

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5319550号
(P5319550)

(45) 発行日 平成25年10月16日 (2013. 10. 16)

(24) 登録日 平成25年7月19日 (2013. 7. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/107 (2006. 01)

C O 7 D 491/107 C S P

A 6 1 P 3/06 (2006. 01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/04 (2006. 01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 16 (全 110 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-545577 (P2009-545577)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月8日 (2008. 1. 8)
 (65) 公表番号 特表2010-515733 (P2010-515733A)
 (43) 公表日 平成22年5月13日 (2010. 5. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/000221
 (87) 国際公開番号 W02008/088688
 (87) 国際公開日 平成20年7月24日 (2008. 7. 24)
 審査請求日 平成22年12月9日 (2010. 12. 9)
 (31) 優先権主張番号 60/880, 302
 (32) 優先日 平成19年1月12日 (2007. 1. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.

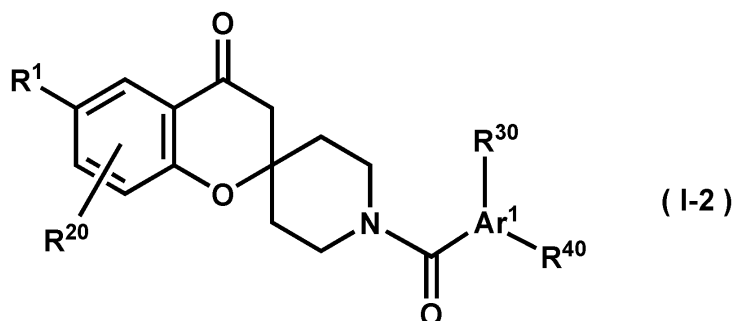
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換スピロクロマノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I-2)



〔式中、

Ar¹ はインドール、1H-インダゾール、2H-インダゾール、1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、ベンゾ [b] フラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール及びイミダゾ [1, 2-a] ピリジンからなる群より選択される芳香環から形成される基であって、R³⁰ 及び R⁴⁰ を有し、更にハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、C1-C6 アルキル基、ハロー-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、ハロー-C

1-C6アルコキシ基、C1-C6アルキルチオ基、カルボキシル基及びカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し；

R^1 は、

$-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ で表される基か、

カルボキシル基又はC2-C7アルコキシカルボニル基を有しているアリール基であるか、又は

ハロゲン原子、水酸基、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 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、複素環基、を意味し；

R^{20} は水素原子、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基又はC1-C6アルコキシ基を意味し；

R^{30} 及び R^{40} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、ニトロ基、シクロ-C3-C6アルキル基、C1-C6アルキル基若しくはシクロ-C3-C6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、若しくは-N(R^e) R^f で表される基か、

ハロゲン原子若しくは水酸基によって置換されていてもよい、C2-C7アルカノイル基、C1-C6アルコキシ基、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、C1-C6アルキルスルホニル基、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-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルスルホニル基、シクロ-C3-C6アルキルチオ基若しくはシクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルキルチオ基（ここにおいて、該シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C3-C6アルキルオキシ基、シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルスルホニル基、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で中断されていてもよい）か、又は

ハロゲン原子、水酸基及びシクロ-C3-C6アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基を意味し；

Q^1 は、-CO-であり、 Q^2 は、-CH₂-であり；

R^a は、水素原子であり、 R^b は、カルバモイル基であり；

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素原子、C1-C6アルキル基若しくはハロ-C1-C6アルキル基を意味し；

R^e 及び R^f は、それぞれ独立して、水素原子、C1-C6アルキル基若しくはハロ-C1-C6アルキル基を意味するか、又は一緒になって、酸素原子、硫黄原子若しくはイミノ基で中断されていてもよいC2-C5アルキレン基を意味する] で表される化合物又はその塩。

【請求項2】

R^{30} 及び R^{40} が、それぞれ独立して、ニトロ基、シクロ-C3-C6アルキル基、C1-C6アルキル基若しくはシクロ-C3-C6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、水酸基に置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基又は水酸基に置換されていてもよいC1-C6アルキル基である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項3】

R^{30} が水酸基に置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基であり、かつ R^{40} がシクロ-C3-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基又はC1-C6アルキル基である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項4】

R^1 の複素環基が、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

10

20

30

40

50

、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；ハロゲン原子、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若しくは-CO-N(R^c)R^dで表される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；又はオキソ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基である請求項3記載の化合物又はその塩。

【請求項5】

R¹の複素環基が、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アルコキシ基、カルボキシル基若しくは-CO-N(R^c)R^dで表される基で置換されていてもよいピリジル基；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；又は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である請求項3記載の化合物又はその塩。

10

【請求項6】

R¹の複素環基が、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アルコキシ基、カルボキシル基若しくは-CO-N(R^c)R^dで表される基で置換されていてもよいピリジル基；又は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である請求項3記載の化合物又はその塩。

20

【請求項7】

R¹がカルボキシル基で置換されたピリジル基である請求項1記載の化合物又はその塩。

【請求項8】

以下から選択される請求項1記載の化合物又はその塩：

(1) 1-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(2) 1'-[(3-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

30

(3) 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(4) 1'-{[1-エチル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(5) ナトリウム=3-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)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}ベンゾエート、

40

(6) 5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)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}ニコチン酸、

(7) 5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチン酸ナトリウム塩、

(8) 1'-{[1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(9) 1'-{[1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-

50

6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン・ナトリウム塩、

(10) 1'-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(11) 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(12) 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン・ナトリウム塩、

10

(13) 1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(14) 1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン・ナトリウム塩、

(15) 1'-[(1,4-ジエトキシ-1H-インダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

20

(16) 1'-[(3-クロロ-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(17) 1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(18) 3-(1'-{[1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-4-オキソースピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)安息香酸、

(19) 5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソースピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチン酸ナトリウム塩、

30

(20) 2-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソースピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}イソニコチン酸ナトリウム塩、

(21) 4-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソースピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩、

(22) 5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソースピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩、

40

(23) 5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソースピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチン酸ナトリウム塩、

(24) 5-{1'-[(3-クロロ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソースピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチン酸ナトリウム塩、

(25) 1'-[(4-アセチル-7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

50

(26) 1' - [(1-エチル-3-メチル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン] - 4-オン、

(27) 5 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}ニコチン酸、

(28) 1' - [(4-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン] - 4-オン、

(29) N-カルバモイルメチル-1' - [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン] - 6-カルボキサミド、

10

(30) 1' - [(3-クロロ-1-シクロプロピル-7-エトキシ-1H-インドール-5-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン] - 4-オン、

(31) 1' - [(3-シクロプロピル-7-エトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン] - 4-オン、

(32) 1' - [(2-シクロプロピル-7-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン] - 4-オン、

20

(33) 1-シクロプロピル-4-エトキシ-6 - { [4-オキソ-6 - (1H-テトラゾール-5-イル)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-3-カルボキサミド、

(34) N-カルバモイルメチル-1' - [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン] - 6-カルボキサミド、

(35) N-カルバモイルメチル-1' - [(1,4-ジエトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン] - 6-カルボキサミド、

30

(36) 1' - { [1-シクロプロピル-4 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 1H-インドール-6-イル]カルボニル} - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン] - 4-オン、

(37) 1-シクロプロピル-4-エトキシ-N-メチル-6 - { [4-オキソ-6 - (1H-テトラゾール-5-イル)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-3-カルボキサミド、

(38) メチル=3 - (1' - { [3-カルバモイル-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル]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)ベンゾエート、

(39) 3 - (1' - { [3-カルバモイル-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル]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)安息香酸、

40

(40) 1-シクロプロピル-4-エトキシ-6 - { [4-オキソ-6 - (1H-ピラゾール-4-イル)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-3-カルボン酸、

(41) 1-シクロプロピル-4-エトキシ-6 - ({6 - [(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ] - 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-3-カルボン酸、

