽和化酵素 - 1) 阻害剤 ; (3 9) ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P - I V) 阻害剤、例えば、イソロイシンチアゾリジド、バリンピロリジド、N V P - D P P 7 2 8 、 L A F 2 3 7 、 P 9 3 / 0 1 、 T S L 2 2 5 、 T M C - 2 A / 2 B / 2 C 、 F E 9 9 9 0 1 1 、 P 9 3 1 0 / K 3 6 4 、 V I P 0 1 7 7 、 S D Z 2 7 4 - 4 4 4 、並びに U S P 番号 6 , 6 9 9 , 8 7 1 、 W O 0 3 / 0 0 4 4 9 8 、 W O 0 3 / 0 0 4 4 9 6 、 E P 1 2 5 8 4 7 6 、 W O 0 2 / 0 8 3 1 2 8 、 W O 0 2 / 0 6 2 7 6 4 、 W O 0 3 / 0 0 0 2 5 0 、 W O 0 3 / 0 0 2 5 3 0 、 W O 0 3 / 0 0 2 5 3 1 、 W O 0 3 / 0 0 2 5 5 3 、 W O 0 3 / 0 0 2 5 9 3 、 W O 0 3 / 0 0 0 1 8 0 、及び W O 0 3 / 0 0 0 1 8 1 に開示される化合物 ; (4 0) リパーゼ阻害剤、例えば、テトラヒドロリピスタチン (オルリストット / ゼニカル (登録商標)) 、 T r i t o n W R 1 3 3 9 、 R H C 8 0 2 6 7 、リピスタチン、テアサポニン、ジエチルウンベリフェリルホスフェート、F L - 3 8 6 、 W A Y - 1 2 1 8 9 8 、 B a y - N - 3 1 7 6 、バリラクトン、エステラシン、エベラクトン A 、エベラクトン B 、 R H C 8 0 2 6 7 、並びに W O 0 1 / 7 7 0 9 4 、 U S P 4 , 5 9 8 , 0 8 9 、 同 4 , 4 5 2 , 8 1 3 、同 5 , 5 1 2 , 5 6 5 、同 5 , 3 9 1 , 5 7 1 、同 5 , 6 0 2 , 1 5 1 、同 4 , 4 0 5 , 6 4 4 、同 4 , 1 8 9 , 4 3 8 、及び同 4 , 2 4 2 , 4 5 3 に開示される化合物 ; (4 1) 脂肪酸輸送体阻害剤 ; (4 2) ジカルボキシラート輸送体阻害剤 ; (4 3) グルコース輸送体阻害剤 ; (4 4) ホスフェート輸送体阻害剤 ; (4 5) メラノコルチンアゴニスト、例えば、メラノタン I I 並びに W O 9 9 / 6 4 0 0 2 及び W O 0 0 / 7 4 6 7 9 9 に記載される化合物 ; (4 6) メラニン凝縮ホルモンアンタゴニスト、例えば、W O 0 1 / 2 1 5 7 7 及び W O 0 1 / 2 1 1 6 9 に開示される化合物 ; (4 7) ガラニンアンタゴニスト ; (4 8) C C K アゴニスト ; (4 9) コルチコトロピン - 放出ホルモンアゴニスト ; 並びに (5 0) ホスホジエステラーゼ - 3 B (P D E 3 B) 阻害剤 ; (5 1) 5 H T - 2 アゴニスト ; (5 2) ヒスタミン受容体 - 3 (H 3) モジュレーター ; (5 3) - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ - 1 阻害剤 (- H S D - 1 10 20 30 40 50)

) ; (54) 抗肥満症セトロニン性薬、例えば、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、及びシブトラミン；(55) ペプチドYY、PYY3-36、ペプチドYY類似体、誘導体、及び断片、例えば、BIM-43073D、BIM-43004C (Olivetvak, D.A.ら、Dig. Dis. Sci. 44(3):643~48頁(1999年))、並びに参照により本明細書に組み込まれる、US5,026,685、US5,604,203、US5,574,010、US5,696,093、US5,936,092、US6,046,162、US6,046,167、US6,093,692、US6,225,445、U.S.5,604,203、US4,052,531、US4,179,337、US5,122,614、US5,349,052、US5,552,520、US6,127,355、WO95/06058、WO98/32466、WO03/026591、WO03/057235、WO03/027637、及びWO2004/066966に開示されるもの；(56) NPY3-36、Nアセチル[Leu(28,31)]NPY 24-36、TASP-V、及びシクロ-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPYのようなニューロペプチドY2(NPY2)受容体アゴニスト；(57) ニューロペプチドY4(NPY4)アゴニスト、例えば、Batterhamら、J.Clin.Endocrinol.Metab.88:3989~3992頁(2003年)に記載される脾臓ペプチド(PP)及びその他のY4アゴニスト、例えば、1229U91；(58) シクロ-オキシゲナーゼ-2阻害剤、例えば、エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ、パラコキシブ、ルミラコキシブ、BMS347070、チラコキシブ、又はJTE522、ABT963、CS502、及びGW406381並びにその薬学的に許容される塩；(59) アミノレックス；(60) アムフェクロラール(amphetamine)；(61) アンフェタミン；(62) ベンズフェタミン；(63) クロルフェンテルミン；(64) クロベンゾレックス；(65) クロホレックス；(66) クロミノレックス；(67) クロルテルミン；(68) シクレキセドリン；(69) デキストロアンフェタミン；(70) ジフェメトキシジン、(71) N-エチルアンフェタミン；(72) フェンブトラザート；(73) フェニソレックス；(74) フエンプロポレックス；(75) フルドレックス；(76) フルミノレックス；(77) フルフリルメチルアンフェタミン；(78) レバムフェタミン；(79) レボファセトペラン；(80) メフェノレックス；(81) メタムフェプラモン；(82) メタンフェタミン；(83) ノルシュードエフェドリン；(84) ペントレックス；(85) フエンジメトラジン；(86) フエンメトラジン；(87) ピシロレキス；(88) ゾニサミド並びに(89) ニューロキニン-1受容体アンタゴニスト(NK-1アンタゴニスト)、例えば、米国特許第5,162,339号、同5,232,929号、同5,242,930号、同5,373,003号、同5,387,595号、同5,459,270号、同5,494,926号、同5,496,833号、及び同5,637,699号；PCT国際特許公開番号WO90/05525、同90/05729、同91/09844、同91/18899、同92/01688、同92/06079、同92/12151、同92/15585、同92/17449、同92/20661、同92/20676、同92/21677、同92/22569、同93/00330、同93/00331、同93/01159、同93/01169、同93/01170、同93/06099、同93/09116、同93/10073、同93/14084、同93/14113、同93/18023、同93/19064、同93/21155、同93/21181、同93/23380、同93/24465、同94/00440、同94/01402、同94/02461、同94/02595、同94/03429、同94/03445、同94/04494、同94/04496、同94/05625、同94/07843、同94/08997、同94/10165、同94/10167、同94/10168、同94/10170、同94/11368、同94/13639、同94/13663、同94/14767、同94/15903、同94/19320、同94/19323、同94/20500、同94/26735、同94/26740、同94/29309、同95/02510

95、同95/04040、同95/04042、同95/06645、同95/078
 86、同95/07908、同95/08549、同95/11880、同95/140
 17、同95/15311、同95/16679、同95/17382、同95/181
 24、同95/18129、同95/19344、同95/20575、同95/218
 19、同95/22525、同95/23798、同95/26338、同95/284
 18、同95/30674、同95/30687、同95/33744、同96/051
 81、同96/05193、同96/05203、同96/06094、同96/076
 49、同96/10562、同96/16939、同96/18643、同96/201
 97、同96/21661、同96/29304、同96/29317、同96/293
 26、同96/29328、同96/31214、同96/32385、同96/374 10
 89、同97/01553、同97/01554、同97/03066、同97/081
 44、同97/14671、同97/17362、同97/18206、同97/190
 84、同97/19942、同97/21702、及び同97/49710に開示される
 化合物；並びに90)キュネクサ(Qnexa)；並びに

【0344】

(e) (1) グルカゴン受容体アゴニスト；(2) SNORF55とも呼ばれるGタンパク質受容体アゴニスト-40(GPR-40)、例えば、BG700及びWO04/041266、04/022551、03/099793に開示されるもの；(3) Gタンパク質受容体アゴニスト-119(RUP3とも呼ばれるGPR119；SNORF25)、例えば、RUP3、HGP RB MY26、PFI007、SNORF25；(4) 選択的ペルオキシソーム増殖因子アクチベーター受容体モジュレーター(選択的PPARモジュレーターとしても知られているSPPARMs)、例えば、T131(アムジエン)、FK614(フジサワ)、ネトグリタゾン、及びメタグリダセン；(5) オキシントモジュリン；(6) SGLT阻害剤(ナトリウム依存性グルコース輸送体阻害剤)、例えば、AVE2268、KGT1251、T1095/RWJ394718。 20

【0345】

本薬剤は、運動療法、食事治療、及び放射線療法などの非薬物療法と組み合わせてもよい。

【0346】

本発明の化合物及び組合せ組成物は、糖尿病を治療及び予防するのに有効である。本明細書において、用語「糖尿病」とは、インスリン依存性糖尿病(すなわち、IDDM、1型糖尿病としても知られる)及びインスリン非依存性糖尿病(すなわち、NIDDM、2型糖尿病としても知られる)の両方を含む。 30

【0347】

糖尿病は、126mg/dl以上の空腹時血漿グルコース値を特徴とする。糖尿病患者は、126mg/dl以上の空腹時血漿グルコース値を有する。糖尿病前症は、110mg/dl以上及び126mg/dl未満の空腹時血漿グルコース(FPG)レベル不良又は耐糖能障害又はインスリン抵抗性を特徴とする。糖尿病前症患者は、糖尿病の発症の危険の増大をもたらす、空腹時グルコース不良の(110mg/dl以上及び126mg/dl未満の空腹時血漿グルコース(FPG)レベル)又は耐糖能障害(140mg/dl及び<200mg/dlの2時間血漿グルコース値)又はインスリン抵抗性の患者である。 40

【0348】

本発明の化合物及び組成物は、1型糖尿病及び2型糖尿病両方の治療にとって有用である。化合物及び組成物は、2型糖尿病の治療にとって特に有用である。本発明の化合物及び組成物は、糖尿病前症の治療及び/又は予防にとって特に有用である。また、本発明の化合物及び組成物は、妊娠糖尿病の治療及び/又は予防にとって特に有用である。

【0349】

糖尿病の治療は、糖尿病患者を治療するための本発明の化合物又は組合せの投与を指す。糖尿病の治療の1つの成果は、増大した血漿グルコース濃度を低下させることである。 50

糖尿病の治療の別の成果は、増大したインスリン濃度を低下させることである。糖尿病の治療のさらに別の成果は、増大した血液トリグリセリド濃度を低下させることである。糖尿病の治療のさらに別の成果は、インスリン感受性を増大させることである。糖尿病の治療のさらに別の成果は、グルコース不耐性の患者において耐糖能を増強することであり得る。糖尿病の治療のさらに別の成果は、インスリン抵抗性を低減させることである。糖尿病の治療のさらに別の成果は、血漿インスリンレベルを低下させることである。糖尿病の治療のさらに別の成果は、特に、2型糖尿病における血糖コントロールの改善である。治療のさらに別の成果は、肝臓のインスリン感受性を高めることである。

【0350】

糖尿病、特に、肥満症と関連している糖尿病の予防とは、それを必要とする患者（糖尿病前症患者における糖尿病の予防を必要とする患者）における、糖尿病の発症を予防又は治療するための本発明の化合物又は組合せの投与を指す。10

【0351】

本明細書において、用語「高血圧症」とは、原因がわかつていないか、高血圧症が心臓及び血管両方の変化など、2種以上の原因による、本態性又は原発性高血圧症；及び原因が既知である続発性高血圧症を含む。続発性高血圧症の原因として、それだけには限らないが、肥満症；腎臓疾患；ホルモン障害；経口避妊薬、副腎皮質ステロイド、シクロスボリンなどの特定の薬剤の使用などが挙げられる。用語「高血圧症」は、収縮期及び拡張期血圧レベル両方が上昇している高血圧症、及び収縮期血圧のみが140 mmHg以上に上昇しているが、拡張期血圧が90 mmHg未満である収縮期高血圧症を包含する。治療の1つの成果は、高血圧症の患者において血圧を低減することである。20

【0352】

脂質異常症又は脂質代謝の障害として、脂質（すなわち、コレステロール及びトリグリセリド）、及び／又はアポリポタンパク質（すなわち、アポリポタンパク質A、B、C、及びE）、及び／又はリポタンパク質（すなわち、脂質及び脂質が血液中を循環するのを可能にするアポリポタンパク質によって形成される高分子複合体、例えば、LDL、VLDL、及びIDL）のうち1種以上の異常な濃度を特徴とする種々の状態が挙げられる。脂質異常症として、アテローム発生性脂質異常症が挙げられる。高脂血症は、異常に高レベルの脂質、LDL及びVLDLコレステロール、及び／又はトリグリセリドと関連している。高脂血症をはじめとする脂質異常症の治療の成果は、増大したLDLコレステロール濃度を低下させることである。治療の別の成果は、低濃度のHDLコレステロールを増大させることである。治療の別の成果は、極低比重リポタンパク質（VLDL）及び／又は低密度LDLを減少させることである。30

【0353】

シンドロームXとしても知られる、用語「メタボリックシンドローム」は、National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adultsの三次報告書(ATP-III)、E.S.Fordら、JAMA、287巻(3)、2002年1月16日、356～359頁に定義されている。手短には、ヒトは、以下の3以上の症状を有する場合に、メタボリックシンドロームを有すると定義される：腹部肥満、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール、高血圧症、及び高空腹時血漿グルコース。これらの判定基準は、ATP-IIIに定義されている。40

【0354】

本明細書において、用語「肥満症」とは、過剰の体脂肪が存在する状態であり、内臓肥満症を含む。肥満症の運用上の定義は、二乗したメートルでの身長あたりの体重として算出される(kg/m²)肥満度指数(BMI)に基づいている。「肥満症」とは、そうでなければ健常な患者が、30kg/m²以上の肥満度指数(BMI)を有する状態又は少なくとも1種の合併症を有する患者が、27kg/m²以上のBMIを有する状態を指す。「肥満患者」とは、30kg/m²以上の肥満度指数(BMI)を有し、それ以外では50

健常な患者、又は $27\text{ kg}/\text{m}^2$ 以上のB M Iを有し、少なくとも1種の合併症を有する患者である。「肥満症の危険のある患者」とは、 $25\text{ kg}/\text{m}^2 \sim 30\text{ kg}/\text{m}^2$ 未満のB M Iを有し、それ以外は健常な患者、又は $25\text{ kg}/\text{m}^2 \sim 27\text{ kg}/\text{m}^2$ 未満のB M Iを有し、少なくとも1種の合併症を有する患者である。

【0355】

肥満症と関連する危険の増大は、アジア人では、ヨーロッパ人及びアメリカ人よりも低い肥満度指数(B M I)で起こる。日本を含めたアジアの国々では、「肥満症」とは、体重減少を必要とするか、又は体重減少によって改善される、少なくとも1種の肥満誘発性合併症又は肥満症関連合併症を有する患者が、 $25\text{ kg}/\text{m}^2$ 以上のB M Iを有する状態を指す。アジア太平洋では、「肥満症の危険のある患者」とは、 $23\text{ kg}/\text{m}^2$ を超え、 $25\text{ kg}/\text{m}^2$ 未満のB M Iを有する患者である。10

【0356】

本明細書において、用語「肥満症」とは、肥満症の上記の定義のすべてを包含するものとする。

【0357】

肥満症誘発性合併症又は肥満症関連合併症として、それだけには限らないが、糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性症候群、脂質異常症、高血圧症、高尿酸血症(hyperuricacacidemia)、痛風、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、睡眠時無呼吸症候群、ピックウイック症候群、脂肪肝；大脳梗塞、脳血栓症、一過性脳虚血発作、整形外科的障害、変形関節炎、腰痛(lumbodynbia)、月経異常、及び不妊症が挙げられる。特に、合併症として、高血圧症、高脂血症、脂質異常症、グルコース不耐性、心血管疾患、睡眠時無呼吸、糖尿病、及びその他の肥満症関連状態が挙げられる。20