(42) 4 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジ

50

- ン] - 6 - イル} ピリジン - 2 - カルボン酸、
- (43) 5 - {1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) 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} - 2 - メチルニコチン酸、
- (44) 6 - {1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) 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} ニコチン酸、
- (45) 5 - {1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - エトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) 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} ニコチン酸、 10
- (46) 4 - {1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - エトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) 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} ピリジン - 2 - カルボン酸、
- (47) 5 - {1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - エトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) 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} ニコチン酸ナトリウム塩、
- (48) 5 - {1' - [(1, 4 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) 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} ニコチン酸、
- (49) 6 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) カルボニル] スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン、 20
- (50) メチル = 5 - {1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) 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} ニコチネート、
- (51) 1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン、
- (52) N - カルバモイルメチル - 1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 6 - イル) カルボニル] - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 6 - カルボキサミド、 30
- (53) ナトリウム = 5 - {1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - エトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) 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} - 2 - メチルニコチネート、
- (54) 1' - [(1 - エチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - インドール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン、
- (55) 1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン、 40
- (56) 1' - [(1 - エチル - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン、
- (57) 5 - {1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 6 - イル) 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} - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド、
- (58) 1' - [(1, 3 - ジエチル - 7 - メトキシ - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) カルボニル] - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン、
- (59) 5 - {1' - [(6 - シクロプロピル - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾロ [50

3, 4-b] ピリジン-4-イル) カルボニル] - 4-オキソススピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル} ニコチン酸、又は
 (60) 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル) カルボニル] - 6-(1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン。

【請求項 9】

3-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル) カルボニル] - 4-オキソススピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル} 安息香酸である化合物又はその塩。

【請求項 10】

5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル) カルボニル] - 4-オキソススピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル} ニコチン酸である化合物又はその塩。

【請求項 11】

1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル) カルボニル] - 6-(1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オンである化合物又はその塩。

【請求項 12】

1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル) カルボニル] - 6-(1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オンである化合物又はその塩。

【請求項 13】

5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル) カルボニル] - 4-オキソススピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル} ニコチン酸である化合物又はその塩。

【請求項 14】

治療的に有効量の請求項 1 記載の化合物又はその塩、及び薬学的に許容されうる添加剤を含む医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 14 記載の医薬組成物から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、悪性新生物又は感染性疾患の処置剤。

【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、悪性新生物又は感染性疾患の処置剤を製造するための請求項 1 記載の化合物又はその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

アセチル CoA カルボキシラーゼ (以下、ACC と表記する場合がある) はアセチル CoA をカルボキシル化してマロニル CoA を産生する酵素であり、哺乳動物では ACC1 と ACC2 の二つのアイソザイムが生体内に存在する。ACC によって作られたマロニル CoA は長鎖脂肪酸又は中性脂肪の原料となる他に、脂肪酸酸化分解に関わるカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 (CPT-1) を負に制御している。上記アイソザイムのうち、ACC1 は細胞質に存在し長鎖脂肪酸の生合成における律速酵素と見なされており、一方、ACC2 はミトコンドリアに多く存在し主に脂肪酸の酸化に関わるといわれている。したがって、ACC1 及び/又は ACC2 を阻害する化合物は、脂肪酸の合成を抑制するばかりでなく、蓄積された脂肪を減少させることが期待される。実際、ACC2 ノックアウトマウスが通常のマウスと比較して肥満になりにくいことが示されている [Procedures of the National Academy of Sciences of the Uni

10

20

30

40

50

ted States of America)、100(18)、10207-12頁(2003年)参照]。

【0002】

ところで、過剰に蓄積された脂肪は、例えばインスリン抵抗性、糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満等を引き起こし、これらの因子が複数組み合わせることで、動脈硬化症発症の危険性が非常に高まることが知られており、このような症状はメタボリックシンドロームと称されている。更には高中性脂肪又は肥満は、例えば膵炎、肝機能障害、乳癌・子宮癌・卵巣癌・大腸癌・前立腺癌などの癌、月経異常、関節炎、痛風、胆のう炎、胃食道逆流、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等のリスクを高めることが知られている。また、糖尿病により、例えば狭心症、心不全、脳卒中、跛行、網膜症、視力低下、腎不全、神経障害、皮膚潰瘍、感染症等が起きやすくなることは広く知られている[ザ・メルク・マニュアル・オブ・メディカル・インフォメーション(The Merck Manual of Medical Information)、second home edition、Merck & Co、2003年参照]。したがって、ACC阻害剤はこれらの疾病の予防及び／又は治療薬としても有用である。

10

【0003】

ACCは植物、寄生虫、細菌、真菌にも存在し、細胞の増殖に関与することが知られている。例えば、ジクロフォブに代表されるアリルオキシフェノキシプロピオン酸系除草剤、セトキシジムに代表されるシクロヘキサジオン系除草剤は植物のACCを阻害することでその活性を発揮しており[バイオケミカル・ソサイエティ・トランザクション(Biochemical Society Transaction)、22(3)、616頁(1994年)参照]、アリルオキシフェノキシプロピオン酸は寄生虫に対しても増殖阻害作用を示す[ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(Journal of Biological Chemistry)、277(26)、23208-23215頁(2002年)参照]。また、ACC阻害剤として知られるソラフェンやモイラミドB(moiramide B)は抗菌作用・抗真菌作用を示す[カレント・ジェネティクス(Current genetics)、25(2)、95-100頁(1994年)；ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(Journal of Biological Chemistry)、279(25)、26066-26073頁(2004年)参照]。

20

30

【0004】

また、腫瘍細胞は一般に脂肪酸合成が盛んで、いくつかの脂肪酸合成阻害剤が細胞増殖阻害作用を示すことが報告されている。

【0005】

以上の知見から、ACC阻害剤は、高脂血症、脂肪肝、脂質代謝異常、肝機能障害、肥満、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、高血圧、狭心症、心不全、心筋梗塞、脳卒中、跛行、網膜症、視力低下、腎不全、電解質異常、神経障害、皮膚潰瘍、過食症、膵炎、月経異常、関節炎、痛風、胆のう炎、胃食道逆流症、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、新生物、例えば寄生虫感染、細菌感染、ウィルス感染及び真菌感染等の感染症等の疾病の予防薬及び／又は治療薬、また除草剤として期待される。

40

【0006】

現在までに、ACCを阻害する化合物として、例えば、国際公開第2003/094912号パンフレット、国際公開第2003/072197号パンフレット、国際公開第2003/059886号パンフレット、国際公開第2003/059871号パンフレット等に記載の化合物が知られるが、これら文献に記載の化合物は本発明の化合物とは構造が全く異なる。

【0007】

一方、国際公開第95/30642号パンフレット、欧州特許公開431973号公報又は国際公開第2004/092179号パンフレットには、本発明の化合物と骨格が同

50

ジスピロクロマノン有する種々の化合物が開示されている。しかしながら、それらの文献には当該化合物のACC阻害作用及び本発明化合物について何ら開示も示唆もされていない。

【発明の概要】

【0008】

発明の要旨

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明の置換スピロクロマノン誘導体は、アセチルCoAカルボキシラーゼ阻害剤として、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝性疾患、生殖系疾患、消化管系疾患、呼吸器系疾患、新生物又は感染症等の処置剤として有用である。また、除草剤としても有用である。

10

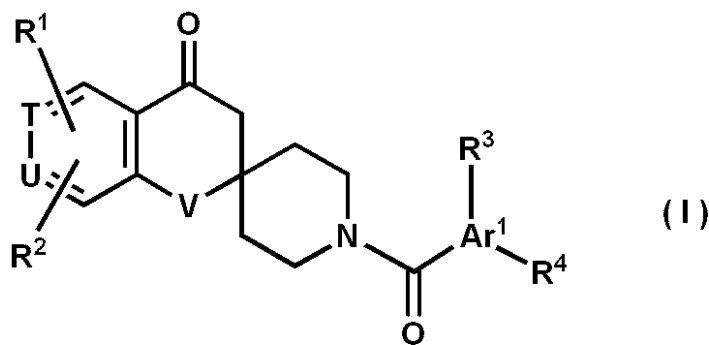
【0009】

発明の詳細な記載

本発明は、強力なACC阻害作用を有する、以下の一般式(I)で表される化合物、並びにその塩及びエステルを提供する：

【0010】

【化1】



20

【0011】

[式中、Ar¹はインドール、1H-インダゾール、2H-インダゾール、1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ベンゾ[b]フラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール及びイミダゾ[1,2-a]ピリジンからなる群より選択される芳香環から形成される基であって、R³及びR⁴を有し、更にハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、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、カルボキシル基及びカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し；

30

R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C2-C6アルケニル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシ基、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、アラキルオキシカルボニル基、カルバモイル-C1-C6アルコキシ基、カルボキシ-C2-C6アルケニル基若しくは-Q¹-N(R^a)-Q²-R^bで表される基か、

40

ハロゲン原子、水酸基、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より選択される置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基か、

ハロゲン原子、水酸基、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

50

ル基、カルボキシ基、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で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリアル基若しくは複素環基か、又は該アリアル基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アルケニル基を意味し；

R³及びR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シクロ-C3-C6アルキル基、C1-C6アルキル基若しくはシクロ-C3-C6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、若しくは-N(R^e)R^fで表される基か、

ハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよい、C2-C7アルカノイル基、C1-C6アルコキシ基、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、C1-C6アルキルスルホニル基、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-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルスルホニル基、シクロ-C3-C6アルキルチオ基若しくはシクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルキルチオ基（ここにおいて、該シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C3-C6アルキルオキシ基、シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルスルホニル基、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で中断されていてもよい）か、又は

ハロゲン原子、水酸基及びシクロ-C3-C6アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基を意味し；

Q¹及びQ²は、それぞれ独立して、単結合又は-CO-、-SO₂-若しくは-C(R^g)(R^h)-で表される基を意味し；

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、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で表される基か、

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より選択される置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基か、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より選択される置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基により置換されていてもよい複素芳香環基を意味し；

R^c、R^d、R^g、R^h、Rⁱ及びR^jは、それぞれ独立して、水素原子、C1-C6アルキル基若しくはハロ-C1-C6アルキル基を意味し；

R^e及びR^fは、それぞれ独立して、水素原子、C1-C6アルキル基若しくはハロ-C1-C6アルキル基を意味するか、又は一緒になって、酸素原子、硫黄原子若しくはイミノ基で中断されていてもよいC2-C5アルキレン基を意味し；

T及びUは、それぞれ独立して、窒素原子又はメチン基を意味し；

Vは酸素原子又は硫黄原子を意味する】。

【0012】

本発明化合物(I)は、ACC阻害作用を有し、ACCが関与する各種の疾患、例えば高血圧、狭心症、心不全、心筋梗塞、脳卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質異常、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、糖尿病性神経障害等の中枢神経系疾患、例えば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、高中性脂肪血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、ホルモン分泌異常、痛風、脂肪肝等の代謝性疾患、例えば月経障害、性機能障害等の生殖系疾患、肝機能障害、膵炎、胆のう炎、胃食道逆流等の消化管系疾患、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等の呼吸器系疾患、細菌・真菌・寄生虫による感染性疾患、悪性新生物、関節炎、皮膚潰瘍等の炎症性疾患等の処置剤、

10

20

30

40

50

又は除草剤として有用である。

【0013】

特に、本発明化合物（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、悪性新生物、感染性疾患等の処置剤として有用である。

【0014】

本発明は、一般式（I）で表される化合物、又はその塩若しくはエステル並びにそれらの製造法及び用途に関する。

【0015】

以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

10

【0016】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0017】

「C1-C6アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、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、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

【0018】

「ハロ-C1-C6アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3の同一又は異なる前記ハロゲン原子で置換された前記C1-C6アルキル基を意味し、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、プロモメチル基、ヨードメチル基等が挙げられる。

20

【0019】

「ヒドロキシ-C1-C6アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1又は2の水酸基で置換された前記C1-C6アルキル基を意味し、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、3-ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

【0020】

「シクロ-C3-C6アルキル基」とは、炭素数3ないし6のシクロアルキル基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

30

【0021】

「C2-C6アルケニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、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、4-ペンテニル基等が挙げられる。

【0022】

40

「C1-C6アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0023】

「ハロ-C1-C6アルコキシ基」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3の同一又は異なる前記ハロゲン原子で置換された前記C1-C6アルコキシ基を意味し、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

50

シ基、ブロモメトキシ基、ヨードメトキシ基等が挙げられる。

【0024】

「C1-C6アルキルチオ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキルチオ基を意味し、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、sec-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基等が挙げられる。

【0025】

「C2-C7アルカノイル基」とは、前記C1-C6アルキル基を有するアルカノイル基、すなわち、炭素数2ないし7のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピ

10

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、ピバロイル基等が挙げられる。

【0026】

「ハロ-C2-C7アルカノイル基」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3の同一又は異なる前記ハロゲン原子で置換された前記C2-C7アルカノイル基を意味し、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、3-フルオロプロピオニル基等

【0027】

「C2-C7アルコキシカルボニル基」とは、前記C1-C6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、炭素数2ないし7のアルコキシカルボニル基を意味し、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、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

20

【0028】

「ハロ-C2-C7アルコキシカルボニル基」とは、前記ハロ-C1-C6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、例えば2, 2-ジフルオロエトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0029】

「カルバモイル-C1-C6アルコキシ基」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1のカルバモイル基で置換された前記C1-C6アルコキシ基を意味し、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、3-カルバモイルプロポキシ基等が挙げられる。

30

【0030】

「カルボキシ-C2-C6アルケニル基」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1のカルボキシ基で置換された前記C2-C6アルケニル基を意味し、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-ブテニル基、4-カルボキシ-2-ブテニル基等が挙げられる。

【0031】

「C2-C7アルカノイルオキシ基」とは、前記C2-C7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、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、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

40

【0032】

「C1-C6アルキルスルホニル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキルスルホニル基を意味し、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、sec-ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、tert-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、イソヘキシルスルホニル基等

50

が挙げられる。

【0033】

「シクローC3-C6アルキルスルホニル基」とは、前記シクローC3-C6アルキル基を有するシクロアルキルスルホニル基、すなわち、炭素数3ないし6のシクロアルキルスルホニル基を意味し、例えばシクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基等が挙げられる。

【0034】

「C2-C7アルカノイルオキシ-C1-C6アルキル基」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1の前記C2-C7アルカノイルオキシ基で置換された前記C1-C6アルキル基を意味し、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、ピバロイルオキシメチル基等が挙げられる。

【0035】

「アリール基」としては、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等が挙げられる。

【0036】

「アラルキル基」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1の前記アリール基で置換された前記アルキル基を意味し、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、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

【0037】

「アラルキルオキシ基」とは、前記アラルキル基を有するアラルキルオキシ基を意味し、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、2-ナフチルメチルオキシ基等が挙げられる。

【0038】

「アラルキルオキシカルボニル基」とは、前記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、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、2-ナフチルメチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

【0039】

「複素芳香環基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基と前記アリール基が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基を意味し、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、イソオキサゾリル基、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、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、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、プテリジニル基、ピリド[3,2-b]ピリジル基等が挙げられる。

【0040】

「複素環基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有する3員ないし7員の単環式複素環基又は該単環式複素環基と3員ないし7員の炭素環基が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式複素環基が互いに縮合した縮合環式複素環基を意味し、前記複素芳香環基を含む。具体例としては、前記複素芳香環基として例示した基に加え、例えばピロリジニル基、ジヒドロ-1,2,4-トリアゾリル基、ジヒドロ-1,2

10

20

30

40

50

、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、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等が挙げられる。

【0041】

「C1-C6アルキル基若しくはシクロ-C3-C6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基」とは、前記C1-C6アルキル基及び／又は前記シクロ-C3-C6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基を意味し、例えばカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、シクロプロピル(メチル)カルバモイル基等が挙げられる。

【0042】

「シクロ-C3-C6アルキルオキシ基」とは、前記シクロ-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、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、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