【0358】

肥満症及び肥満症関連障害の治療とは、肥満患者の体重を低減又は維持するための、本発明の化合物又は組合せの投与を指す。治療の1つの成果は、肥満患者の体重を、本発明の化合物又は組合せの投与の直前のその患者の体重に対して減らすことであり得る。治療の別の成果は、体脂肪、例えば、内臓体脂肪を減少させることであり得る。治療の別の成果は、体重増加を防ぐことであり得る。治療の別の成果は、食事療法、運動、又は薬物療法の結果としてこれまでに失われた体重の体重回復を防ぐことであり得る。治療の別の成果は、肥満症関連疾患の発生及び／又は重篤度を低減することであり得る。治療は、患者によって摂取される食物又はカロリーの低減、例えば、総食物摂取の減少、又は炭水化物又は脂肪などの食事の特定の成分の摂取の減少；及び／又は栄養素吸収の阻害；及び／又は代謝速度の低下の阻害を適宜もたらし得る。治療はまた、代謝速度の変更、例えば、代謝速度の低下の阻害というよりも、又はそれに加えて代謝速度の増大；及び／又は通常、体重減少に起因する代謝耐性の最小化ももたらし得る。30

【0359】

肥満症及び肥満症関連障害の予防とは、肥満症の危険のある患者の体重を低減又は維持するための本発明の化合物又は組合せの投与を指す。予防の1つの成果は、肥満症の危険のある患者の体重を、本発明の化合物又は組合せの投与の直前の患者の体重に対して低減することであり得る。予防の別の成果は、食事療法、運動、又は薬物療法の結果としてこれまでに失われた体重の体重回復を防ぐことであり得る。予防の別の成果は、治療が肥満症の危険のある患者における肥満症の発生に先立って投与される場合には、肥満症が発生するのを予防することであり得る。予防の別の成果は、治療が、肥満症の危険のある患者において、肥満症の発生に先立って投与される場合には、肥満症関連障害の発生及び／又は重篤度を低減することであり得る。さらに、治療が、すでに肥満症の患者において開始される場合には、このような治療は、肥満症関連障害、例えば、それだけには限らないが、動脈硬化症、2型糖尿病、多囊胞性卵巣疾患、心血管疾患、変形性関節症、皮膚科障害、高血圧症、インスリン抵抗性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、及び胆石症の発生、進行、又は重篤度を防ぎ得る。40

【0360】

本発明を、以下に明記する実施例及び参考実施例に関連して、より具体的に記載するが、これらは本発明を限定するものではない。

【0361】

実施例において薄層クロマトグラフィーでは、プレートとして Silica gel 60 F 254 (メルク) を使用し、検出には UV 検出器を使用した。カラムシリカゲルでは、ワコーゲル (登録商標) C - 300 又は C - 200 (和光純薬) 、FLASH + カートリッジ (バイオタージ) 、クロマトレックス (富士シリシア化学) 又はプリフパック (Purif - Pack) (モリテックス) を使用した。逆相カラムクロマトグラフィーでは、C18 カートリッジ (バイオタージ) を使用した。高性能分配液体クロマトグラフィーでは、ODS (C18) 増量剤を使用した。MSスペクトルは、マイクロマス ZQ 2000 (Micromass ZQ 2000) (ウォーターズ) を使用してエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) によって決定した。NMR 分光分析では、重ジメチルスルホキシド溶液における内部標準としてジメチルスルホキシドを使用するか、又は重クロロホルム溶液における内部標準としてテトラメチルシランを使用した。そのために JNM - AL400 (JEOL) の分光光度計、水銀400 (400 MHz; バリアン) 又は Inova 400 (400 MHz; バリアン) を使用し、総 値は ppm として示した。

【0362】

実験の節における略語は以下の意味を有する。

s : 一重線 ; d : 二重線 ; dd : 二重の二重線 ; t : 三重線 ; dt : 二重の三重線 ; q : 四重線 ; m : 多重線 ; br : ブロード ; br m : ブロード多重線 ; J : 結合定数 ; Hz : ヘルツ ; DMSO - d₆ : 重ジメチルスルホキシド ; CDCl₃ : 重クロロホルム ; Ac₂O : 無水酢酸 ; B(OMe)₃ : トリメトキシボラン ; Boc : t - プトキシカルボニル ; CDI : N, N' - カルボニルジイミダゾール ; Cu(OAc)₂ : 酢酸銅 (II) ; DBU : 1, 8 - ディアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン ; DME : 1, 2 - ジメトキシエタン ; DMF : ジメチルホルムアミド ; DPPF : 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン ; Et₂O : ジエチルエーテル ; EtO : エトキシ ; EtOAc : 酢酸エチル ; EtOH : エタノール ; h : 時間 ; HOBT : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ; HPLC : 高性能液体クロマトグラフィー ; KOAc : 酢酸カリウム ; Me : メチル ; MeCN : アセトニトリル ; MeOH : メタノール ; min. : 分 ; n - BuLi : n - ブチルリチウム ; ODS : C18 ; PdCl₂ (dppf) : 1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド ; Pd(OAc)₂ : 酢酸パラジウム (II) ; Pd(PPh₃)₄ : テトラキ (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) ; S-phos : 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル ; TBAAB : テトラブチルアンモニウムプロミド ; t - Bu : t - ブチル ; t - BuOH : t - ブタノール ; TEA : トリエチルアミン ; TFA : トリフルオロ酢酸 ; TfO : トリフルオロメタンスルホニルオキシ ; Tf₂O : トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ; THF : テトラヒドロフラン ; TLC : 薄層クロマトグラフィー ; 及び WSCDI : N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩。

【0363】

以下の構造式では、-NH- 又は -NH₂ の基中の水素原子の表現は、便宜上省略されている場合もあり、基は、-N- 又は -N として表される場合もある。

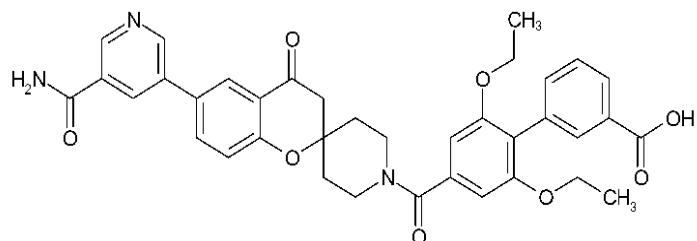
【0364】

実施例 1

4' - ({ 6 - (5 - カルバモイルピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル } カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキシビフェニル - 3 - カルボン酸

【0365】

【化11】



【0366】

D M F (1 m l) 中の、 H O B T (2 1 . 3 5 m g 、 0 . 1 3 9 m m o l) 、 W S C D I (2 6 . 7 m g 、 0 . 1 3 9 m m o l) 、 5 - (4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 6 - イル) ニコチンアミドジヒドロクロリド (5 7 . 2 m g 、 0 . 1 3 9 m m o l) 、 及び 2 , 6 - ジエトキシ - 3 ' - (メトキシカルボニル) ビフェニル - 4 - カルボン酸 (4 0 m g 、 0 . 1 1 6 m m o l) の攪拌混合物に、 T E A (0 . 0 8 1 m l 、 0 . 5 8 1 m m o l) を加え、 この混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (2 0 m l) 中に注ぎ入れ、 3 0 分間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、 水で洗浄し、 固体を 7 0 °C で真空乾燥すると、 粗カップリング生成物が褐色の固体として得られた。

【0367】

T H F (1 m l) - M e O H (1 m l) 中のカップリング生成物の攪拌溶液に、 1 N N a O H 水溶液 (0 . 5 m l 、 0 . 5 0 0 m m o l) を加え、 この混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物に 1 N H C l 水溶液 (0 . 5 m l) を加え、 溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を C H C l ₃ - M e O H (8 : 2) に懸濁し、 混合物を室温で 1 時間攪拌した。不溶性物質を濾去し、 濾液を真空濃縮した。粗生成物を、 分取 H P L C (O D S 、 H ₂ O / M e C N 中の 0 . 1 % H C O O H 、 勾配) によって精製すると、 目的とする化合物 (2 8 . 8 m g 、 0 . 0 4 4 m m o l 、 3 8 . 2 % 収率) が、 無色の固体として得られた。

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 1 2 . 9 6 - 1 2 . 6 4 (1 . 0 H , b r m) , 8 . 9 6 (1 . 0 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 9 3 (1 . 0 H , d , J = 2 . 0 H z) , 8 . 4 2 (1 . 0 H , d d , J = 2 . 0 , 2 . 0 H z) , 8 . 2 4 (1 . 0 H , s) , 8 . 0 7 (1 . 0 H , d , J = 2 . 3 H z) , 8 . 0 1 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 3 H z) , 7 . 8 4 - 7 . 7 6 (2 . 0 H , m) , 7 . 6 1 (1 . 0 H , s) , 7 . 5 1 - 7 . 4 6 (1 . 0 H , m) , 7 . 4 2 (1 . 0 H , d d , J = 7 . 4 , 7 . 4 H z) , 7 . 2 2 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 6 9 (2 . 0 H , s) , 4 . 2 9 - 4 . 1 7 (1 . 0 H , m) , 3 . 9 5 (4 . 0 H , q , J = 7 . 0 H z) , 3 . 6 1 - 3 . 3 5 (2 . 0 H , m) , 3 . 3 0 - 3 . 1 5 (1 . 0 H , m) , 2 . 9 1 (2 . 0 H , s) , 2 . 0 6 - 1 . 8 6 (2 . 0 H , m) , 1 . 8 3 - 1 . 7 2 (2 . 0 H , m) , 1 . 0 9 (6 . 0 H , t , J = 7 . 0 H z) 。

M S [M + H] ⁺ = 6 5 0 . 5

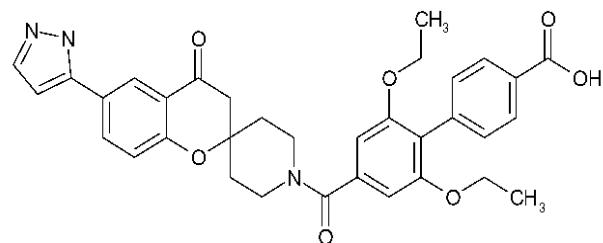
【0368】

実施例 2

2 ' , 6 ' - ジエトキシ - 4 ' - { [6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } ビフェニル - 4 - カルボン酸

【0369】

【化12】



【0370】

実施例1においてと同様の方法で、目的とする化合物が、6-(1H-ピラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンヒドロクロリド、及び2,6-ジエトキシ-4'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-4-カルボン酸から無色の固体として得られた。 10

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 13.01-12.69 (1.0H, br m), 8.07 (1.0H, d, J = 2.3Hz), 7.97 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.3Hz), 7.86 (2.0H, d, J = 8.2Hz), 7.66 (1.0H, s), 7.35 (2.0H, d, J = 8.2Hz), 7.09 (1.0H, d, J = 8.6Hz), 6.68 (2.0H, s), 6.64 (1.0H, d, J = 2.0Hz), 4.25-4.17 (1.0H, m), 3.94 (4.0H, q, J = 7.0Hz), 3.58-3.56 (2.0H, m), 3.32-3.13 (1.0H, m), 2.86 (2.0H, s), 2.06-1.85 (2.0H, m), 1.80-1.69 (2.0H, m), 1.09 (6.0H, t, J = 7.0Hz)。 20

MS [M+H]⁺ = 596.4

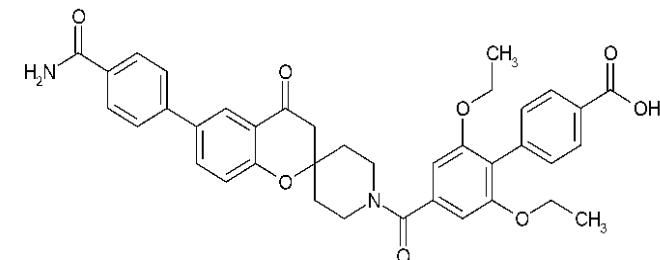
【0371】

実施例3

4'-(6-(4-カルバモイルフェニル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル)カルボニル)-2',6'-ジエトキシビフェニル-4-カルボン酸

【0372】

【化13】



【0373】

実施例1においてと同様の方法で、目的とする化合物が、4-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)ベンズアミドヒドロクロリド、及び2,6-ジエトキシ-4'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-4-カルボン酸から無色の固体として得られた。 40

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 12.87-12.76 (1.0H, br m), 7.98-7.92 (3.0H, m), 7.90 (2.0H, d, J = 8.2Hz), 7.86 (2.0H, d, J = 8.2Hz), 7.68 (2.0H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (2.0H, d, J = 8.2Hz), 7.32 (1.0H, s), 7.17 (1.0H, d, J = 8.6Hz), 6.69 (2.0H, s), 4.30-4.15 (1.0H, m), 3.95 (4.0H, q, J = 7.0Hz), 3.59-3.36 (2.0H, m), 3.26-3.14 (1.0H, m), 2.89 (2.0H, s), 2.08 50

- 1 . 8 6 (2 . 0 H , m) , 1 . 8 3 - 1 . 7 0 (2 . 0 H , m) , 1 . 1 0 (6 . 0 H , t , J = 7 . 0 H z) 。

M S [M + H] + = 6 4 9 . 5

【 0 3 7 4 】

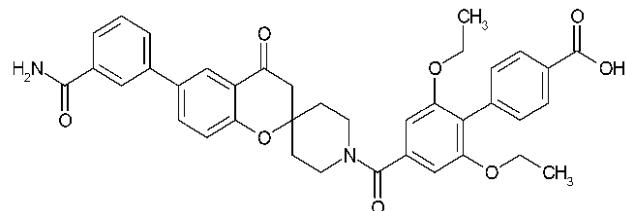
実施例 4

4 ' - ({ 6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル } カルボニル) - 2 ' , 6 ' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボン酸

【 0 3 7 5 】

【 化 1 4 】

10



【 0 3 7 6 】

実施例 1 においてと同様の方法で、目的とする化合物が、3 - (4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 6 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド、及び 2 , 6 - ジエトキシ - 4 ' - (メトキシカルボニル) ビフェニル - 4 - カルボン酸から無色の固体として得られた。

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 1 2 . 8 2 (1 . 0 H , s) , 8 . 0 9 (2 . 0 H , s) , 8 . 0 1 (1 . 0 H , d , J = 2 . 7 H z) , 7 . 9 4 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 7 H z) , 7 . 8 6 (2 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 7 9 (1 . 0 H , d , J = 7 . 8 H z) , 7 . 7 5 (1 . 0 H , d , J = 7 . 8 H z) , 7 . 4 8 (1 . 0 H , d d , J = 7 . 8 , 7 . 8 H z) , 7 . 3 9 - 7 . 3 6 (1 . 0 H , m) , 7 . 3 5 (2 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 1 8 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 6 8 (2 . 0 H , s) , 4 . 3 0 - 4 . 1 4 (1 . 0 H , m) , 3 . 9 5 (4 . 0 H , q , J = 7 . 0 H z) , 3 . 6 0 - 3 . 3 8 (2 . 0 H , m) , 3 . 3 0 - 3 . 1 4 (1 . 0 H , m) , 2 . 8 9 (2 . 0 H , s) , 2 . 0 7 - 1 . 8 7 (2 . 0 H , m) , 1 . 8 2 - 1 . 7 2 (2 . 0 H , m) , 1 . 1 0 (6 . 0 H , t , J = 7 . 0 H z) 。

M S [M + H] + = 6 4 9 . 5

20

【 0 3 7 7 】

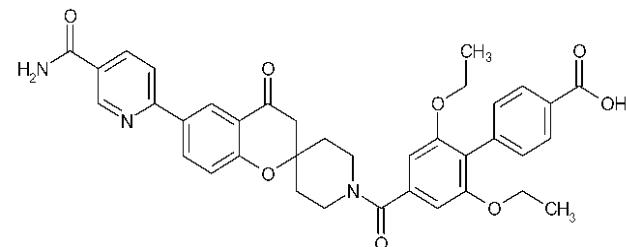
実施例 5

4 ' - ({ 6 - (5 - 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 ' - イル } カルボニル) - 2 ' , 6 ' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボン酸

【 0 3 7 8 】

【 化 1 5 】

30



【 0 3 7 9 】

実施例 1 においてと同様の方法で、目的とする化合物が、6 - (4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 6 - イル) ニコチンアミドヒドロクロリド、及び 2 , 6 - ジエトキシ - 4 ' - (メトキシカルボニル) ビフェニル - 4 - カルボン酸から、無色

50

の固体として得られた。

【0380】

あるいは、ナトリウム 4' - ({ 6 - (5 - 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' - イル } カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボキシラート (500 mg , 0.744 mmol) を、H₂O (25 ml) に懸濁し、それに 1N HCl 水溶液 (0.744 ml , 0.744 mmol) を加え、30 分間攪拌した後、それに MeOH (25 ml) を加え、30 分間攪拌した。濾過によって沈殿を回収し、固体を H₂O - MeOH によって洗浄し、真空乾燥させた。得られた粗生成物を、MeOH (20 ml) に懸濁し、100 °C で 2 時間攪拌した (依然として懸濁液)。室温で冷却した後、濾過によって沈殿を回収し、MeOH で洗浄し、60 °C で真空乾燥させると、目的とする化合物 (445 mg , 92% 収率) が、無色の結晶として得られた。
10