【0043】

「シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基」とは、前記シクロ-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、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等が挙げられる。

【0044】

「シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1の前記シクロ-C3-C6アルキル基で置換された前記C1-C6アルコキシ基を意味し、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、シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルエトキシ基、シクロプロピルプロポキシ基等が挙げられる。

【0045】

「シクロ-C3-C6アルキルチオ基」とは、前記シクロ-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、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、シクロヘキシルチオ基が挙げられる。

【0046】

「シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルキルチオ基」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1の前記シクロ-C3-C6アルキル基で置換された前記C1-C6アルキルチオ基を意味し、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、シクロプロピルエチルチオ基、シクロブチルエチルチオ基、シクロプロピルプロピルチオ基等が挙げられる。

【0047】

「シクロ-C3-C6アルキル基が酸素原子、硫黄原子又はイミノ基で中断されていてもよい」とは、当該シクロ-C3-C6アルキル基が、前記シクロ-C3-C6アルキル基であるか、又は当該シクロ-C3-C6アルキル基を構成する炭素原子が1又は2以上、好ましくは1の酸素原子、硫黄原子若しくはイミノ基で置き換えられて該シクロ-C3-C6アルキル基が中断されている基であることを意味し、当該基としては、例えば前記シクロ-C3-C6アルキル基として例示した基に加えて、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、ピペリジル基等が挙げられる。

【0048】

「C1-C6アルキレン基」とは、炭素数1ないし6の直鎖又は分岐状のアルキレン基を意味し、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等が挙げられる。

【0049】

「酸素原子、硫黄原子若しくはイミノ基で中断されていてもよいC2-C5アルキレン基」とは、炭素数2ないし5のアルキレン基か、又は当該アルキレン基を構成する中断可

10

20

30

40

50

能な任意の炭素原子が1若しくは2以上、好ましくは1の酸素原子、硫黄原子若しくはイミノ基で置き換えられて該アルキレン基が中断されている基を意味し、例えばエチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、2-オキサテトラメチレン基、2-オキサペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基、2-チアテトラメチレン基、2-チアペンタメチレン基、3-チアペンタメチレン基、2-アザテトラメチレン基、2-アザペンタメチレン基、3-アザペンタメチレン基等が挙げられる。

【0050】

一般式(I)で表される化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えばカルボキシル基、水酸基若しくはテトラゾリル基等の酸性の複素環基を有する場合の当該カルボキシル基、水酸基若しくは酸性複素環基における塩基付加塩又はアミノ基若しくは塩基性の複素環基を有する場合の当該アミノ基若しくは塩基性複素環基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

10

【0051】

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えば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等の有機アミン塩等が挙げられる。

【0052】

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えば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等のスルホン酸塩等が挙げられる。

20

【0053】

一般式(I)で表される化合物の「エステル」としては、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、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、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等のC1-C6(シクロ)アルキル基とのエステル、ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基とのエステル、アリル基(2-プロペニル基)、2-ブテニル基等のC2-C6アルケニル基とのエステル、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基等のC1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル基とのエステル、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基等のC2-C7アルカノイルオキシ-C1-C6アルキル基とのエステル、メトキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基等のC2-C7アルコキシカルボニル-C1-C6アルキル基とのエステル、カルボキシメチル基等のカルボキシ-C1-C6アルキル基とのエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基等のC2-C7アルコキシカルボニルオキシ-C1-C6アルキル基とのエステル、カルバモイルオキシメチル基等のカルバモイルオキシ-C1-C6アルキル基とのエステル、フタリジル基とのエステル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基とのエステル等が挙げられる。

30

40

【0054】

「処置剤」とは、各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

【0055】

前記一般式(I)で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式(I)において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

【0056】

50

Ar^1 はインドール、1H-インダゾール、2H-インダゾール、1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、ベンゾ [b] フラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール及びイミダゾ [1, 2-a] ピリジンからなる群より選択される芳香環から形成される基であって、 R^3 及び R^4 を有し、更にハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、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、カルボキシル基及びカルバモイル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味する。

【0057】

10

「インドール、1H-インダゾール、2H-インダゾール、1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、ベンゾ [b] フラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール及びイミダゾ [1, 2-a] ピリジンからなる群より選択される芳香環から形成される基」とは、当該芳香環の環原子から形式的に水素原子を除いて形成される原子団を意味する。また、該基は隣接するカルボニル基と、 R^3 及び R^4 に必ず結合して少なくとも3置換の基を意味する場合を含み、場合により、更に置換基を有していてもよく、該置換基と結合して4置換又は5置換以上の基である場合を含む。なお、 R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して水素原子であってもよく、したがって該基は1置換又は2置換である場合を含む。

【0058】

20

更に有していてもよい当該置換基はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、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、カルボキシル基及びカルバモイル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1選択される。

【0059】

Ar^1 としては、例えばインドール、1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール、ベンゾ [b] フラン、ベンゾイミダゾール、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン等、より好ましくはインドール等の芳香環から形成される、3置換又は4置換の基が特に好適である。

【0060】

30

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、 Ar^1 上の結合可能な任意の位置に結合することができる。

【0061】

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、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、カルボキシル基及びカルバモイル基からなる群より選択される置換基は、 Ar^1 上において、前記 R^3 及び R^4 の結合位置以外の置換可能な任意の位置に必要な応じて置換することができる。

【0062】

40

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子等が好適である。

【0063】

該置換基のC1-C6アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

【0064】

該置換基のハロ-C1-C6アルキル基としては、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等が好適である。

【0065】

該置換基のヒドロキシ-C1-C6アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル基、

50

1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基等が好適である。

【0066】

該置換基のシクロ-C3-C6アルキル基としては、例えばシクロプロピル基等が好適である。

【0067】

該置換基のC2-C6アルケニル基としては、例えば2-プロペニル基、イソプロペニル基等が好適である。

【0068】

該置換基のC1-C6アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

10

【0069】

該置換基のハロ-C1-C6アルコキシ基としては、例えばジフルオロメトキシ基等が好適である。

【0070】

該置換基のC1-C6アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基等が好適である。

【0071】

該置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、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-C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基又はカルバモイル基等が好適である。

20

【0072】

R³及びR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シクロ-C3-C6アルキル基、C1-C6アルキル基若しくはシクロ-C3-C6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、若しくは-N(R^e)R^fで表される基か、ハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよい、C2-C7アルカノイル基、C1-C6アルコキシ基、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、C1-C6アルキルスルホニル基、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-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルスルホニル基、シクロ-C3-C6アルキルチオ基若しくはシクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルキルチオ基（ここにおいて、該シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C3-C6アルキルオキシ基、シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルスルホニル基、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で中断されていてもよい）か、又はハロゲン原子、水酸基及びシクロ-C3-C6アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基を意味する。

30

【0073】

R³又はR⁴のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

40

【0074】

R³又はR⁴のシクロ-C3-C6アルキル基としては、例えばシクロプロピル基等が好適である。

R³又はR⁴のC1-C6アルキル基若しくはシクロ-C3-C6アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、としては、例えばカルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基が好適である。

【0075】

R³又はR⁴の-N(R^e)R^fで表される基において、R^e及びR^fは、それぞれ独立して、水素原子、C1-C6アルキル基若しくはハロ-C1-C6アルキル基を意味するか、又は一緒になって、酸素原子、硫黄原子若しくはイミノ基で中断されていてもよい

50

C 2－C 5アルキレン基を意味する。

【0076】

R^e又はR^fのC 1－C 6アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

【0077】

R^e又はR^fのハロ－C 1－C 6アルキル基としては、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基等が好適である。

【0078】

R^e及びR^fが一緒になって形成する酸素原子、硫黄原子若しくはイミノ基で中断されていてもよいC 2－C 5アルキレン基としては、例えばテトラメチレン基、ペンタメチレン基、3－オキサペンタメチレン基等が好適であり、これら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、モルホリノ基等を形成する。