¹H-NMR (DMSO - D₆) : 12.82 (1.0H , s) , 9.03 (1.0H , d , J = 2.3 Hz) , 8.47 (1.0H , d , J = 2.3 Hz) , 8.34 (1.0H , dd , J = 8.6 , 2.3 Hz) , 8.22 (1.0H , dd , J = 8.6 , 2.3 Hz) , 8.12 (1.0H , s) , 8.02 (1.0H , d , J = 8.6 Hz) , 7.86 (2.0H , d , J = 8.6 Hz) , 7.53 (1.0H , s) , 7.34 (2.0H , d , J = 8.6 Hz) , 7.19 (1.0H , d , J = 8.6 Hz) , 6.69 (2.0H , s) , 4.30 - 4.17 (1.0H , m) , 3.95 (4.0H , q , J = 7.0 Hz) , 3.58 - 3.36 (2.0H , m) , 3.29 - 3.15 (1.0H , m) , 2.90 (2.0H , s) , 2.07 - 1.87 (2.0H , m) , 1.82 - 1.73 (2.0H , m) , 1.10 (6.0H , t , J = 7.0 Hz) 。
MS [M + H] + = 650.6
20

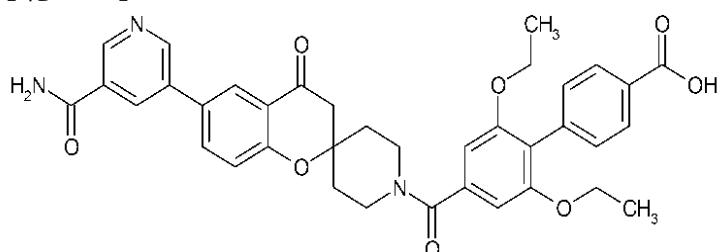
【0381】

実施例 6

4' - ({ 6 - (5 - カルバモイルピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル } カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボン酸

【0382】

【化16】



【0383】

実施例 1においてと同様の方法で、目的とする化合物が、5 - (4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 6 - イル) ニコチンアミドジヒドロクロリド及び 2 , 6 - ジエトキシ - 4' - (メトキシカルボニル) ビフェニル - 4 - カルボン酸から無色の固体として得られた。
40

¹H-NMR (DMSO - D₆) : 12.82 (1.0H , s) , 8.95 (2.0H , brs) , 8.42 (1.0H , s) , 8.24 (1.0H , s) , 8.07 (1.0H , d , J = 2.3 Hz) , 8.01 (1.0H , dd , J = 8.6 , 2.3 Hz) , 7.86 (2.0H , d , J = 8.2 Hz) , 7.61 (1.0H , s) , 7.35 (2.0H , d , J = 8.2 Hz) , 7.22 (1.0H , d , J = 8.6 Hz) , 6.69 (2.0H , s) , 4.29 - 4.16 (1.0H , m) , 3.95 (4.0H , q , J = 7.0 Hz) , 3.60 - 3.37 (2.0H , m) , 3.31 - 3.14 (1.0H , m) , 2.90 (2.0H , s) , 2.06 - 1.87 (2.0H , m) , 1.83 - 1.50 (6.0H , t , J = 7.0 Hz) 。
50

. 7 2 (2 . 0 H , m) , 1 . 1 0 (6 . 0 H , t , J = 7 . 0 H z) 。

M S [M + H] + = 6 5 0 . 5

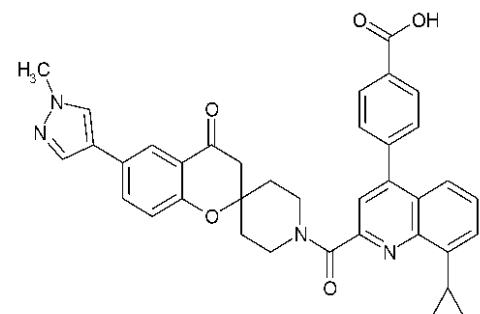
【 0 3 8 4 】

実施例 7

4 - (8 - シクロプロピル - 2 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } キノリン - 4 - イル) 安息香酸

【 0 3 8 5 】

【 化 1 7 】



10

【 0 3 8 6 】

T H F (1 m l) - M e O H (1 m l) 中のメチル 4 - (8 - シクロプロピル - 2 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } キノリン - 4 - イル) ベンゾアート (1 6 0 m g 、 0 . 2 5 5 m m o l) の攪拌溶液に、 1 N N a O H 水溶液 (0 . 5 0 0 m l 、 0 . 5 0 0 m m o l) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物に 1 N H C l 水溶液 (0 . 5 m l) を加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、 C H C l ₃ - M e O H (8 : 2) に懸濁し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。不溶性物質を濾去し、濾液を真空濃縮した。残渣を分取 T L C (C H C l ₃ / M e O H = 9 2 / 8) によって精製し、生成物を C H C l ₃ / ヘキサンで沈殿させると、目的とする化合物 (1 0 6 m g 、 0 . 1 7 3 m m o l 、 6 7 . 8 % 収率) が、淡黄色の固体として得られた。

20

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 1 3 . 1 4 (1 . 0 H , s) , 8 . 1 2 - 8 . 0 6 (3 . 0 H , m) , 7 . 8 0 - 7 . 7 8 (2 . 0 H , m) , 7 . 7 5 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 3 H z) , 7 . 6 4 (2 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 6 1 (1 . 0 H , s) , 7 . 5 7 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 5 0 (1 . 0 H , d d , J = 7 . 4 , 7 . 4 H z) , 7 . 3 0 (1 . 0 H , d , J = 7 . 4 H z) , 7 . 0 9 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 4 . 3 7 - 4 . 2 9 (1 . 0 H , m) , 3 . 9 9 - 3 . 9 2 (1 . 0 H , m) , 3 . 8 0 (3 . 0 H , s) , 3 . 5 7 - 3 . 4 8 (1 . 0 H , m) , 3 . 2 9 - 3 . 2 6 (1 . 0 H , m) , 3 . 1 5 - 3 . 0 8 (1 . 0 H , m) , 2 . 8 7 (2 . 0 H , s) , 2 . 0 9 - 2 . 0 2 (1 . 0 H , m) , 1 . 9 8 - 1 . 7 6 (3 . 0 H , m) , 1 . 1 0 - 1 . 0 5 (2 . 0 H , m) , 0 . 8 4 - 0 . 7 7 (2 . 0 H , m) 。

30

M S [M + H] + = 6 1 3 . 4

40

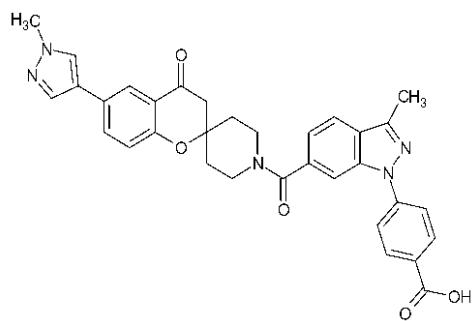
【 0 3 8 7 】

実施例 8

4 - (3 - メチル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 安息香酸

【 0 3 8 8 】

【化18】



10

【0389】

実施例7においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル4 - (3 - メチル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ベンゾアートを使用して無色の固体として得られた。

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 1 2 . 9 9 (1 . 0 H , s) , 8 . 1 0 - 8 . 0 6 (3 . 0 H , m) , 7 . 9 1 - 7 . 8 8 (2 . 0 H , m) , 7 . 8 7 (2 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 7 9 - 7 . 7 7 (2 . 0 H , m) , 7 . 7 3 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 3 H z) , 7 . 2 6 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 0 5 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 4 . 3 1 - 4 . 2 0 (1 . 0 H , b r m) , 3 . 7 9 (3 . 0 H , s) , 3 . 4 6 - 3 . 1 2 (3 . 0 H , m) , 2 . 8 3 (2 . 0 H , s) , 2 . 5 7 (3 . 0 H , s) , 2 . 0 5 - 1 . 9 5 (1 . 0 H , b r m) , 1 . 8 8 - 1 . 6 4 (3 . 0 H , b r m) 。
M S [M + H] + = 5 7 6 . 3

20

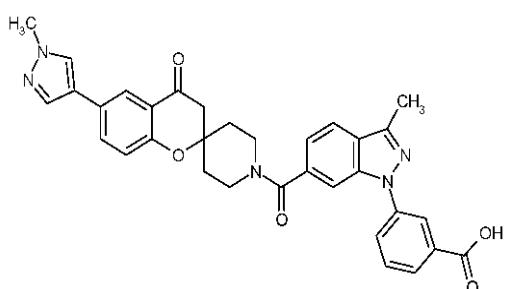
【0390】

実施例9

3 - (3 - メチル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 安息香酸

【0391】
30

【化19】



30

【0392】
40

実施例7においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル3 - (3 - メチル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ベンゾアートを使用して無色の固体として得られた。

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 1 3 . 2 6 (1 . 0 H , b r s) , 8 . 2 2 - 8 . 1 9 (1 . 0 H , m) , 8 . 0 8 (1 . 0 H , s) , 7 . 9 8 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 2 , 2 . 3 H z) , 7 . 9 1 - 7 . 8 7 (2 . 0 H , m) , 7 . 7 9 - 7 . 7 6 (3 . 0 H , m) , 7 . 7 3 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 2 , 2 . 3 H z) , 7 . 6 6 (1 . 0 H , d d , J = 7 . 8 , 7 . 8 H z) , 7 . 2 5 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 0 4 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 4 . 3 1 - 4 . 1 9 (1 . 0 H , b r m) ,
50

3.79 (3.0H, s), 3.51 - 3.14 (3.0H, m), 2.82 (2.0H, s), 2.57 (3.0H, s), 2.07 - 1.92 (1.0H, m), 1.90 - 1.63 (3.0H, m)。

M S [M + H] + = 576.3

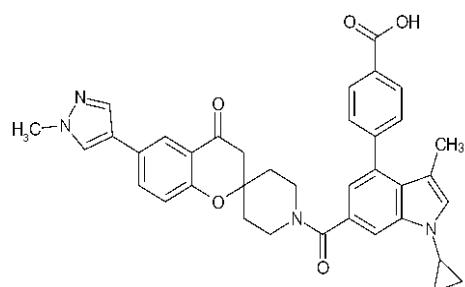
【0393】

実施例 10

4 - (1 - シクロプロピル - 3 - メチル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) 安息香酸

【0394】

【化20】



【0395】

実施例 7においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル 4 - (1 - シクロプロピル - 3 - メチル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) ベンゾアートを使用して無色の固体として得られた。

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 12.97 (1.0H, br s), 8.09 (1.0H, s), 7.96 (2.0H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 - 7.77 (2.0H, m), 7.74 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.59 (1.0H, d, J = 1.2 Hz), 7.46 (2.0H, d, J = 8.2 Hz), 7.22 (1.0H, d, J = 1.2 Hz), 7.06 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 6.89 (1.0H, d, J = 1.2 Hz), 4.33 - 4.07 (1.0H, br m), 3.85 - 3.19 (4.0H, m), 3.79 (3.0H, s), 2.76 (2.0H, d, J = 64.1 Hz), 1.99 - 1.98 (2.0H, br m), 1.79 - 1.68 (2.0H, m), 1.70 (3.0H, s), 1.06 - 1.00 (2.0H, m), 0.94 - 0.88 (2.0H, m)。

M S [M + H] + = 615.4

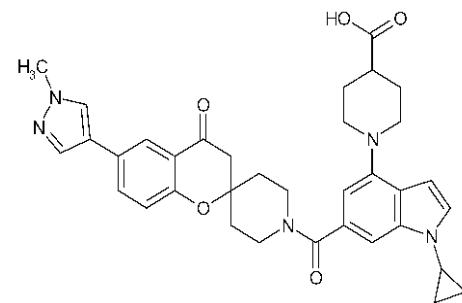
【0396】

実施例 11

1 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

【0397】

【化21】



10

20

30

40

50

【0398】

T H F (1 m l) - M e O H (1 m l) 中のエチル 1 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インドール - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシラートの搅拌溶液に、1 N N a O H 水溶液 (0 . 4 0 9 m l , 0 . 4 0 9 m m o l) を加え、混合物を室温で一晩搅拌した。この混合物に、1 N H C 1 水溶液 (0 . 4 0 9 m l) を加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、C H C l ₃ - M e O H (8 : 2) に懸濁し、混合物を室温で 1 時間搅拌した。不溶性物質を滤去し、滤液を真空濃縮した。粗生成物を、分取H P L C (O D S , H ₂ O / M e C N 中の 0 . 1 % H C O O H 、勾配) によって精製すると、目的とする化合物 (4 4 . 4 m g , 0 . 0 7 10 3 m m o l , 3 5 . 7 % 収率) が、淡橙色の固体として得られた。

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 1 2 . 1 8 (1 . 0 H , s) , 8 . 0 9 (1 . 0 H , s) , 7 . 8 0 - 7 . 7 7 (2 . 0 H , m) , 7 . 7 4 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 3 H z) , 7 . 2 8 (1 . 0 H , d , J = 3 . 1 H z) , 7 . 2 0 (1 . 0 H , s) , 7 . 0 7 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 5 3 - 6 . 4 7 (1 . 0 H , m) , 6 . 3 5 - 6 . 3 1 (1 . 0 H , m) , 4 . 3 0 - 4 . 0 8 (1 . 0 H , m) , 3 . 7 9 (3 . 0 H , s) , 3 . 7 2 - 3 . 1 7 (8 . 0 H , m) , 2 . 8 5 (2 . 0 H , s) , 2 . 7 9 - 2 . 6 4 (2 . 0 H , b r m) , 2 . 4 2 - 2 . 3 2 (1 . 0 H , b r m) , 1 . 9 7 - 1 . 8 6 (3 . 0 H , m) , 1 . 8 2 - 1 . 6 7 (3 . 0 H , m) , 1 . 0 3 - 0 . 9 8 (2 . 0 H , m) , 0 . 9 0 - 0 . 8 6 (2 . 0 H , m) 。 20
M S [M + H] + = 6 0 8 . 6

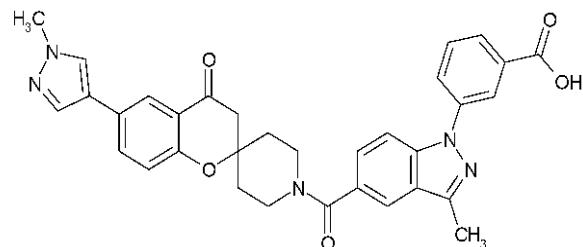
【0399】

実施例 1 2

3 - (3 - メチル - 5 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 安息香酸

【0400】

【化 2 2】



【0401】

実施例 1 1 においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル 3 - (3 - メチル - 5 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ベンゾアートを使用して無色の固体として得られた。 40

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 1 3 . 2 0 (1 . 0 H , b r s) , 8 . 2 2 - 8 . 2 0 (1 . 0 H , m) , 8 . 0 9 (1 . 0 H , s) , 7 . 9 9 (1 . 0 H , d , J = 7 . 4 H z) , 7 . 9 2 (1 . 0 H , s) , 7 . 8 8 (1 . 0 H , d , J = 7 . 4 H z) , 7 . 8 3 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 8 0 - 7 . 7 7 (2 . 0 H , m) , 7 . 7 5 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 3 H z) , 7 . 6 6 (1 . 0 H , d d , J = 7 . 8 , 7 . 8 H z) , 7 . 5 3 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 6 , 1 . 2 H z) , 7 . 0 6 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 4 . 3 9 - 4 . 1 4 (1 . 0 H , b r m) , 3 . 7 9 (3 . 0 H , s) , 3 . 6 9 - 3 . 1 6 (3 . 0 H , b r m) , 2 . 8 5 (2 . 0 H , s) , 2 . 5 8 (3 . 0 H , s) , 2 . 0 6 - 1 . 8 2 (2 . 0 H , m) , 1 . 8 0 - 1 . 7 0 (2 . 0 H , m) 。 50

M S [M + H] + = 576 . 3

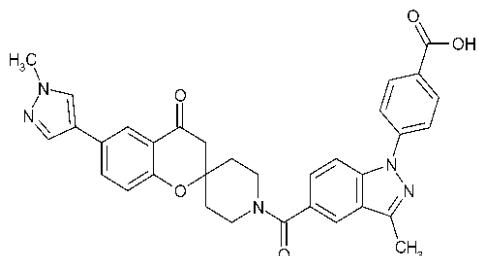
【 0402 】

実施例 13

4 - (3 - メチル - 5 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) 安息香酸

【 0403 】

【 化 23 】



10

【 0404 】

実施例 11においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル 4 - (3 - メチル - 5 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマ 20
ン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ベンゾアートを使用して無色の固体として得られた。

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 1 3 . 0 6 (1 . 0 H , s) , 8 . 1 1 - 8 . 0 5 (3 . 0 H , m) , 7 . 9 7 - 7 . 9 2 (2 . 0 H , m) , 7 . 8 8 (2 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 8 1 - 7 . 7 7 (2 . 0 H , m) , 7 . 7 5 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 5 H z) , 7 . 5 4 (1 . 0 H , d d , J = 8 . 6 , 1 . 6 H z) , 7 . 0 6 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 4 . 3 8 - 4 . 1 3 (1 . 0 H , b r m) , 3 . 7 9 (3 . 0 H , s) , 3 . 5 8 - 3 . 1 1 (3 . 0 H , b r m) , 2 . 8 5 (2 . 0 H , s) , 2 . 5 8 (3 . 0 H , s) , 2 . 0 8 - 1 . 6 6 (4 . 0 H , m) 。

M S [M + H] + = 576 . 3

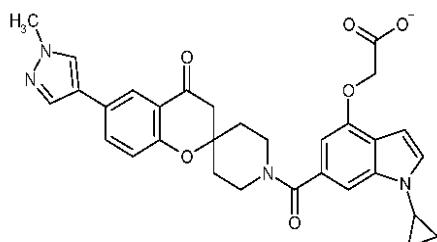
【 0405 】

実施例 14

ナトリウム [(1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ] アセテート

【 0406 】

【 化 24 】



30

【 0407 】

T H F (1 m l) - M e O H (1 m l) 中のメチル [(1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ] アセテート (229 m g 、 0 . 403 m m o l) の攪拌溶液に、 1 N NaOH 水溶液

40

50

(0.604ml、0.604mmol)を加え、混合物を室温で2日間攪拌した。

【0408】

この混合物に水を加えた後、有機溶媒を減圧下で蒸発させた。水性残渣を、H₂O/McOHを用いて溶出するODSカラムクロマトグラフィーによって精製すると、目的とする化合物(156mg、0.271mmol、67.2%収率)が、淡黄色固体として得られた。

¹H-NMR(DMSO-D₆) : 8.09(1.0H, s), 7.79 - 7.77(2.0H, m), 7.74(1.0H, dd, J = 8.6, 2.3Hz), 7.20(1.0H, d, J = 3.1Hz), 7.10 - 7.07(2.0H, m), 6.35(1.0H, d, J = 3.1Hz), 6.31(1.0H, s), 4.21 - 4.03(1.0H, brm), 4.14(2.0H, s), 3.84 - 3.57(1.0H, brm), 3.79(3.0H, s), 3.50 - 3.06(3.0H, m), 2.84(2.0H, s), 2.04 - 1.63(4.0H, m), 1.03 - 0.97(2.0H, m), 0.90 - 0.85(2.0H, m)。

MS [M + Na] + = 577.3

【0409】

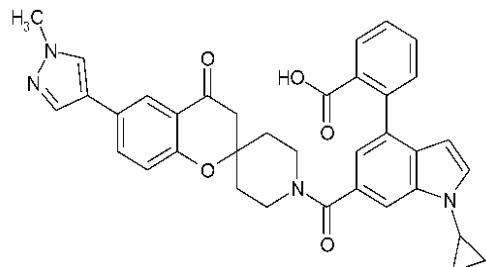
実施例15

2 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) 安息香酸

20

【0410】

【化25】



30

【0411】

実施例7においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル2 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) ベンゾアートを使用して無色の固体として得られた。

¹H-NMR(DMSO-D₆) : 12.47(1.0H, s), 8.09(1.0H, s), 7.81 - 7.72(4.0H, m), 7.59(1.0H, s), 7.58 - 7.52(1.0H, m), 7.47 - 7.38(3.0H, m), 7.07(1.0H, d, J = 8.6Hz), 6.90(1.0H, d, J = 1.2Hz), 6.10(1.0H, d, J = 3.1Hz), 4.35 - 4.02(1.0H, brm), 3.85 - 3.57(1.0H, brm), 3.79(3.0H, s), 3.50 - 3.18(3.0H, m), 2.84(2.0H, s), 2.03 - 1.64(4.0H, m), 1.09 - 1.02(2.0H, m), 0.98 - 0.91(2.0H, m)。

MS [M + H] + = 601.3

【0412】

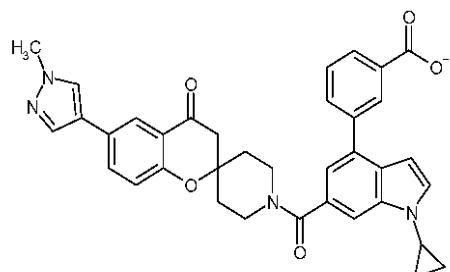
実施例16

ナトリウム3 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1H - インドール - 4 - イル) ベンゾアート

【0413】

50

【化26】

 Na^+

10

【0414】

実施例14においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル3-(1-シクロプロピル-6-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}-1H-インドール-4-イル)ベンゾアートを使用して無色の固体として得られた。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 8.14 (1.0H, s), 8.09 (1.0H, s), 7.84 (1.0H, d, J = 7.4 Hz), 7.80 - 7.77 (2.0H, m), 7.74 (1.1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.58 (1.0H, s), 7.52 (1.0H, d, J = 7.8 Hz), 7.46 (1.0H, d, J = 3.1 Hz), 7.35 (1.0H, dd, J = 7.8, 7.4 Hz), 7.13 (0.9H, s), 7.08 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 6.47 (1.0H, d, J = 3.1 Hz), 4.42 - 4.09 (1.0H, brm), 3.86 - 3.60 (1.0H, brm), 3.79 (3.0H, s), 3.52 - 3.21 (3.0H, m), 2.85 (2.0H, s), 2.02 - 1.66 (4.0H, m), 1.10 - 1.02 (2.0H, m), 0.98 - 0.92 (2.0H, m)。

MS [M+Na]⁺ = 623.3

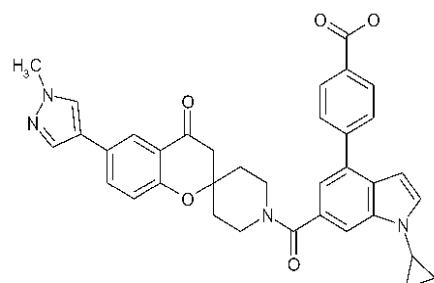
【0415】

実施例17

ナトリウム4-(1-シクロプロピル-6-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}-1H-インドール-4-イル)ベンゾアート

【0416】

【化27】

 Na^+

40

【0417】

実施例14においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル4-(1-シクロプロピル-6-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}-1H-インドール-4-イル)ベンゾアートを使用して無色の固体として得られた。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 8.09 (1.0H, s), 7.94 (2.0H,

50

d, J = 7.8 Hz), 7.81 - 7.72 (3.0 H, m), 7.58 (1.0 H, s), 7.53 - 7.44 (3.0 H, m), 7.14 (1.0 H, s), 7.07 (1.0 H, d, J = 8.6 Hz), 6.49 (1.0 H, d, J = 2.3 Hz), 4.41 - 4.03 (1.0 H, br m), 3.89 - 3.61 (1.0 H, br m), 3.79 (3.0 H, s), 3.53 - 3.14 (3.0 H, m), 2.85 (2.0 H, s), 2.07 - 1.67 (4.0 H, m), 1.10 - 1.03 (2.0 H, m), 0.99 - 0.91 (2.0 H, m)。

MS [M + Na] + = 623.3

【0418】

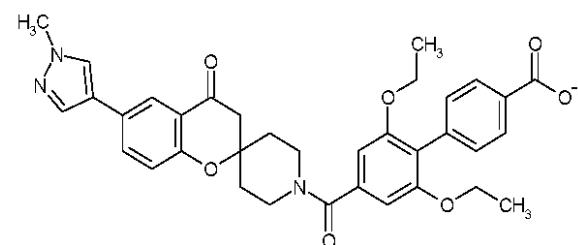
実施例18

10

ナトリウム2',6'-ジエトキシ-4'-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}ビフェニル-4-カルボキシラート

【0419】

【化28】



20

Na⁺

【0420】

実施例14においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル2',6'-ジエトキシ-4'-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}ビフェニル-4-カルボキシラートを使用して無色の固体として得られた。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 8.10 (1.0 H, s), 7.80 - 7.78 (2.0 H, m), 7.77 - 7.73 (3.0 H, m), 7.10 (2.0 H, d, J = 8.2 Hz), 7.06 (1.0 H, d, J = 8.6 Hz), 6.65 (2.0 H, s), 4.26 - 4.15 (1.0 H, br m), 3.92 (4.0 H, q, J = 7.0 Hz), 3.80 (3.0 H, s), 3.61 - 3.10 (3.0 H, m), 2.84 (2.0 H, s), 2.07 - 1.83 (2.0 H, m), 1.80 - 1.68 (2.0 H, m), 1.10 (6.0 H, t, J = 7.0 Hz)。

MS [M + Na] + = 632.4

【0421】

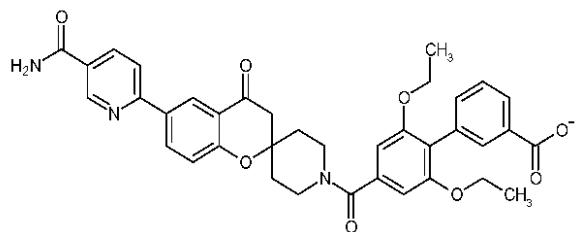
実施例19

ナトリウム4'-{[6-(5-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'-イル]カルボニル}-2',6'-ジエトキシビフェニル-3-カルボキシラート

40

【0422】

【化29】

 Na^+

10

【0423】

実施例14においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル4' - {6 - (5 - 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' - イル}カルボニル) - 2' , 6' - ジエトキシビフェニル - 3 - カルボキシラートを使用して無色の固体として得られた。

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 9.04 (1.0H, d, J = 2.3Hz), 8.48 (1.0H, d, J = 2.3Hz), 8.35 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.3Hz), 8.24 (1.0H, dd, J = 8.2, 2.3Hz), 8.16 (1.0H, s), 8.03 (1.0H, d, J = 8.2Hz), 7.73 - 7.69 (2.0H, m), 7.55 (1.0H, s), 7.21 - 7.16 (1.0H, m), 7.21 (1.0H, d, J = 8.6Hz), 7.13 - 7.10 (1.0H, m), 6.67 (2.0H, s), 4.32 - 4.15 (1.0H, brm), 3.93 (4.0H, q, J = 7.0Hz), 3.65 - 3.12 (3.0H, brm), 2.92 (2.0H, s), 2.09 - 1.88 (2.0H, m), 1.85 - 1.73 (2.0H, m), 1.08 (6.0H, t, J = 7.0Hz)。

MS [M + Na]⁺ = 672.5

【0424】

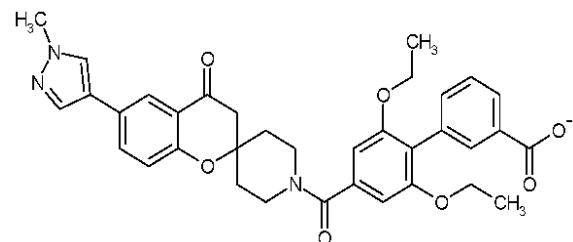
実施例20

ナトリウム2' , 6' - ジエトキシ - 4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} ビフェニル - 3 - カルボキシラート

30

【0425】

【化30】

 Na^+

40

【0426】

実施例14においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル2' , 6' - ジエトキシ - 4' - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル} ビフェニル - 3 - カルボキシラートを使用して無色の固体として得られた。

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.10 (1.0H, s), 7.80 - 7.78 (2.0H, m), 7.75 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.3Hz), 7.73 - 7.68 (2.0H, m), 7.18 (1.0H, dd, J = 7.4, 7.8Hz), 7.

50

13 - 7 . 0 9 (1 . 0 H , m) , 7 . 0 6 (1 . 0 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 6
6 (2 . 0 H , s) , 4 . 3 1 - 4 . 1 4 (1 . 0 H , b r m) , 3 . 9 2 (4 . 0 H ,
q , J = 7 . 0 H z) , 3 . 8 0 (3 . 0 H , s) , 3 . 6 0 - 3 . 0 9 (3 . 0 H , m
) , 2 . 8 4 (2 . 0 H , s) , 2 . 0 6 - 1 . 8 4 (2 . 0 H , m) , 1 . 8 0 - 1 .
6 8 (2 . 0 H , m) , 1 . 0 8 (6 . 0 H , t , J = 7 . 0 H z) 。
M S [M + H] + = 6 3 2 . 4

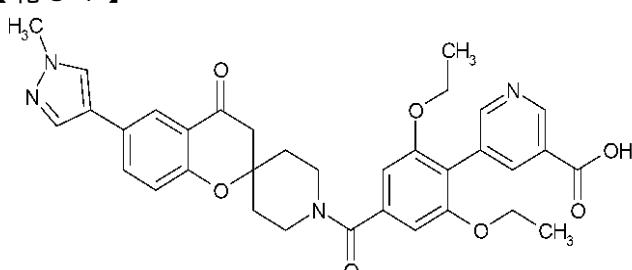
【 0 4 2 7 】

実施例 2 1

5 - (2 , 6 - ジエトキシ - 4 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
- 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } フ
エニル) ニコチン酸

【 0 4 2 8 】

【 化 3 1 】



10

20

【 0 4 2 9 】

C H C l₃ (1 m l) 中の t - ブチル 5 - (2 , 6 - ジエトキシ - 4 - { [6 - (1 -
メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペ
リジン] - 1 ' - イル] カルボニル } フェニル) ニコチナート (1 2 3 m g 、 0 . 1 8 4
m m o l) の攪拌溶液に、 T F A を、 室温で一晩加えた。溶媒を減圧下で除去し、 残渣を
、 C H C l₃ - N a H C O₃ 飽和水溶液で希釈した。水層を、 C H C l₃ で抽出し、 合わ
せた有機層を、 食塩水で洗浄し、 M g S O₄ で乾燥させた。 M g S O₄ を濾過した後、 溶
媒を真空除去し、 得られた残渣を分取 T L C (C H C l₃ / M e O H) によって精製する
と、 目的とする化合物 (7 2 . 1 m g 、 0 . 1 1 8 m m o l 、 6 4 . 0 % 収率) が、 無色
の発泡体として得られた。

30

¹ H - N M R (D M S O - D₆) : 8 . 9 4 (1 . 0 H , s) , 8 . 6 8 (1 . 0 H ,
s) , 8 . 1 7 (1 . 0 H , s) , 8 . 1 4 (1 . 0 H , s) , 7 . 8 4 (1 . 0 H , d
, J = 2 . 4 H z) , 7 . 8 2 (1 . 0 H , d , J = 0 . 7 H z) , 7 . 7 9 (1 . 0 H
, d d , J = 8 . 5 , 2 . 4 H z) , 7 . 1 0 (1 . 0 H , d , J = 8 . 5 H z) , 6 .
7 6 (2 . 0 H , s) , 4 . 3 9 - 4 . 1 9 (1 . 0 H , b r m) , 4 . 0 3 (4 . 0 H
, q , J = 6 . 8 H z) , 3 . 8 4 (3 . 0 H , s) , 3 . 6 1 - 3 . 1 3 (3 . 0 H ,
m) , 2 . 8 8 (2 . 0 H , s) , 2 . 0 9 - 1 . 8 8 (2 . 0 H , m) , 1 . 8 5 - 1
. 7 3 (2 . 0 H , m) , 1 . 1 6 (6 . 0 H , t , J = 6 . 8 H z) 。
M S [M + H] + = 6 1 1 . 5

40

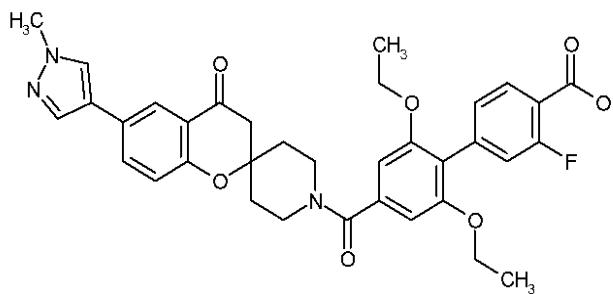
【 0 4 3 0 】

実施例 2 2

ナトリウム 2 ' , 6 ' - ジエトキシ - 3 - フルオロ - 4 ' - { [6 - (1 - メチル - 1 H
- ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1
' - イル] カルボニル } ピフェニル - 4 - カルボキシラート