10

【0079】

R^e及びR^fとしては、例えばC 1－C 6アルキル基か、一緒になって前記C 2－C 5アルキレン基を形成するとき等が好適である。

【0080】

したがって、－N(R^e)R^fで表される基としては、より具体的には、例えばジメチルアミノ基、1－ピロリジニル基、モルホリノ基等が好ましい。

【0081】

R³又はR⁴の「ハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよい、C 2－C 7アルカノイル基、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、シクロ－C 3－C 6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－C 1－C 6アルコキシ基、シクロ－C 3－C 6アルキルスルホニル基、シクロ－C 3－C 6アルキルチオ基若しくはシクロ－C 3－C 6アルキル－C 1－C 6アルキルチオ基（ここにおいて、該シクロ－C 3－C 6アルキルオキシカルボニル基、シクロ－C 3－C 6アルキルオキシ基、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アルキルスルホニル基、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）」において、該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

20

30

【0082】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいC 2－C 7アルカノイル基としては、例えばアセチル基、プロパノイル基、トリフルオロアセチル基、ヒドロキシアセチル基等、より好ましくはアセチル基、ヒドロキシアセチル基等が好適である。

【0083】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいC 1－C 6アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、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等、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

40

【0084】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に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としては、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、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等、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等が好適である。

【0085】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいシクロ－C 3－C 6アルコキシカルボニル基としては、シクロプロピルオキシカルボニル基、ジフルオロシ

50

クロプロピルオキシカルボニル基、等、より好ましくはシクロプロピルオキシカルボニル基等が好適である。

【0086】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいC1-C6アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ジフルオロメチルスルホニル基、トリフルオロメチルスルホニル基、2-ヒドロキシエチルスルホニル基等が好適である。

【0087】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、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等が好適である。

10

【0088】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいシクロ-C3-C6アルキルオキシ基としては、例えばシクロプロピルオキシ基、3-テトラヒドロフランオキシ基等が好適である。

【0089】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいシクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基としては、例えばシクロプロピルメトキシ基、3-テトラヒドロフランメトキシ基等が好適である。

【0090】

20

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいシクロ-C3-C6アルキルスルホニル基としては、例えばシクロプロピルスルホニル基等が好適である。

【0091】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいシクロ-C3-C6アルキルチオ基としては、例えばシクロプロピルチオ基、3-テトラヒドロチエニルチオ基等が好適である。

【0092】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいシクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルキルチオ基としては、例えば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等が好適である。

30

【0093】

R³又はR⁴のハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよい、C2-C7アルカノイル基、C1-C6アルコキシ基、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、C1-C6アルキルスルホニル基、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-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルスルホニル基、シクロ-C3-C6アルキルチオ基若しくはシクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルキルチオ基のうち、例えばハロゲン原子若しくは水酸基に置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基等が好適である。

【0094】

40

R³又はR⁴の「ハロゲン原子、水酸基及びシクロ-C3-C6アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基」とは、無置換の前記C1-C6アルキル基又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記C1-C6アルキル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、水酸基及びシクロ-C3-C6アルキル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択される。

【0095】

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0096】

該置換基のシクロ-C3-C6アルキル基としては、例えばシクロプロピル基等が好適である。

50

【0097】

R³ 又は R⁴ の当該置換基を有していてもよい C1-C6 アルキル基としては、例えばメチル基、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等が好適である。

【0098】

R³ 又は R⁴ としては、例えばニトロ基、シクロ-C3-C6 アルキル基、カルバモイル基、水酸基に置換されていてもよい C1-C6 アルコキシ基又は水酸基に置換されていてもよい C1-C6 アルキル基等が好適であり、特に R³ が水酸基に置換されていてもよい C1-C6 アルコキシ基であり、かつ R⁴ がシクロ-C3-C6 アルキル基、C1-C6 アルコキシ基又は C1-C6 アルキル基であるときが好ましい。

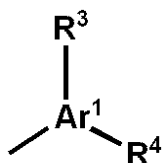
10

【0099】

したがって、本発明化合物中、次式

【0100】

【化2】



20

【0101】

で表される基としては、上述の好適な各基が適宜組み合わせられた基がそれぞれ好ましいが、例えば

1-シクロプロピル-7-メトキシ-5-インドリル基、1-シクロプロピル-7-エトキシ-5-インドリル基、3-クロロ-1-シクロプロピル-7-エトキシ-5-インドリル基、1-エチル-4-ニトロ-6-インドリル基、1-エチル-4-メトキシ-6-インドリル基、1-エチル-4-(2-ヒドロキシエチル)-6-インドリル基、1-エチル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-インドリル基、1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-6-インドリル基、1, 4-ジメトキシ-6-インドリル基、1-エトキシ-4-メトキシ-6-インドリル基、4-エトキシ-1-メトキシ-6-インドリル基、1, 4-ジエトキシ-6-インドリル基、3-クロロ-1, 4-ジメトキシ-6-インドリル基、1, 4-ジメトキシ-3-メチル-6-インドリル基、1-シクロプロピル-4-メトキシ-6-インドリル基、1-シクロプロピル-4-エトキシ-6-インドリル基、1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-インドリル基、3-クロロ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-6-インドリル基、3-クロロ-1-シクロプロピル-4-エトキシ-6-インドリル基、3-ブロモ-1-シクロプロピル-4-エトキシ-6-インドリル基、1-シクロプロピル-3-メチル-4-メトキシ-6-インドリル基、1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-6-インドリル基、3-カルボキシ-1-シクロプロピル-4-エトキシ-6-インドリル基、3-カルバモイル-1-シクロプロピル-6-インドリル基、3-カルバモイル-1-シクロプロピル-4-エトキシ-6-インドリル基、1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチルカルバモイル-6-インドリル基、1-エチル-4-モルホリノ-6-インドリル基、1-エチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-6-イル基、2-エチル-4-メトキシ-2H-インダゾール-6-イル基、1-エチル-3-メチル-1H-チエノ[2, 3-c]ピラゾール-5-イル基、7-メトキシ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル基、4-アセチル-7-メトキシベンゾ[b]フラン-2-イル基、1-エチル-7-メトキシベンゾイミダゾール-5-イル基、3-エチル-7-メトキシベンゾイミダゾール-5-イル基、3-シクロプロピル-7-メトキシベンゾイミダゾール-5-イル基、1, 3-ジエチル-7-メトキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロベン

30

40

50

ゾイミダゾール-5-イル基、2-シクロプロピル-7-エトキシベンゾオキサゾール-5-イル基、3-シクロプロピル-7-エトキシ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル基、3-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル基等が好ましく、中でも、例えば1-エチル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-インドリル基、1, 4-ジメトキシ-6-インドリル基、1, 4-ジエトキシ-6-インドリル基、1-シクロプロピル-4-メトキシ-6-インドリル基、1-シクロプロピル-4-エトキシ-6-インドリル基、1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-インドリル基、3-クロロ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-6-インドリル基、3-クロロ-1-シクロプロピル-4-エトキシ-6-インドリル基、1-シクロプロピル-3-メチル-4-メトキシ-6-インドリル基、1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-6-インドリル基、1-エチル-3-メチル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル基、4-アセチル-7-メトキシベンゾ [b] フラン-2-イル基、3-エチル-7-メトキシベンゾイミダゾール-5-イル基、3-シクロプロピル-7-エトキシ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル基、3-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル基等、より好ましくは1-シクロプロピル-4-メトキシ-6-インドリル基又は1-シクロプロピル-3-メチル-4-メトキシ-6-インドリル基等が好適である。

10

【0102】

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C2-C6アルケニル基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシ基、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、アラキルオキシカルボニル基、カルバモイル-C1-C6アルコキシ基、カルボキシ-C2-C6アルケニル基若しくは $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ で表される基か、

20

ハロゲン原子、水酸基、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より選択される置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基か、ハロゲン原子、水酸基、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 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基若しくは複素環基か、又は該アリール基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アルケニル基を意味する。