【 0 4 3 1 】

【化32】



10

 Na^+

【0432】

実施例14においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル2',6'-ジエトキシ-3-フルオロ-4'-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]カルボニル}ビフェニル-4-カルボキシラートを使用して無色の固体として得られた。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 8.14 (1.0H, s), 7.87 - 7.76 (3.0H, m), 7.43 (1.0H, t, J = 7.8 Hz), 7.10 (1.0H, d, J = 8.5 Hz), 6.93 (1.0H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.86 (1.0H, dd, J = 11.5, 1.2 Hz), 6.69 (2.0H, s), 4.37 - 4.10 (1.0H, br m), 3.98 (4.0H, q, J = 6.8 Hz), 3.84 (3.0H, s), 3.64 - 3.10 (3.0H, br m), 2.88 (2.0H, s), 2.10 - 1.86 (2.0H, br m), 1.84 - 1.70 (2.0H, br m), 1.16 (6.0H, t, J = 6.8 Hz)。

MS [M + Na]⁺ = 650.2

20

【0433】

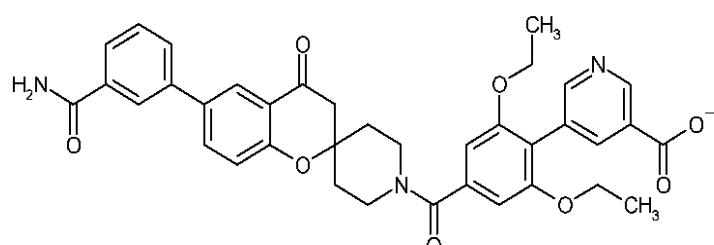
実施例23

ナトリウム5-[4-(6-(3-カルバモイルフェニル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2,6-ジエトキシフェニル]ニコチナート

30

【0434】

【化33】



40

 Na^+

【0435】

CHCl₃ (2ml) 中のメチル5-[4-(6-(3-カルバモイルフェニル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル]-2,6-ジエトキシフェニル]ニコチナート (190mg, 0.269mmol) の攪拌溶液に、TFA (2ml) を加え、室温で一晩攪拌した。混合物を真空濃縮し、残渣を、H₂O 及び 1N NaOH 水溶液で希釈し、ODSカラムクロマトグラフィー (H₂O / MeOH) によって精製すると、目的とする化合物 (115mg, 63.6% 収率) が、淡

50

黄色固体として得られた。

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 - 8.08 (2H, m), 8.02 - 7.92 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 7.8, 7.8 Hz), 7.39 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70 (2H, s), 4.31 - 4.17 (1H, brm), 3.96 (4H, q, J = 7.0 Hz), 3.61 - 3.12 (3H, brm), 2.89 (2H, s), 2.08 - 1.86 (2H, m), 1.84 - 1.70 (2H, m), 1.09 (6H, t, J = 7.0 Hz)。

MS [M + Na] + = 672.2

10

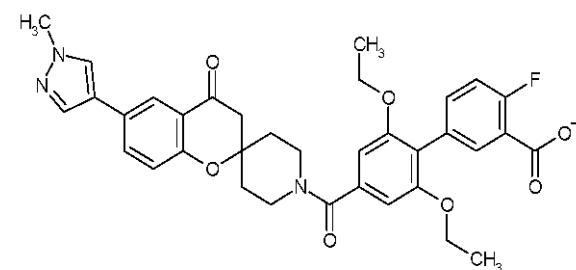
【0436】

実施例24

ナトリウム2',6'-ジエトキシ-4-フルオロ-4'-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]カルボニル}ビフェニル-3-カルボキシラート

【0437】

【化34】



20

 Na^+

【0438】

実施例14においてと同様の方法で、目的とする化合物が、メチル2',6'-ジエトキシ-4-フルオロ-4'-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]カルボニル}ビフェニル-3-カルボキシラートを使用して無色の固体として得られた。

30

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 8.14 (1.0H, s), 7.83 (1.0H, d, J = 2.4 Hz), 7.82 (1.0H, s), 7.79 (1.0H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.37 (1.0H, dd, J = 7.3, 2.4 Hz), 7.10 (1.0H, d, J = 8.3 Hz), 7.07 - 7.01 (1.0H, m), 6.92 (1.0H, dd, J = 10.2, 8.3 Hz), 6.68 (2.0H, s), 4.30 - 4.18 (1.0H, brm), 3.97 (4.0H, q, J = 6.8 Hz), 3.84 (3.0H, s), 3.63 - 3.13 (3.0H, brm), 2.88 (2.0H, s), 2.09 - 1.85 (2.0H, brm), 1.83 - 1.72 (2.0H, brm), 1.14 (6.0H, t, J = 6.8 Hz)。

40

MS [M + Na] + = 650.2

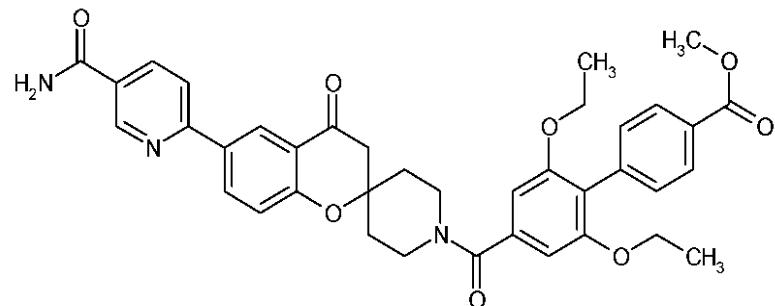
【0439】

実施例25

メチル4'-(6-(5-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'-ビペリジン]-1'-イル)カルボニル}-2',6'-ジエトキシビフェニル-4-カルボキシラート

【0440】

【化35】



10

【0441】

D M F (3 0 m l) 中、 H O B T (3 1 3 m g 、 2 . 0 4 m m o l) 、 W S C D I (3 6 1 m g 、 1 . 8 9 m m o l) 、 6 - (4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 6 - イル) ニコチンアミドジヒドロクロロリド (2 . 6 1 g 、 6 . 9 7 m m o l) 、 及び 2 , 6 - ジエトキシ - 4 ' - (メトキシカルボニル) ビフェニル - 4 - カルボン酸 (2 . 0 0 g 、 5 . 8 1 m m o l) の攪拌混合物に、 T E A (0 . 6 5 7 m l 、 4 . 7 1 m m o l) を加え、 混合物を室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を水 (6 0 0 m l) 中に注ぎ入れ、 3 0 分間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、 水で洗浄し、 固体を 7 0 °C で真空乾燥した。粗生成物を、 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H C l ₃ / アセトン) によって精製すると、 目的とする化合物 (3 . 8 5 g 、 定量的) が無色の固体として得られた。

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 9 . 0 2 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 8 . 4 8 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) , 8 . 3 3 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 2 . 3 H z) , 8 . 1 8 (1 H , d d , J = 8 . 2 , 2 . 3 H z) , 8 . 0 3 - 7 . 9 9 (2 H , m) , 7 . 8 2 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 4 0 - 7 . 3 7 (2 H , m) , 7 . 1 4 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) , 6 . 6 1 (2 H , s) , 6 . 2 3 - 5 . 9 4 (1 H , m) , 5 . 8 5 - 5 . 4 8 (1 H , m) , 4 . 5 7 - 4 . 4 3 (1 H , b r m) , 3 . 9 4 (4 H , q , J = 7 . 0 H z) , 3 . 8 9 (3 H , s) , 3 . 8 0 - 3 . 2 4 (3 H , m) , 2 . 8 0 (2 H , s) , 2 . 2 9 - 1 . 9 8 (2 H , m) , 1 . 8 5 - 1 . 4 7 (2 H , m) , 1 . 2 0 (6 H , t , J = 7 . 0 H z) 。

M S [M + H] + = 6 6 4 . 5

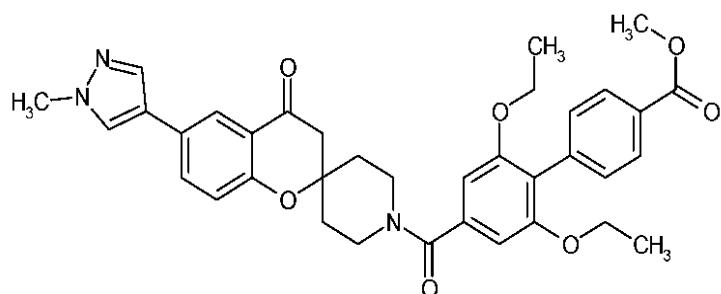
【0442】

実施例 2 6

メチル 2 ' , 6 ' - ジエトキシ - 4 ' - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } ビフェニル - 4 - カルボキシラート

【0443】

【化36】



40

【0444】

実施例 2 5 においてと同様の方法で、 目的とする化合物が、 6 - (1 - メチル - 1 H -

50

ピラゾール - 4 - イル)スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オンヒドロクロリド及び2 , 6 - ジエトキシ - 4 ' - (メトキシカルボニル)ビフェニル - 4 - カルボン酸を使用して無色の固体として得られた。

¹H - NMR (CDCl₃) : 8.00 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.69 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.57 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.60 (2H, s), 4.60 - 4.39 (1H, m), 3.94 (4H, t, J = 6.8 Hz), 3.91 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.77 - 3.21 (3H, m), 2.75 (2H, s), 2.26 - 1.99 (2H, m), 1.81 - 1.51 (2H, m), 1.20 (6H, t, J = 6.8 Hz)。 10

MS [M + H]⁺ = 624.5

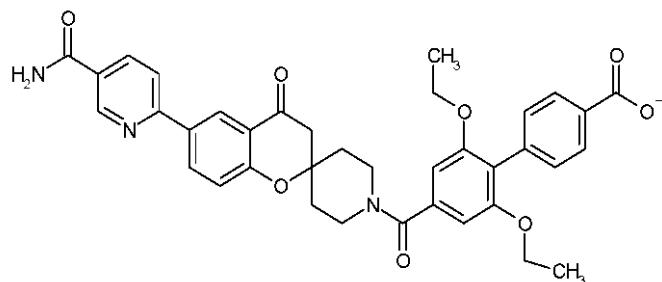
【0445】

実施例27

ナトリウム4' - ({6 - (5 - 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 ' - イル}カルボニル) - 2 ' , 6 ' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボキシラート

【0446】

【化37】



Na⁺

【0447】

THF (40ml) - MeOH (40ml) 中のメチル4' - ({6 - (5 - 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 ' - イル}カルボニル) - 2 ' , 6 ' - ジエトキシビフェニル - 4 - カルボキシラート (3.85g, 5.80mmol) の攪拌溶液に、1N NaOH水溶液 (11.6ml, 11.6mmol) を加え、混合物を室温で12日間攪拌した。この混合物に水を加えた後、有機溶媒を減圧下で蒸発させた。水性残渣を、H₂O / MeOHを用いて溶出するODSカラムクロマトグラフィーによって精製し、残渣を、MeOHから結晶化させると、目的とする化合物が、淡赤色の固体として得られた。固体を、H₂O及び1N NaOH水溶液で希釈し、H₂O / MeOHで溶出するODSカラムクロマトグラフィーによって精製し、残渣をMeOHから結晶化させると、目的とする化合物 (2.04g, 3.04mmol, 52.4%収率) が淡赤色の結晶として得られた。 40

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 9.04 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 8.17 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.66 (2H, s), 4.31 - 4.17 (1H, br m), 3.92 (4H, q, J = 6.8 Hz), 3.62 - 3.13 (3H, br m), 2.91 (2H, s), 2.08 - 1.86 (2H, br m), 1.84 - 1.71 (2H, br m), 1.10 (6H, t, J = 6.8 Hz)。 50

M S [M + N a] + = 6 7 2 . 2

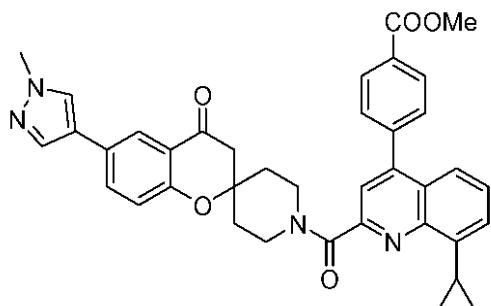
【 0 4 4 8 】

実施例 2 8 - 1

メチル 4 - (8 - シクロプロピル - 2 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } キノリン - 4 - イル) ベンゾアート

【 0 4 4 9 】

【 化 3 8 】



10

【 0 4 5 0 】

M e C N (2 m l) 中の、T B A B (8 . 3 0 m g 、 0 . 0 2 6 0 m m o l) 、 P d C 1 2 (d p p f) (1 8 . 9 m g 、 0 . 0 2 6 0 m m o l) 、 8 - シクロプロピル - 2 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } キノリン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホナート (1 6 5 m g 、 0 . 2 5 8 m m o l) 、 及び [4 - (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸 (5 5 . 6 m g 、 0 . 3 0 9 m m o l) の攪拌混合物に、K 3 P O 4 (1 0 9 m g 、 0 . 5 1 5 m m o l) を加え、混合物を 9 0 °C で一晩攪拌した。混合物を濾過し、C H C l 3 で洗浄し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c) によって精製すると、目的とする化合物が黄色固体として得られた。

20

【 0 4 5 1 】

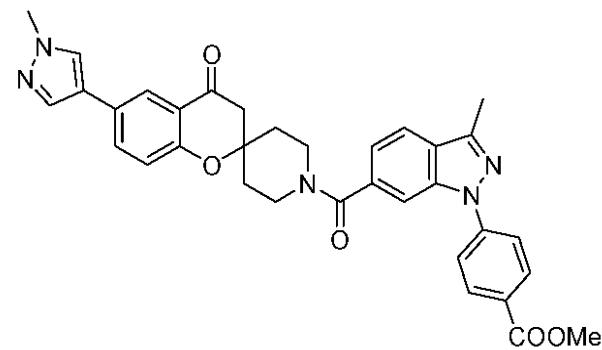
実施例 2 8 - 2

30

メチル 4 - (3 - メチル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ベンゾアート

【 0 4 5 2 】

【 化 3 9 】



40

【 0 4 5 3 】

C H 2 C l 2 (1 . 5 m l) 中の、1 ' - [(3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン (1 5 0 m g 、 0 . 3 2 9 m m o l) 、 [4 - (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸 (1 1 9 m g 、 0 . 6 5 9 m m o l) 、 C u (

50

OAc)₂(90mg、0.494mmol)の攪拌混合物に、ピリジン(0.080ml、0.988mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によって精製すると、目的とする化合物が無色のオイルとして得られた。

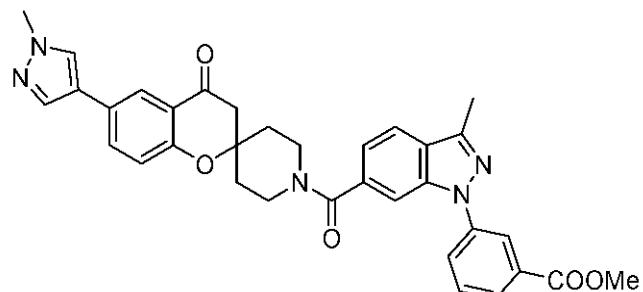
【0454】

実施例28-3

メチル3-(3-メチル-6-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]カルボニル}-1H-インダゾール-1-イル)ベンゾアート

【0455】

【化40】



10

【0456】

実施例28-2に記載される手順に従ってであるが、[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸の代わりに[3-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸を使用して、目的とする化合物を製造した。

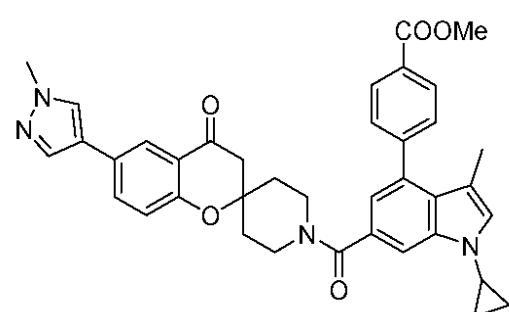
【0457】

実施例28-4

メチル4-(1-シクロプロピル-3-メチル-6-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]カルボニル}-1H-インドール-4-イル)ベンゾアート

【0458】

【化41】



30

【0459】

参考実施例3-1、3-2、及び実施例28-1に記載される手順に従ってであるが、2,6-ジエトキシ-3'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-4-カルボン酸の代わりに1-シクロプロピル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を使用して、目的とする化合物を製造した。

【0460】

実施例28-5

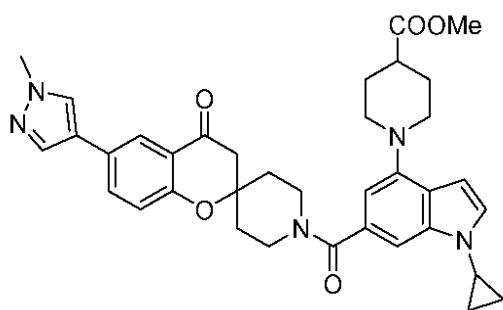
メチル1-(1-シクロプロピル-6-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ビペリジン]-1'-イル]カルボニル}-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-4-カルボキシラート

40

50

【0461】

【化42】



10

【0462】

Cs₂CO₃ (261 mg, 0.800 mmol), Pd(OAc)₂ (8.98 mg、0.040 mmol)、1-シクロプロピル-6-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}-1H-インドール-4-イルトリフルオロメタンスルホナート (251 mg、0.4 mmol)、エチル4-ピペリジンカルボキシラート (94.0 mg、0.600 mmol)、及びビフェニル-2-イル(ジ-t-ブチル)ホスフィン (11.9 mg、0.0400 mmol)を、1,4-ジオキサン (3 ml)中に懸濁し、混合物を100で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、CHCl₃で洗浄し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH)、次いで、分取TLC (CHCl₃/MeOH)によって精製すると、目的とする化合物が褐色のオイルとして得られた。

20

【0463】

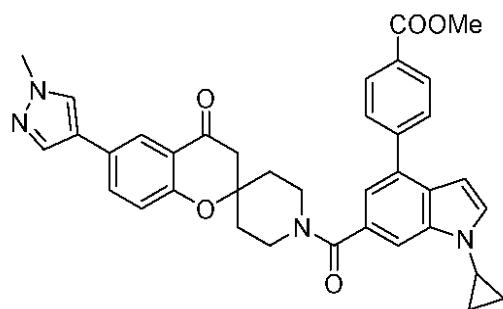
実施例28-6

メチル4-(1-シクロプロピル-6-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}-1H-インドール-4-イル)ベンゾアート

【0464】

【化43】

30



【0465】

40

8-シクロプロピル-2-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}キノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホナートの代わりに1-シクロプロピル-6-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}-1H-インドール-4-イルトリフルオロメタンスルホナートを使用する以外は、実施例28-1に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

【0466】

実施例28-7

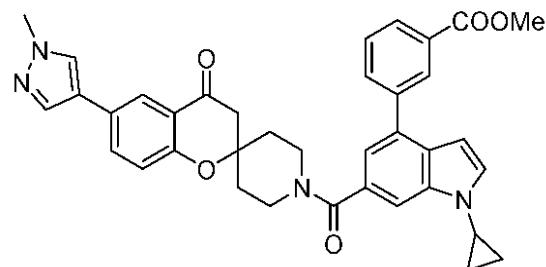
メチル3-(1-シクロプロピル-6-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-

50

イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル]カルボニル} - 1 H - インドール - 4 - イル)ベンゾアート

【0467】

【化44】



10

【0468】

8 - シクロプロピル - 2 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } キノリ
ン - 4 - イル トリフルオロメタンスルホナート及び [4 - (メトキシカルボニル) フェ
ニル] ボロン酸の代わりに 1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イ
ル] カルボニル } - 1 H - インドール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホナート及び [
3 - (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸を使用する以外は、実施例 28 - 1 に記
載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。 20

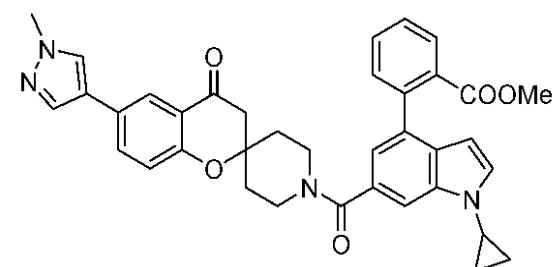
【0469】

実施例 28 - 8

メチル 2 - (1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 -
イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニ
ル } - 1 H - インドール - 4 - イル)ベンゾアート

【0470】

【化45】



30

【0471】

8 - シクロプロピル - 2 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } キノリ
ン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホナート及び [4 - (メトキシカルボニル) フェ
ニル] ボロン酸の代わりに 1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル
] カルボニル } - 1 H - インドール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホナート及び [2 -
(メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸を使用する以外は、実施例 28 - 1 に記載
される手順に従って、目的とする化合物を製造した。 40

【0472】

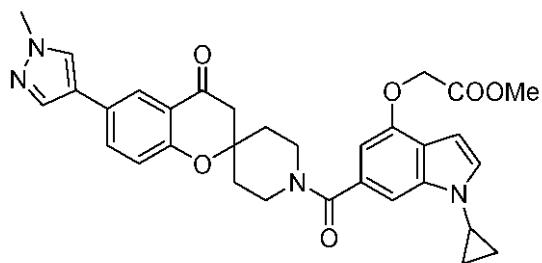
実施例 28 - 9

メチル [(1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ
ル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル
} - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ] アセテート

50

【0473】

【化46】



10

【0474】

D M F (2 m l) 中の、 K_2CO_3 (1 1 1 m g 、 0 . 8 0 6 m m o l) 及び 1 ' - [(1 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン (2 0 0 m g 、 0 . 4 0 3 m m o l) の攪拌混合物に、 メチルプロモアセテート (0 . 0 5 9 m l 、 0 . 6 0 4 m m o l) を加え、 混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を E t O A c で希釈し、 水、 食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。濾過及び蒸発後、 残渣を、 シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3 / MeOH$) によって精製すると、 目的とする化合物が黄色オイルとして得られた。

【0475】

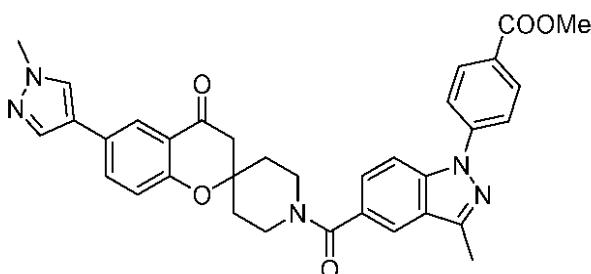
20

実施例 28-10

メチル 4 - (3 - メチル - 5 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ベンゾアート

【0476】

【化47】



30

【0477】

1 ' - [(3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オンの代わりに 1 ' - [(3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オンを使用する以外は、 実施例 28 - 2 に記載される手順に従って、 目的とする化合物を製造した。

40

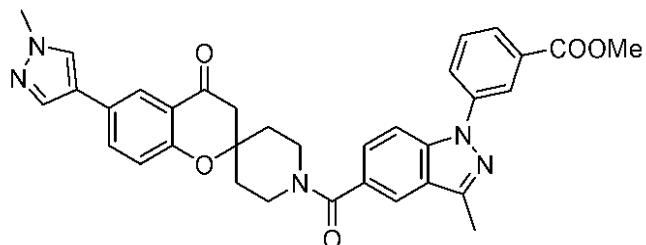
【0478】

実施例 28-11

メチル 3 - (3 - メチル - 5 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } - 1 H - インダゾール - 1 - イル) ベンゾアート

【0479】

【化48】



【0480】

1' - [(3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン及び[4 - (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸の代わりに1' - [(3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン及び[3 - (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸を使用する以外は、実施例28 - 2に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

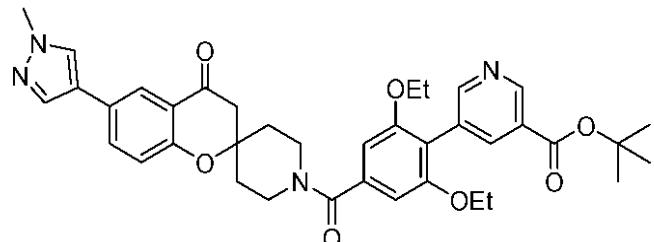
【0481】

実施例28 - 12

t - プチル5 - (2 , 6 - ジエトキシ - 4 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } フェニル) ニコチナート

【0482】

【化49】



【0483】

8 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボン酸の代わりに4 - [5 - (t - プトキシカルボニル) ピリジン - 3 - イル] - 3 , 5 - ジエトキシ安息香酸を使用する以外は、参考実施例3 - 1に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

【0484】

実施例28 - 13

メチル2' , 6' - ジエトキシ - 3 - フルオロ - 4' - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } ピフェニル - 4 - カルボキシラート

【0485】

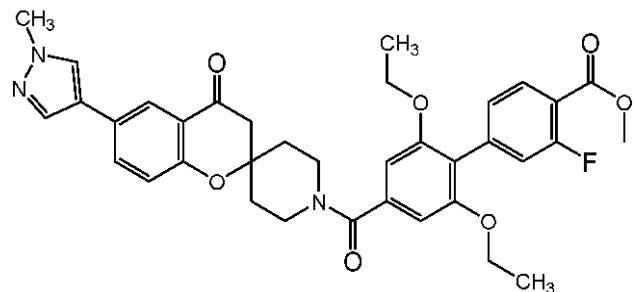
10

20

30

40

【化 5 0】



10

【0486】

参考実施例3-1においてと同様の方法で、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンヒドロクロリド及び2,6-ジエトキシ-3'-フルオロ-4'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-4-カルボン酸を使用する以外は、参考実施例3-1においてと同様の方法で、目的とする化合物が無色の固体として得られた。

【0487】

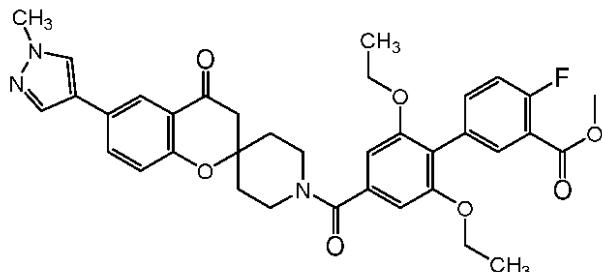
実施例28-14

メチル2',6'-ジエトキシ-4'-フルオロ-4'-{[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-イル]カルボニル}ビフェニル-3-カルボキシラート

20

【0488】

【化 5 1】



30

【0489】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンヒドロクロリド及び2,6-ジエトキシ-4'-フルオロ-3'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-4-カルボン酸を使用する以外は、参考実施例3-1においてと同様の方法で、目的とする化合物が無色の固体として得られた。

【0490】

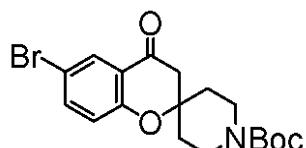
参考実施例1-1

t-ブチル6-ブロモ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート

40

【0491】

【化 5 2】



【0492】

5-ブロモ-2-ヒドロキシアセトフェノン(104g、485mmol)、N-Boc-ピペリジン-4-オン(98.6g、494mmol)、20mLのピロリジン(1

50

7.3 g、243 mmol)、及び261 mLのMeOHの混合物を、反応が完了するまで還流下で加熱した。混合物を冷却し、次いで、H₂O 87 mLを加え、混合物を濾過し、乾燥すると、目的とする化合物が無色の固体として得られた。

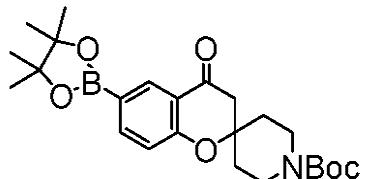
【0493】

参考実施例1-2

1'-t-ブトキカルボニル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

【0494】

【化53】



10

【0495】

ジオキサン(500 mL)中に、t-ブチル6-ブロモ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート(99.0 g、250 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボラン(70.2 g、275 mmol)、Pd(OAc)₂(2.80 g、12.5 mmol)、DPPF(13.9 g、25.0 mmol)、及びKOAc(29.1 g、300 mmol)を懸濁し、100℃で20時間加熱した。室温に冷却した後、MeOH(500 mL)を加え、さらに1時間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、ケーキをMeOHで洗浄すると、目的とする化合物が淡褐色の固体として得られた。

20

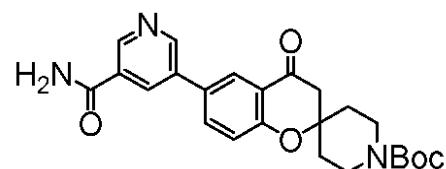
【0496】

参考実施例1-3

5-{1'-t-ブトキカルボニル-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチンアミド

【0497】

【化54】



30

【0498】

ジオキサン(20 mL)中に、1'-t-ブトキカルボニル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン(1.43 g、3.23 mmol)、5-ブロモニコチンアミド(778 mg、3.87 mmol)、Pd(PPh₃)₄(372 mg、0.322 mmol)、及び2M Na₂CO₃水溶液(10 mL)を懸濁し、100℃で4時間加熱した。反応混合物をCHCl₃及びH₂Oで希釈し、水層をCHCl₃で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させた。乾燥剤をセライト濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/アセトン)によって精製すると、目的とする化合物が淡黄色の発泡体として得られた。

40

【0499】

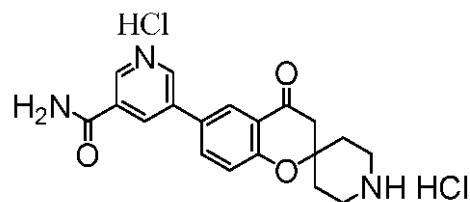
参考実施例1-4

5-{4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチンアミドジヒドロクロリド

【0500】

50

【化55】



【0501】

ジオキサン(10ml)中に、5-{1'-t-ブトキシカルボニル-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチンアミド(1.30g)を懸濁し、それにジオキサン(20ml)中の4N HClを加え、室温で18時間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、ジオキサン及びEt₂Oで洗浄すると、目的とする化合物が無色の固体として得られた。
10

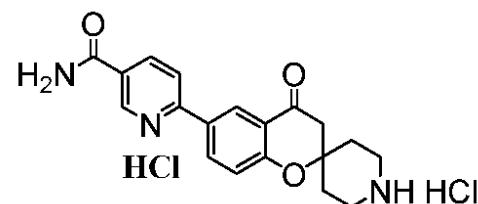
【0502】

参考実施例1-5

6-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)ニコチンアミドジヒドロクロロリド

【0503】

【化56】



【0504】

5-プロモニコチンアミドの代わりに6-クロロニコチンアミドを使用する以外は、参考実施例1-3及び1-4に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

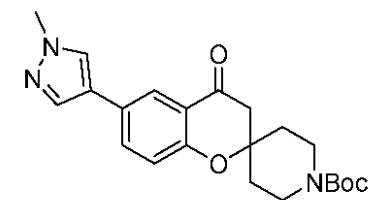
【0505】

参考実施例1-6

t-ブチル6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート：

【0506】

【化57】



【0507】

窒素雰囲気中、ジオキサン中に、t-ブチル6-プロモ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート(1g)及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(682mg)を溶解し、それに2M Na₂CO₃水溶液(10ml)(3.8mL)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(144mg)を加え、脱気した。反応液を100℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、次いで、それに水を加え、セラライトを通して濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。硫酸ナトリウムを濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲ
40

ルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン / EtOAc)によって精製すると、目的とする化合物が淡黄色固体として得られた。

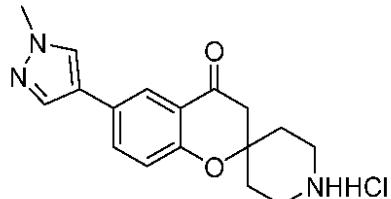
【0508】

参考実施例 1 - 7

6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンヒドロクロリド:

【0509】

【化58】



10

【0510】

t - ブチル 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシラート (1.00 g) に、4 N 塩化水素 / ジオキサン溶液を加え、室温で一晩攪拌した。この反応液にエーテルを加え、得られた沈殿を濾過によって取り出し、エーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させると、目的とする化合物が無色の固体として得られた。

20

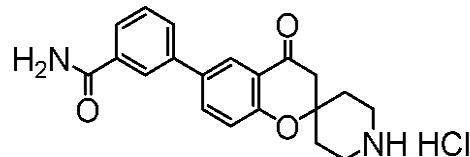
【0511】

参考実施例 1 - 8

3 - (4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 6 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド

【0512】

【化59】



30

【0513】

1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾールの代わりに [3 - (アミノカルボニル)フェニル]ボロン酸を使用する以外は、参考実施例 1 - 6 及び 1 - 7 に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