30

【0103】

R^1 又は R^2 のハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子等が好適である。

【0104】

R^1 又は R^2 のC2-C6アルケニル基としては、例えば2-プロペニル基、イソプロペニル基等が好適である。

40

【0105】

R^1 又は R^2 のC1-C6アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が好適である。

【0106】

R^1 又は R^2 のハロ-C1-C6アルコキシ基としては、例えばフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基等が好適である。

【0107】

R^1 又は R^2 のシクロ-C3-C6アルキルオキシ基としては、例えばシクロプロピル

50

オキシ基等が好適である。

【0108】

R^1 又は R^2 の C 2 - C 7 アルカノイル基としては、例えばアセチル基、プロピオニル基等が好適である。

【0109】

R^1 又は R^2 のハロ - C 2 - C 7 アルカノイル基としては、例えばフルオロアセチル基、3-フルオロプロピオニル基等が好適である。

【0110】

R^1 又は R^2 の C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

10

【0111】

R^1 又は R^2 のハロ - C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基としては、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等が好適である。

【0112】

R^1 又は R^2 のシクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基としては、例えばシクロプロピルオキシカルボニル基等が好適である。

【0113】

R^1 又は R^2 のアラルキルオキシカルボニル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基等が好適である。

【0114】

R^1 又は R^2 のカルバモイル - C 1 - C 6 アルコキシ基としては、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等が好適である。

20

【0115】

R^1 又は R^2 のカルボキシ - C 2 - C 6 アルケニル基としては、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-プロペニル基等が好適である。

【0116】

R^1 又は R^2 の $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ で表される基において、 Q^1 及び Q^2 は、それぞれ独立して、単結合又は $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 若しくは $-C(R^g)(R^h)-$ で表される基を意味し； R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、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若しくは $-N(R^i)R^j$ で表される基か、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より選択される置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基か、又は

30

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より選択される置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基により置換されていてもよい複素芳香環基を意味する。

【0117】

Q^1 又は Q^2 の $-C(R^g)(R^h)-$ で表される基において、 R^g 及び R^h は、それぞれ独立して、水素原子、C 1 - C 6 アルキル基若しくはハロ - C 1 - C 6 アルキル基を意味する。

40

【0118】

R^g 及び R^h としては、例えば水素原子、メチル基、エチル基等が好適である。

【0119】

Q^1 としては、例えば単結合、 $-CO-$ 、 $-C(R^g)(R^h)-$ で表される基等が好適であり、 Q^2 としては、例えば単結合、 $-CO-$ 、 $-C(R^g)(R^h)-$ で表される基等が好適である。 Q^1 の $-C(R^g)(R^h)-$ で表される基としては $-C(CH_3)_2-$ がより好ましく、 Q^2 の $-C(R^g)(R^h)-$ で表される基としては $-CH_2-$ が

50

より好ましい。

【0120】

R^a又はR^bのC2-C6アルケニル基としては、例えばビニル基、2-プロペニル基等が好適である。

【0121】

R^a又はR^bのC1-C6アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

R^a又はR^bのシクロ-C3-C6アルキルオキシ基としては、例えばシクロプロピルオキシ基等が好適である。

【0122】

R^a又はR^bのハロー-C1-C6アルコキシ基としては、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等が好適である。

R^a又はR^bのシクロ-C3-C6アルキル基としては、例えばシクロプロピル基等が好適である。

【0123】

R^a又はR^bのアラルキルオキシ基としては、例えばベンジルオキシ基等が好適である。

【0124】

R^a又はR^bのC2-C7アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好適である。

【0125】

R^a又はR^bの-N(Rⁱ)R^jで表される基において、Rⁱ及びR^jは、それぞれ独立して、水素原子、C1-C6アルキル基若しくはハロー-C1-C6アルキル基を意味する。

【0126】

Rⁱ又はR^jとしては、例えば水素原子、メチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基等が好適である。

【0127】

R^a又はR^bの-N(Rⁱ)R^jで表される基としては、アミノ基、ジメチルアミノ基、2,2,2-トリフルオロエチルアミノ基等が好適である。

【0128】

R^a又は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より選択される置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基」とは、無置換の前記C1-C6アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記C1-C6アルキル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、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より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1ないし3選択することができる。

【0129】

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0130】

該置換基のC1-C6アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

【0131】

該置換基のC2-C7アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好適である。

【0132】

該置換基としては、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等が好適である。

【0133】

10

20

30

40

50

R^a 又は R^b の前記置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基の「C 1 - C 6 アルキル基」それ自体としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が好適である。

【0134】

R^a 又は R^b の前記置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基としては、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、tert-ブトキシカルボニルメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が好適である。

【0135】

R^a 又は R^b の「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より選択される置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基により置換されていてもよい複素芳香環基」とは、無置換の前記複素芳香環基、又は置換可能な任意の位置に「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より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」を置換基として有する前記複素芳香環基を意味し、当該複素芳香環基上の置換基は、同一又は異なって 1 又は 2 以上、好ましくは 1 又は 2 選択することができる。

10

【0136】

該複素芳香環基上の置換基である「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より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」の好適な例としては、上記の R^a 又は R^b の「置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基」として例示した基と同様の基を挙げることができる。

20

【0137】

R^a 又は R^b の前記置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基に置換されていてもよい複素芳香環基の「複素芳香環基」それ自体としては、例えばピロリル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、ピリミジニル基等が好適である。

【0138】

R^a 又は R^b の前記置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基に置換されていてもよい複素芳香環基としては、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-イソオキサゾリル基、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-ピリミジニル基等が好適である。

30

【0139】

R^a 又は R^b としては、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、 $-N(R^i)R^j$ で表される基、前記置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基、前記置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基により置換されていてもよい複素芳香環基等が好適である。

40

【0140】

R^1 又は R^2 の $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ で表される基としては、例えば Q^1 及び Q^2 が単結合であり、 R^a が水素原子であり、かつ 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より選択される置換基を有していてもよい C 1 - C 6 アルキル基により置換されていてもよい複素芳香環基であるとき、より好ましくは 2-メチル-3-ピラゾリルアミノ基であるときか；

Q^1 が $-CO-$ で表される基であり、 Q^2 が $-C(R^g)(R^h)-$ で表される基であり

50

、 R^a が水素原子であり、かつ R^b がカルバモイル基であるとき、より好ましくは（カルバモイルメチル）カルバモイル基であるときか；又は

Q^1 が $-CO-$ で表される基であり、 Q^2 が $-C(R^g)(R^h)-$ で表される基であり、 R^a が水素原子であり、かつ R^b がハロゲン原子、 $C1-C6$ 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より選択される置換基を有していてもよい $C1-C6$ アルキル基であるとき等が好適である。

【0141】

R^1 又は R^2 の $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ で表される基の具体例としては、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-ピロリルカルボニルアミノ基、1-メチル-2-ピロリル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-イソオ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-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルアミノ基、2-ピリミジニルアミノ基、5-ピリミジニルアミノ基、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-tert-ブトキシカルボニル-1-メチルエチル）カルバモイル基、（2-tert-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-メチルエチル基等が挙げられ、中でも例えば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-イソオ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）カルバモイル基等が、特に2-メチル-3-ピラゾリルアミノ基、（カルバモイルメチル）カルバモイル基等が好ましい。

【0142】

R^1 又は R^2 の「ハロゲン原子、水酸基、アジド基、 $C1-C6$ アルコキシ基、ハロー $C1-C6$ 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より選択される置換基を有していてもよい $C1-C6$ アルキル基」とは、無置換の前記 $C1-C6$ アルキル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記 $C1-C6$ アルキル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、水酸基、アジド基、 $C1-C6$ アルコキシ基、ハロー $C1-C6$ 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より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1ないし3選択することができる。

【0143】

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0144】

該置換基の $C1-C6$ アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

【0145】

10

20

30

40

50

該置換基のハロー-C 1-C 6 アルコキシ基としては、例えばジフルオロメトキシ基等が好適である。

【0146】

該置換基のC 1-C 6 アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基等が好適である。

【0147】

該置換基のC 2-C 7 アルカノイルオキシ基としては、例えばアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基等が好適である。