【0514】

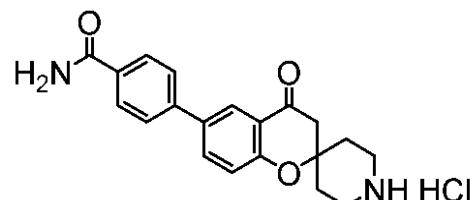
参考実施例 1 - 9

4 - (4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 6 - イル) ベンズアミドヒドロクロリド

40

【0515】

【化60】



50

【0516】

1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに [4 - (アミノカルボニル) フェニル] ボロン酸を使用する以外は、参考実施例 1 - 6 及び 1 - 7 に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

【0517】

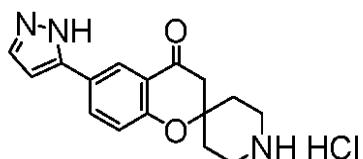
参考実施例 1 - 10

6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オンヒドロクロロリド

【0518】

10

【化61】



【0519】

1 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールの代わりに 1 - [(2 - トリメチルシリルエトキシ) メチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - ボロン酸を使用する以外は、参考実施例 1 - 6 及び 1 - 7 に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

20

【0520】

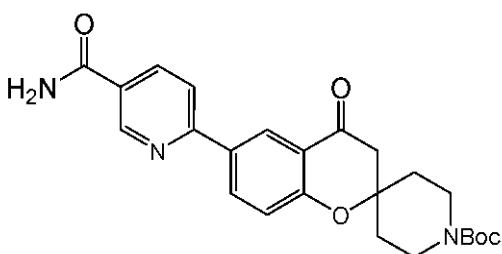
参考実施例 1 - 11

t - プチル 6 - (5 - 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 ' - カルボキシラート

【0521】

【化62】

30



【0522】

ジオキサン (300 ml) 中に、 1 ' - t - プトキシカルボニル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン (40.0 g, 90.0 mmol) 、 6 - クロロニコチンアミド (17.0 g, 108 mmol) 、 Pd (PPh3) 4 (5.21 g, 4.51 mmol) 、及び 2 M Na2CO3 水溶液 (100 ml) を懸濁し、 100 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を CHCl3 及び H2O で希釈し、水層を CHCl3 で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、 MgSO4 及びシリカゲルで乾燥させた。セライト濾過によって乾燥剤を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、結晶化 (CHCl3 - EtOAc) によって精製すると、目的とする化合物が無色の固体として得られた。

40

【0523】

参考実施例 1 - 12

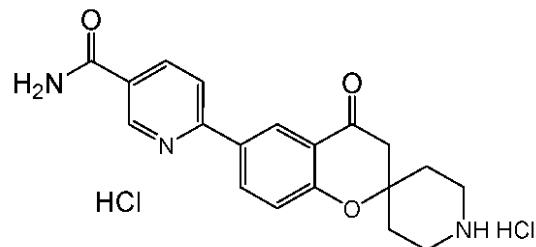
6 - (4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 6 - イル) ニコチンアミ

50

ドジヒドロクロロリド

【0524】

【化63】



10

【0525】

ジオキサン（125ml）中のt-ブチル6-(5-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'-カルボキシラートの懸濁液に、ジオキサン（125ml）中の4N HClを加え、混合物を18時間攪拌した。混合物にEt₂Oを加え、得られた沈殿を濾過によって回収し、Et₂Oで洗浄すると、目的とする化合物が無色の固体として得られた。

【0526】

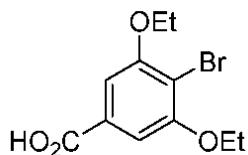
参考実施例2-1

4-ブロモ-3,5-ジエトキシ安息香酸

20

【0527】

【化64】



【0528】

THF（25ml）及びMeOH（10ml）の混合物中のメチル4-ブロモ-3,5-ジエトキシベンゾアート（3.00g）の攪拌溶液に、1N NaOH水溶液（20ml）を加え、反応混合物を室温で6時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をH₂O及びジエチルエーテルで希釈した。水層を1N HCl水溶液で酸性化し、混合物をCHCl₃で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び濃縮した後、残渣を真空乾燥させると、粗目的化合物が無色の固体として得られた。このように得られた粗生成物を、次の工程においてさらに精製することなく使用した。

30

【0529】

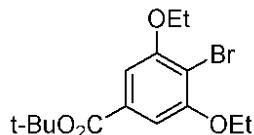
参考実施例2-2

t-ブチル4-ブロモ-3,5-ジエトキシベンゾアート

【0530】

【化65】

40



【0531】

室温で、DMF（25ml）中の4-ブロモ-3,5-ジエトキシ安息香酸（2.8g）の混合物に、CDI（1.8g）を加え、混合物を40℃で2時間攪拌した。反応混合物に、t-BuOH（1.85ml）及びDBU（1.75ml）を加え、40℃で一晩さらに攪拌した。室温に冷却した後、混合物を、冰-H₂O中に注ぎ入れ、EtOAcで

50

抽出した。有機層を H₂O、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によつて精製すると、目的とする化合物が無色の固体として得られた。

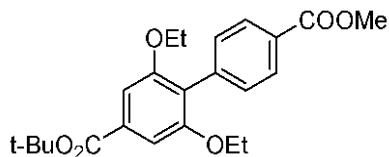
【0532】

参考実施例 2-3

4-t-ブチル4'-メチル2,6-ジエトキシビフェニル-4,4'-ジカルボキシラート

【0533】

【化66】



10

【0534】

DME(8ml)中の、PdCl₂(dppf)(106mg、0.145mmol)、[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸(626mg、3.48mmol)、t-ブチル4-ブロモ-3,5-ジエトキシベンゾアート(1.00g、2.90mmol)、及びK₃PO₄(1.23g、5.79mmol)の攪拌混合物に、H₂O(261mg、14.48mmol)を加え、混合物を100度一晩攪拌した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によって精製すると、目的とする化合物が、無色の固体として得られた。

20

【0535】

参考実施例 2-4

2,6-ジエトキシ-4'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-4-カルボン酸

【0536】

【化67】



30

【0537】

CHCl₃(2ml)中の4-t-ブチル4'-メチル2,6-ジエトキシビフェニル-4,4'-ジカルボキシラート(850mg、2.12mmol)の攪拌溶液に、TFA(4ml)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残渣にCHCl₃及びMeOHを加えた。溶媒を、再度、減圧下で除去し、残渣を真空乾燥させると、粗目的化合物が無色の固体として得られた。このように得られた粗生成物を、次の工程においてさらに精製することなく使用した。

40

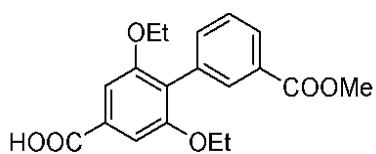
【0538】

参考実施例 2-5

2,6-ジエトキシ-3'-(メトキシカルボニル)ビフェニル-4-カルボン酸

【0539】

【化68】



50

【0540】

[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸の代わりに[3-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸を使用する以外は、参考実施例2-3及び2-4に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

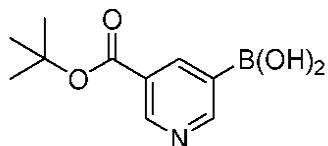
【0541】

参考実施例2-6

[5-(t-ブトキシカルボニル)ピリジン-3-イル]ボロン酸

【0542】

【化69】



10

【0543】

1,4-ジオキサン(25ml)中に、Pd(OAc)₂(0.112g、0.500mmol)、DPPF(0.554g、1.000mmol)、KOAc(1.18g、12.0mmol)、t-ブチル5-プロモニコチナート(2.58g、10.0mmol)、及びビス(ピナコラト)ジボラン(2.79g、11.0mmol)を懸濁し、混合物を100℃で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を真空蒸発させた。残渣を、アセトン(25.0ml)/H₂O(25.0ml)中に懸濁し、それに過ヨウ素酸ナトリウム(6.41g、30.0mmol)及び酢酸アンモニウム(2.31g、30.0mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、CHCl₃及びH₂Oで希釈した。有機層をH₂O、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾過及び蒸発させた後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH)によって精製すると、目的とする化合物が褐色の固体として得られた。

20

【0544】

参考実施例2-7

t-ブチル5-[2,6-ジエトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]ニコチナート

30

【0545】

【化70】



【0546】

DME(4ml)中の、PdCl₂(dpdf)(12.1mg、0.0330mmol)、メチル4-ブロモ-3,5-ジエトキシベンゾアート(200mg、0.660mmol)、[5-(t-ブトキシカルボニル)ピリジン-3-イル]ボロン酸(177mg、0.792mmol)、及びK₃PO₄(420mg、1.98mmol)の攪拌懸濁液に、H₂O(59.4mg、3.30mmol)を加え、混合物を90℃で一晩攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によって精製すると、目的とする化合物が無色の固体として得られた。

40

【0547】

参考実施例2-8

4-[5-(t-ブトキシカルボニル)ピリジン-3-イル]-3,5-ジエトキシ安息香酸

50

【0548】

【化71】



【0549】

メチル4 - ブロモ - 3 , 5 - ジエトキシベンゾアートの代わりに *t* - ブチル5 - [2 , 6 - ジエトキシ - 4 - (メトキシカルボニル)フェニル] ニコチナートを使用する以外は 10 、参考実施例2 - 1に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

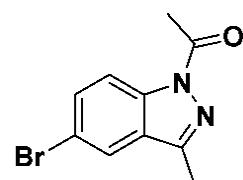
【0550】

参考実施例2 - 9

1 - アセチル - 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1H - インダゾール

【0551】

【化72】



20

【0552】

C H C l₃ (7 0 m l) 中の、4 - ブロモ - 2 - エチルアニリン (5 . 0 g) 及び K O A c (2 . 9 4 g) の混合物に、無水酢酸 (4 . 7 3 m l) を加え、還流で 3 0 分間攪拌した。次いで、反応混合物に、亜硝酸イソアミル (6 . 6 5 m l) 及び 1 8 - クラウン - 6 - エーテル (6 6 0 m g) を加え、還流下で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を C H C l₃ で希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び濃縮した後、残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c) によって精製し、ヘキサン及び C H C l₃ の混合溶媒から結晶化させると、目的とする化合物が黄色固体として得られた 30 。

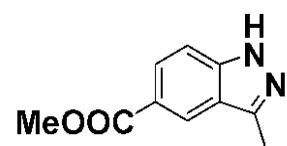
【0553】

参考実施例2 - 10

メチル3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - カルボキシラート

【0554】

【化73】



40

【0555】

室温で、D M F (2 0 m l) - M e O H (5 m l) 中の、1 - アセチル - 5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - インダゾール (2 . 0 0 g 、 7 . 9 0 m m o l) 、 D P P F (0 . 6 5 7 g 、 1 . 1 8 5 m m o l) 、 及び P d (O A c)₂ (0 . 2 6 6 g 、 1 . 1 8 5 m m o l) の攪拌混合物に、N , N - デイソブロピルエチルアミン (4 . 1 4 m l 、 2 3 . 7 1 m m o l) を加え、混合物を C O 霧囲気 (1 a t m) 中、9 0 で一晩攪拌した。混合物を冷却した後、C O ガスを N₂ ガスによって除去し、混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c) によって精製すると、目的とする化合物が淡褐色の固体として得ら 50 。

れた。

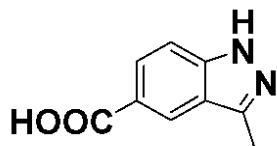
【0556】

参考実施例 2 - 1 1

3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - カルボン酸

【0557】

【化74】



10

【0558】

M e O H (1 0 m l) 中のメチル 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキシラート (1 . 0 2 g、 5 . 3 6 m m o l) の攪拌溶液に、 5 N N a O H 水溶液 (4 m l 、 2 0 . 0 0 m m o l) を加え、混合物を 7 0 ℃ で 6 時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。混合物を H₂O で希釈し、攪拌しながら混合物に 5 N H C l 水溶液 (4 m l) を加え、得られた沈殿を濾過し、 5 0 ℃ で一晩乾燥させると、目的とする化合物が褐色の固体として得られた。

【0559】

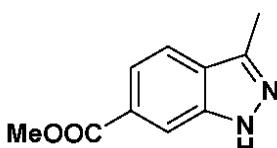
参考実施例 2 - 1 2

20

メチル 3 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシラート

【0560】

【化75】



【0561】

C H C l₃ (5 m l) 中、 K O A c (3 6 1 m g、 3 . 6 8 m m o l) 及びメチル 3 - アミノ - 4 - エチルベンゾアート (5 5 0 m g、 3 . 0 7 m m o l) の攪拌混合物に、 A c₂O (0 . 5 7 9 m l 、 6 . 1 4 m m o l) を加え、混合物を 9 0 ℃ で 2 時間攪拌した。室温で、それに K O A c (3 6 1 m g、 3 . 6 8 m m o l) 、 1 8 - クラウン - 6 エーテル (8 1 m g、 0 . 3 0 7 m m o l) 、及びイソブチルニトラート (7 1 9 m g、 6 . 1 4 m m o l) を加え、混合物を 9 0 ℃ で 2 時間さらに攪拌した。反応混合物をクロロホルム及び H₂O で希釈し、有機層を水、食塩水で洗浄し、 M g S O₄ で乾燥させた。濾過及び蒸発させた後、残渣を T H F (5 . 0 0 m l) 及び M e O H (5 . 0 0 m l) で希釈し、室温で、それに K₂C O₃ (8 4 8 m g、 6 . 1 4 m m o l) を加えた。室温で、混合物を 2 時間攪拌した後、それに C H C l₃ 及び H₂O を加えた。有機層を H₂O 、食塩水で洗浄し、 M g S O₄ で乾燥させた。濾過及び蒸発させた後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c) によって精製すると、目的とする化合物が淡褐色の固体として得られた。

30

【0562】

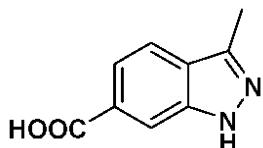
参考実施例 2 - 1 3

40

3 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - カルボン酸

【0563】

【化76】



【0564】

メチル3 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボキシラートの代わりにメチル3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシラートを使用する以外は、参考実施例2 - 11に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

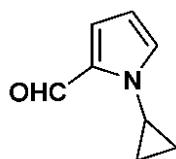
10

参考実施例2 - 14

1 - シクロプロピル - 1 H - ピロール - 2 - カルバルデヒド

【0565】

【化77】



【0566】

20

0 で、D M F (3 7 m l) 中の 1 - シクロプロピル - 1 H - ピロール (4 6 . 5 g) の攪拌溶液に、P O C l ₃ (4 4 . 5 m l) を加え、次いで、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を 0 の 5 N Na O H 水溶液 (3 3 6 m l) 中に注ぎ入れ、この混合物を、さらなる 5 N Na O H 水溶液を用いて塩基性にした。混合物を C H ₂ C l ₂ で抽出し、有機抽出物を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / E t O A c ）で精製すると、目的とする化合物が無色のオイルとして得られた。

【0567】

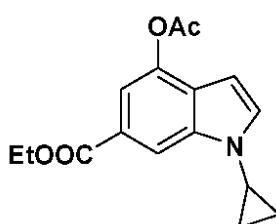
参考実施例2 - 15

エチル4 - アセトキシ - 1 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 6 - カルボキシラート

30

【0568】

【化78】



【0569】

40

室温で、攪拌しながら E t O H (4 0 0 m l) へ N a (1 4 . 6 g) を分割して加えた。5 0 で、この混合物へ、E t O H (1 0 0 m l) 中の、1 - シクロプロピル - 1 H - ピロール - 2 - カルバルデヒド (3 8 . 9 g) 及びコハク酸ジエチル (4 8 . 2 m l) の溶液を加え、次いで、混合物を一晩還流した。0 で混合物に、1 4 0 m l の 5 N H C l 水溶液を加え、E t O H を蒸発させた。残渣を C H C l ₃ で抽出し、有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮すると、赤色のオイルが得られた。この物質を無水酢酸 4 0 0 m l 中に溶解し、それに K O A c (4 7 . 4 g) を加えた。この混合物を 3 0 分間還流し、室温に放冷した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / E t O A c ）によって精製すると、目的とする化合物が赤色のオイルとして得られた。

50

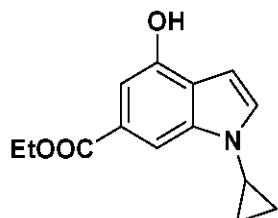
【0570】

参考実施例 2 - 16

エチル 1 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 6 - カルボキシラート

【0571】

【化79】



10

【0572】

2 L のフラスコに入れた、EtOH (360 ml) 中のエチル 4 - アセトキシ - 1 - シクロプロピル - 1H - インドール - 6 - カルボキシラート (72.3 g) の溶液に、K₂CO₃ (69.6 g) を加え、混合物を室温で 4 時間攪拌した。EtOH を蒸発させ、残渣を EtOAc で希釈した。混合物を水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過及び濃縮した後、残渣を、トルエン及びヘキサンを用いて粉碎すると、目的とする化合物が淡黄褐色固体として得られた。