【0148】

該置換基のC 2-C 7 アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

10

【0149】

該置換基のC 1-C 6 アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基等が好適である。

【0150】

該置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、C 2-C 7 アルコキシカルボニル基等が好適である。

【0151】

R¹又はR²の前記置換基を有していてもよいC 1-C 6 アルキル基の「C 1-C 6 アルキル基」それ自体としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等が好適である。

20

【0152】

R¹又はR²の前記置換基を有していてもよいC 1-C 6 アルキル基としては、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-カルボキシー-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、tert-ブチル基等が好適である。

【0153】

R¹又はR²の「ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、チオキソ基、C 1-C 6 アルキル基、ハロー-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、ハロー-C 1-C 6 アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、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で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素環基」とは、無置換の前記アリール基若しくは複素環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記アリール基若しくは複素環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、水酸基、オキソ基、チオキソ基、C 1-C 6 アルキル基、ハロー-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、ハロー-C 1-C 6 アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、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で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

30

40

【0154】

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0155】

該置換基のC 1-C 6 アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

【0156】

該置換基のハロー-C 1-C 6 アルキル基としては、例えばフルオロメチル基、ジフルオ

50

ロメチル基、トリフルオロメチル基等が好適である。

【0157】

該置換基のヒドロキシ-C1-C6アルキル基としては、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等が好適である。

【0158】

該置換基のC2-C7アルカノイルオキシ-C1-C6アルキル基としては、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等が好適である。

【0159】

該置換基のC1-C6アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

10

【0160】

該置換基のハロ-C1-C6アルコキシ基としては、例えばジフルオロメトキシ基等が好適である。

【0161】

該置換基のC2-C7アルカノイル基としては、例えばアセチル基、プロピオニル基等が好適である。

【0162】

該置換基のC2-C7アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

【0163】

20

該置換基のC1-C6アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル基等が好適である。

【0164】

該置換基の-CO-N(R^c)R^dで表される基において、R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素原子、C1-C6アルキル基若しくはハロ-C1-C6アルキル基を意味する。

【0165】

R^c又はR^dのC1-C6アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

【0166】

30

該置換基の-CO-N(R^c)R^dで表される基としては、例えばカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基等が好適である。

【0167】

該置換基としては、例えばオキソ基、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で表される基等が好適である。

【0168】

R¹又はR²の前記置換基を有していてもよい、アリール基又は複素環基の「アリール基」それ自体としては、例えばフェニル基等が好適であり、「複素環基」それ自体としては、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等が好適であり、中でもピラゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、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等がより好ましく、更に好ましくはフェニル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾリル基等が好適であり、特にテトラゾリル基、ピリジル基等が好ましい。

40

【0169】

50

R¹又はR²の前記置換基を有していてもよい、アリール基又は複素環基としては、例えばカルボキシル基、C2-C7アルコキシカルボニル基若しくは-CO-N(R^c)R^dで表される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；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；ハロゲン原子、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若しくは-CO-N(R^c)R^dで表される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；又はオキソ基で置換されていてもよいジヒドロピリジル基等が好適であり、中でもカルボキシル基若しくは-CO-N(R^c)R^dで表される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；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アルコキシ基、カルボキシル基若しくは-CO-N(R^c)R^dで表される基で置換されていてもよいピリジル基；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；又は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等がより好ましく、更に好ましくはカルボキシル基若しくは-CO-N(R^c)R^dで表される基で置換されていてもよいフェニル基；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アルコキシ基、カルボキシル基若しくは-CO-N(R^c)R^dで表される基で置換されていてもよいピリジル基；又は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等が好適であり、更には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アルコキシ基、カルボキシル基若しくは-CO-N(R^c)R^dで表される基で置換されていてもよいピリジル基等が好適であり、特にカルボキシル基で置換されたピリジル基が好適である。

【0170】

R¹又はR²の当該アリール基又は複素環基の具体例としては、例えばフェニル基、3-カルボキシフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、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、2-ピリジル基、4-カルボキシ-2-ピリジル基、5-カルボキシ-2-ピリジル基、3-ピリジル基、5-ブプロモ-3-ピリジル基、6-メトキシ-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、6-カルボキシ-3-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、5-メトキシカルボニル-3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-カルボキシ-4-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等が挙げられ、中でも3-カルボキシフェニル基、4-ピラゾリル基、5-カルバモイル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5-テトラゾリル基、4-カルボキシ-2-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、6-カルボキシ-3-ピリジル基、2-カルボキシ-4-ピリジル基、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基等が好適であり、更に好ましくは3-カルボキシフェニル基、5-テトラゾリル基、4-カルボキシ-2-ピリジル基、5-カルボキシ-3-ピリジル基、6-カルボキシ-3-ピリジル基、2-カルボキシ-4-ピリジル基、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基等が好適であり、特に5-テトラゾリル基、5-カルボキシ-3-ピリジル基等が好ましい。

10

【0171】

R^1 又は R^2 の「該アリール基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」とは、前記の「ハロゲン原子、水酸基、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 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又は複素環基」から同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1選択されるアリール基又は複素環基を有する、C1-C6アルキル基又はC2-C6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-プロペニル基等が好適である。

20

【0172】

R^1 及び R^2 の好ましい態様としては、例えば R^1 が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C2-C6アルケニル基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシ基、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アルコキシ基、カルボキシ-C2-C6アルケニル基若しくは-Q¹-N(R^a)-Q²- R^b で表される基か、ハロゲン原子、水酸基、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より選択される置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基か、ハロゲン原子、水酸基、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 で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基若しくは複素環基か、又は該アリール基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、かつ、 R^2 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ときが好ましい。

30

40

【0173】

R^1 としては、例えば-Q¹-N(R^a)-Q²- R^b で表される基か、ハロゲン原子、水酸基、アジド基、C1-C6アルコキシ基、ハロ-C1-C6アルコキシ基、C1-

50

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より選択される置換基を有していてもよい C 1－C 6 アルキル基か、又はハロゲン原子、水酸基、オキシ基、チオキシ基、C 1－C 6 アルキル基、ハロー 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、ハロー 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 $\text{CO-N}(\text{R}^c)\text{R}^d$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基若しくは複素環基等、特にカルボキシル基に置換されたピリジル基等が好適である。

10

【0174】

T 及び U は、それぞれ独立して、窒素原子又はメチン基を意味する。T 又は U がメチン基である場合には、該メチン基はそれぞれ R^1 又は R^2 に置換されていてもよい。

【0175】

T 及び U としてはメチン基が好適である。

【0176】

V は酸素原子又は硫黄原子を意味し、酸素原子が好適である。

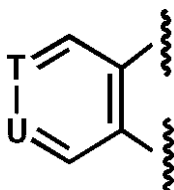
【0177】

一般式 (I) で表される化合物において、 R^1 及び R^2 は次式

【0178】

20

【化3】



【0179】

で表される骨格の置換可能な任意の位置に置換することができる。

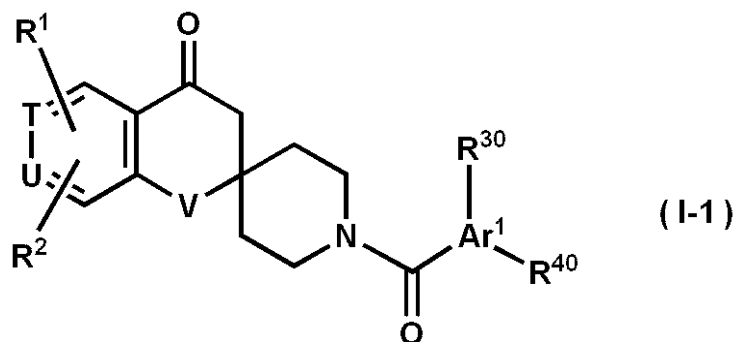
【0180】

一般式 (I) の化合物の好ましい態様としては、例えば一般式 (I-1)

30

【0181】

【化4】



(I-1)