【0573】

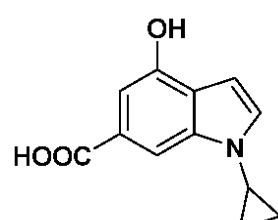
20

参考実施例 2 - 17

1 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸

【0574】

【化80】



30

【0575】

メチル 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - カルボキシラートの代わりにエチル 1 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 1H - インドール - 6 - カルボキシラートを使用する以外は、参考実施例 2 - 11 に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

【0576】

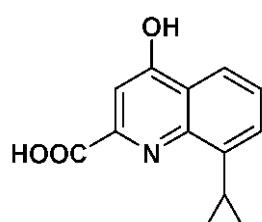
参考実施例 2 - 18

8 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボン酸

【0577】

【化81】

40



【0578】

メチル 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - カルボキシラートの代わりにメチル 8 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボキシラートを使用する以外は、参

50

考実施例 2 - 1 1 に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

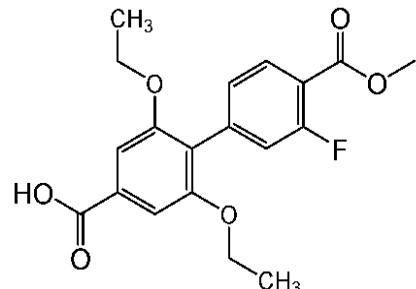
【0579】

参考実施例 2 - 1 9

2 , 6 - ジエトキシ - 3 ' - フルオロ - 4 ' - (メトキシカルボニル) ピフェニル - 4 - カルボン酸

【0580】

【化82】



10

【0581】

[4 - (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸の代わりに [3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸を使用する以外は、参考実施例 2 - 3 及び 2 - 4 に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

【0582】

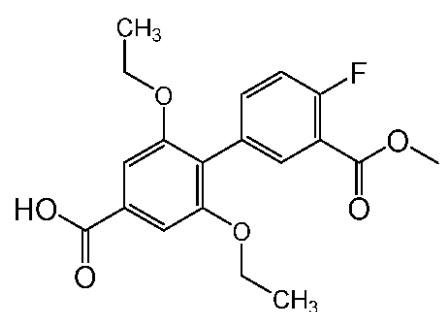
20

参考実施例 2 - 2 0

2 , 6 - ジエトキシ - 4 ' - フルオロ - 3 ' - (メトキシカルボニル) ピフェニル - 4 - カルボン酸

【0583】

【化83】



30

【0584】

[4 - (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸の代わりに [4 - フルオロ - 3 - (メトキシカルボニル) フェニル] ボロン酸を使用する以外は、参考実施例 2 - 3 及び 2 - 4 に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

【0585】

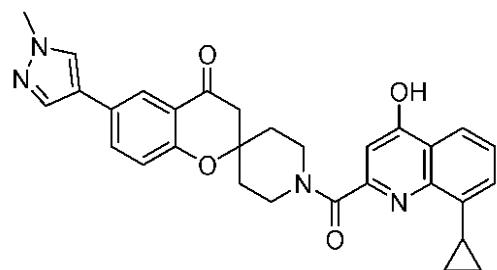
参考実施例 3 - 1

40

1 ' - [(8 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン

【0586】

【化84】



【0587】

10
D M F (3.5 m l) 中の、H O B T (313 m g、2.04 m m o l)、W S C D I (361 m g、1.89 m m o l)、6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オンヒドロクロリド (629 m g、1 . 89 m m o l)、及び 8 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボン酸 (360 m g、1 . 57 m m o l) の攪拌混合物に、T E A (0 . 657 m l、4 . 71 m m o l) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (20 m l) 中に注ぎ入れ、30分間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、70°で固体を真空乾燥した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C H C l₃ / A c O E t) によって精製すると、目的とする化合物が淡褐色の固体として得られた。

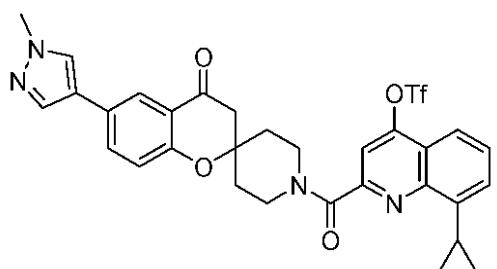
【0588】

参考実施例 3 - 2

8 - シクロプロピル - 2 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 1 ' - イル] カルボニル } キノリン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホナート

【0589】

【化85】



【0590】

30
- 50°で、C H C l₃ (4.5 m l) 中の、ピリジン (0 . 358 m l、4 . 42 m m o l) 及び 1 ' - [(8 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン (450 m g、0 . 885 m m o l) の攪拌溶液に、T f₂ O (0 . 224 m l、1 . 327 m m o l) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を、C H C l₃ 及び H₂O で希釈し、有機層を食塩水で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させた。濾過及び濃縮した後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c) によって精製すると、目的とする化合物が淡黄色固体として得られた。

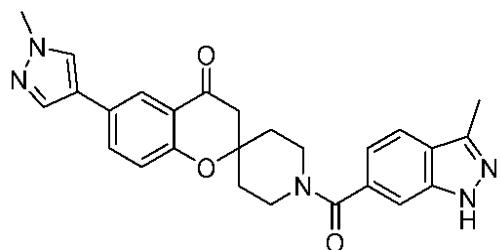
【0591】

参考実施例 3 - 3

1 ' - [(3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4 ' - ピペリジン] - 4 - オン

【0592】

【化86】



【0593】

8 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボン酸の代わりに 3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - カルボン酸を使用する以外は、参考実施例 3 - 1 に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。 10

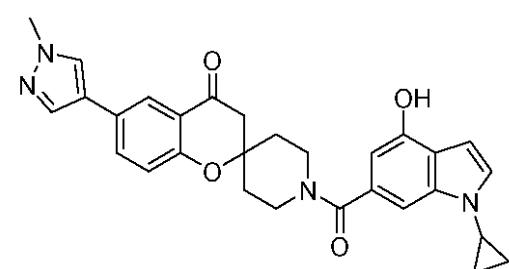
【0594】

参考実施例 3 - 4

1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 4 - オン

【0595】

【化87】



20

【0596】

8 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボン酸の代わりに 1 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸を使用する以外は、参考実施例 3 - 1 に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。 30

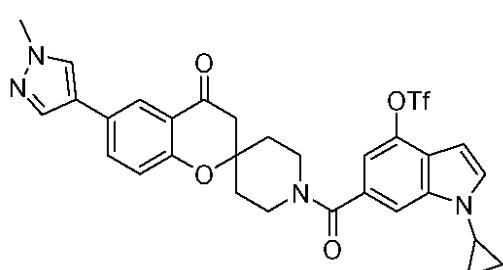
【0597】

参考実施例 3 - 5

1 - シクロプロピル - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 1' - イル] カルボニル } - 1 H - インドール - 4 - イルトリフルオロメタンスルホナート

【0598】

【化88】



40

【0599】

1' - [(8 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - イル) カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2 , 4' - ピペリジン] - 4 - オンの代わりに 1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 1 H - イ 50

ンドール - 6 - イル)カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンを使用する以外は、参考実施例3 - 2に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

【0600】

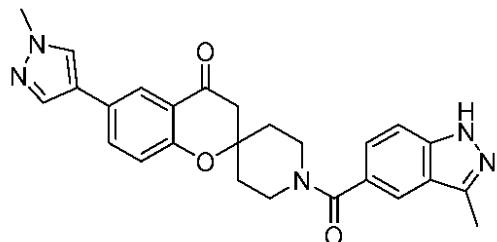
参考実施例3 - 6

1' - [(3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル)カルボニル] - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)スピロ[クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン

【0601】

【化89】

10



【0602】

8 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシキノリン - 2 - カルボン酸の代わりに 3 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - カルボン酸を使用する以外は、参考実施例3 - 1に記載される手順に従って、目的とする化合物を製造した。

20

【0603】

医薬としての本発明の化合物の有用性は、例えば、以下の薬理試験例によって実証されている。

【0604】

生物学的アッセイ

A . 薬理試験例 (アセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC) 活性阻害試験)

【0605】

試験化合物を、10 mMの濃度にジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、次いで、標的アッセイ濃度と比較して、化合物の100倍濃縮溶液を得るようDMSOで希釈する。ACC酵素活性阻害試験は、Thampry & Wakilの方法(J. Biol. Chem., 260巻、6318 ~ 6323頁(1985年))の改変に従って実施する。具体的には、0.8 μlの希釈した試験化合物を、96ウェルアッセイプレート(Perkin Elmer Opti Plate)の各ウェルに加え、次いで、各ウェルに、40 μlの基質溶液(50 mM Hepesナトリウム(pH 7.5)、2 mM DTT、10 mM ATP、500 μM アセチルCoA、0.17 mM NaH [¹⁴C]O₃(Amersham製、58 mCi / mmol)、8 mM NaHCO₃)を加え、それに、40 μLの酵素溶液(1~2 nM ヒトACC1又はヒトACC2、50 mM Hepesナトリウム(pH 7.5)、2 mM DTT、40 mM MgCl₂、40 mM クエン酸三カリウム1 mg / mL胎児ウシ血清アルブミン)を加える。次いで、プレートの上側を密閉し、穏やかに攪拌しながらプレートを37 °Cで40分間インキュベートする。次いで、各ウェルに20 μlの1N HClを加えて酵素反応を停止し、アッセイプレートを一晩攪拌して、未反応のNaH [¹⁴C]O₃を除去する。次いで、各ウェルに100 μlのシンチレーター(Perkin ElmerのMicroscint 40)を加え、プレートを攪拌し、次いで、マイクロプレートシンチレーションカウンター(Perkin ElmerのTopcount)を使用して、固定された [¹⁴C] の放射能をカウントし、その放射能は、各ウェルにおける酵素活性を表す。試験化合物のヒトACC1及びヒトACC2酵素阻害活性を、対照として試験化合物を含まないDMSOによって加えられたウェルの放射能に基づいて算出する。

30

40

【0606】

50

本発明の化合物を、この方法に従って試験し、試験した化合物はすべて、ACC1及びACC2の両方を阻害した。結果は以下の表に示されている。

【0607】

【化90】

1 μmol/リットル化学物質による阻害(%)

化合物	ヒトACC1	ヒトACC2	
実施例3	100%	99%	
実施例5	98%	99%	10
実施例13	99%	99%	
実施例18	99%	100%	
実施例20	100%	99%	
実施例21	100%	100%	

【0608】

実施例1 - 21の化合物を含む本発明の代表的化合物を、上記のアッセイで試験し、アセチルCoAカルボキシラーゼ(ACC)活性阻害試験において、ACC-1について50%以上の阻害パーセント及びACC-2について50%以上の阻害パーセントを有することがわかった。

【0609】

B. in vivo 体重、脂肪塊、脂肪肝、及び血漿グルコース値に対する ACC1 / 2 阻害剤の効果

体重、脂肪塊、脂肪肝、及び血漿グルコース値に対するACC1 / 2 阻害剤の効果は、高脂肪食誘導性肥満症マウス又はKKAY糖尿病マウスのいずれかで調べることができる。

【0610】

約6週齢の雄のC57bl/6Jマウスを個別に収容し、研究に先立って固形飼料食で2週間維持する。次いで、マウスに60%脂肪食を用いて5週間給餌し、その後投薬した。高脂肪食のマウス(n=8)に、ビヒクル対照(0.5%メチルセルロース溶液)又はACC1 / 2 阻害剤(種々の用量)のいずれかを用いて6週間経口投与する。体重を、毎日調べ、1週間おきに脂肪塊をNMRによって測定する。肝臓トリグリセリド含量を6週目に調べる。有効なACC1 / 2 阻害剤は、ビヒクル対照群と対照的に、ACC1 / 2 阻害剤で処理された雄のC57bl/6Jマウスにおいて、体重増加の減少、脂肪塊増加の減少、及び肝臓トリグリセリド含量の減少をもたらす。

【0611】

約8週齢の雄のKKAYマウスを、個別に収容し、研究に先立って2週間維持する。マウス(n=10)に、ビヒクル対照(0.5%メチルセルロース溶液)又はACC1 / 2 阻害剤(種々の用量)のいずれかを用いて2週間経口投与する。2週間目に、血液を、投与の23時間後に採取し、血漿グルコース濃度を調べる。有効なACC1 / 2 阻害剤は、ビヒクル対照群と対照的に、ACC1 / 2 阻害剤処理したKKAYマウスにおいて血漿グルコース値の低下をもたらす。

【0612】

C. 食物摂取及びグルコース / インスリンレベルに対する効果についてのヒト研究

糖尿病前症インスリン抵抗性状態を示す、空腹時血漿グルコース値の異常、耐糖能障害、又は血清インスリンの上昇を有する、及びII型糖尿病を示す、血清グルコースレベルの上昇を有し得る、BMI 30の800人に食事療法をし、その身体活動を増加するようアドバイスする。食事療法、身体活動、及びライフスタイルの変更の標準プログラムを含む2週間のプラセボ慣らし期間後、患者を、2つの処理群：プラセボ群及び有効用量の式(I)の化合物投与群に無作為化した。式(I)の化合物は、有効であるこれまでに

10

20

30

40

50

決定されたようにに1日に1回以上投与する。患者は6ヶ月間治療され、体重を隔週で測定され、標準質問表を使用して、週ごとに、食欲、空腹感、満腹感が測定される。血清グルコース、インスリンレベル、及び体重は、0日目、毎月、及び最終投与後に測定される。

【0613】

有効な化合物は、インスリン感受性の改善又はより低い空腹時血液グルコースレベルを示す、体重減少又は血清インスリンレベルの改善をもたらす。

【0614】

製剤調製例1：

【0615】

20.0 g の実施例1の化合物、417 g のラクトース、80 g の結晶セルロース及び80 g の部分アルファー化デンプンを、V型ミキサー中で混合し、それに3.0 g のステアリン酸マグネシウムを加え、混合する。混合物粉末を、各々直径7.0 mm 及び重量150 mg を有する3000個の錠剤を得るよう従来法に従って打錠する。

10

【0616】

【化91】

錠剤(150 mg) の成分

実施例1の化合物	5.0 mg
ラクトース	104.25 mg
結晶セルロース	20.0 mg
部分アルファー化デンプン	20.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.75 mg

20

【0617】

製剤調製例2：

ヒドロキシプロピルセルロース2910(10.8 g)及びポリエチレングリコール6000(2.1 g)を、純水(172.5 g)に溶解し、それに酸化チタン(2.1 g)を分散してコーティング液を調製する。ハイ・コーティング・ミニ(high-coater-mini)を使用して、別個に調製されている調製実施例1の2500個の錠剤に、コーティング液を噴霧して、各々155 mgの重量を有するフィルムコーティング錠を得る。

30

【0618】

【化92】

錠剤(155 mg) の成分

調製実施例1の錠剤	150 mg
ヒドロキシプロピルセルロース2910	3.6 mg
ポリエチレングリコール6000	0.7 mg
二酸化チタン	0.7 mg

40

【0619】

本発明を、特定の好ましい実施態様に関連して説明し、例示してきたが、当業者ならば、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、種々の変法、改変、及び置換を行ふことができるということは理解されよう。例えば、本明細書において以上に示されるような好ましい用量以外の有効な投与量を、肥満症、糖尿病、肥満症関連障害を治療している患者又は哺乳類の応答性の変動の結果として適用してもよく、又は上記で示される本発明の化合物のその他の適応症のために適用してもよい。同様に、観察される特定の薬理学的応答は、選択される特定の活性化合物又は本医薬担体が存在するかどうか、並びに製剤の種類及び使用される投与様式に従って、及び応じて変わり得、結果におけるこのよう

50

な予想される変動又は相違は、本発明の目的及び実施態様に従って考慮される。したがって、本発明は、以下の特許請求の範囲によってのみ限定されること、及びこのような特許請求の範囲は、合理的である限りより広く解釈されることが意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 常名 英毅

東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア MSD株式会社内

(72)発明者 柴田 芳宏

東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア MSD株式会社内

(72)発明者 山川 健

東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア MSD株式会社内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2007/011809 (WO, A1)

国際公開第2008/065508 (WO, A1)

国際公開第2007/013691 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 487 / 00 - 491 / 22

A 6 1 K 31 / 33 - 33 / 44

A 6 1 P 1 / 00 - 43 / 00

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