40

【0182】

[式中、 R^{30} 及び R^{40} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、ニトロ基、シクロ C 3－C 6 アルキル基、C 1－C 6 アルキル基若しくはシクロ C 3－C 6 アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、若しくは $\text{N}(\text{R}^e)\text{R}^f$ で表される基か、ハロゲン原子若しくは水酸基によって置換されていてもよい、C 2－C 7 アルカノイル基、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、シクロ C 3－C 6 アルキルオキシカルボニル基、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 C 1－C 6 ア

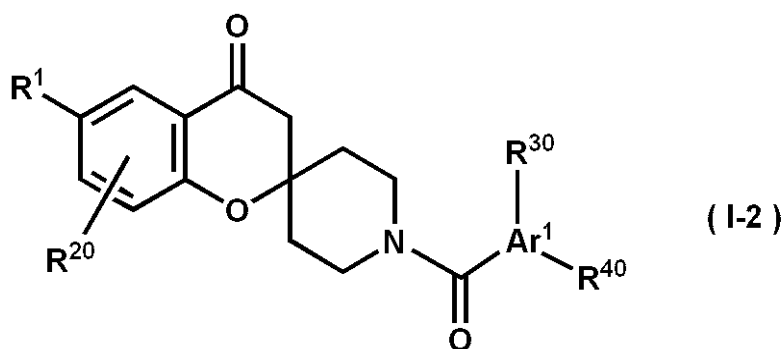
50

ルコキシ基、シクロ-C 3-C 6アルキルスルホニル基、シクロ-C 3-C 6アルキルチオ基若しくはシクロ-C 3-C 6アルキル-C 1-C 6アルキルチオ基（ここにおいて、該シクロ-C 3-C 6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C 3-C 6アルキルオキシ基、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アルキルスルホニル基、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）か、又はハロゲン原子、水酸基及びシクロ-C 3-C 6アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいC 1-C 6アルキル基を意味し； Ar^1 、 R^1 、 R^3 、 R^e 、 R^f 、T、U及びVは前記の意味を有する]で表される化合物、又は一般式（I-2）

10

【0183】

【化5】



20

【0184】

[式中、 R^{20} 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アルコキシ基を意味し； Ar^1 、 R^1 、 R^{30} 及び R^{40} は前記の意味を有する]で表される化合物を挙げることができる。

【0185】

一般式（I-1）において、 Ar^1 及び R^1 の好適な態様としては、前記一般式（I）における Ar^1 及び R^1 の好適な態様と同様である。 R^{30} 及び R^{40} はそれぞれ前記一般式（I）における R^3 及び R^4 に対応するが、 R^{30} 及び R^{40} はいずれも水素原子を意味しない。 R^{30} 及び R^{40} の好適な態様としては、それぞれ R^3 及び R^4 の好適な態様と同様である。

30

【0186】

一般式（I-2）において、 Ar^1 及び R^1 の好適な態様としては、前記一般式（I）における Ar^1 及び R^1 の好適な態様と同様である。また、 R^{20} としては水素原子が好ましい。 R^{30} 及び R^{40} はそれぞれ前記一般式（I）における R^3 及び R^4 に対応するが、 R^{30} 及び R^{40} はいずれも水素原子を意味しない。 R^{30} 及び R^{40} の好適な態様としては、それぞれ R^3 及び R^4 の好適な態様と同様である。

【0187】

「置換可能な任意の位置」又は「結合可能な任意の位置」とは、炭素原子、窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子上の化学的に置換が許容される水素原子を有し、当該置換の結果、化学的に安定な化合物を与える位置を表すか、当該置換によらずともある化学的結合状態が化学的に安定な化合物を与える位置を表す。

40

【0188】

本発明の化合物は、その置換基の態様又は塩型によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。

【0189】

本発明は、本発明化合物の種々の結晶、アモルファス状態、塩、水和物及び溶媒和物を含む。

50

【0190】

更に本発明化合物のプロドラッグもまた本発明の範囲に属する。一般的に、そのようなプロドラッグは、生体内で必要とされる化合物に容易に変換されうる本発明化合物の機能的誘導体である。したがって、本発明に係る各種疾患の処置方法においては、「投与」という言葉は、特定した化合物の投与のみならず、患者に投与した後、生体内で当該特定した化合物に変換される化合物の投与を含む。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び製造のための常套手段は、例えば“Design of Prodrugs” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985、“Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Chemistry, Biochemistry and Enzymology” B. Testa and J. M. Mayer, Wiley-VCH, 2003等に記載され、ここに引用してその記載全体を本願明細書の一部となす。これらの化合物の代謝物は、本発明化合物を生物学的環境に置くことによって産生される活性化合物を含み、本発明の範囲に属する。一般式

(I) で表される化合物、又はその塩若しくはエステル具体例としては、例えば、

(1) 1-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(2) 1'-[(3-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(3) 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(4) 1'-{[1-エチル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(5) ナトリウム=3-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)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}ベンゾエート、

(6) 5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)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}ニコチン酸、

(7) 5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソ-3, 4-ジヒドロスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチン酸ナトリウム塩、

(8) 1'-{[1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(9) 1'-{[1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン・ナトリウム塩、

(10) 1'-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(11) 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(12) 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン・ナトリウム塩、

10

20

30

40

50

(13) 1' - [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(14) 1' - [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン・ナトリウム塩、

(15) 1' - [(1, 4-ジエトキシ-1H-インダゾール-6-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(16) 1' - [(3-クロロ-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

10

(17) 1' - [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(18) 3 - (1' - {[1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-イル]カルボニル} - 4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル)安息香酸、

(19) 5 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル}ニコチン酸ナトリウム塩、

20

(20) 2 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル}イソニコチン酸ナトリウム塩、

(21) 4 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル}ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩、

(22) 5 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル}ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩、

30

(23) 5 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル}ニコチン酸ナトリウム塩、

(24) 5 - {1' - [(3-クロロ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル}ニコチン酸ナトリウム塩、

(25) 1' - [(4-アセチル-7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(26) 1' - [(1-エチル-3-メチル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

40

(27) 5 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル}ニコチン酸、

(28) 1' - [(4-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(29) N-カルバモイルメチル-1' - [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-

50

ピペリジン] - 6 - カルボキサミド、

(30) 1' - [(3-クロロ-1-シクロプロピル-7-エトキシ-1H-インドール-5-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(31) 1' - [(3-シクロプロピル-7-エトキシ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(32) 1' - [(2-シクロプロピル-7-エトキシ-1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル)カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(33) 1-シクロプロピル-4-エトキシ-6 - { [4-オキソ-6 - (1H-テトラゾール-5-イル)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-3-カルボキサミド、

(34) N-カルバモイルメチル-1' - [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-カルボキサミド、

(35) N-カルバモイルメチル-1' - [(1, 4-ジエトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル] - 4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-カルボキサミド、

(36) 1' - { [1-シクロプロピル-4 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 1H-インドール-6-イル]カルボニル} - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(37) 1-シクロプロピル-4-エトキシ-N-メチル-6 - { [4-オキソ-6 - (1H-テトラゾール-5-イル)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-3-カルボキサミド、

(38) メチル=3 - (1' - { [3-カルバモイル-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル]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)ベンゾエート、

(39) 3 - (1' - { [3-カルバモイル-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル]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)安息香酸、

(40) 1-シクロプロピル-4-エトキシ-6 - { [4-オキソ-6 - (1H-ピラゾール-4-イル)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-3-カルボン酸、

(41) 1-シクロプロピル-4-エトキシ-6 - ({6 - [(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ] - 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-3-カルボン酸、

(42) 4 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}ピリジン-2-カルボン酸、

(43) 5 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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} - 2-メチルニコチン酸、

(44) 6 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}ニコチン酸、

(45) 5 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}ニコチン酸、

(46) 4 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-イ

10

20

30

40

50

ンドール-6-イル)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} ピリジン-2-カルボン酸、

(47) 5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}ニコチン酸ナトリウム塩、

(48) 5-{1'-[(1, 4-ジメトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}ニコチン酸、

(49) 6-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(50) メチル=5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}ニコチネート、

(51) 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(52) N-カルバモイルメチル-1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-カルボキサミド、

(53) ナトリウム=5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}-2-メチルニコチネート、

(54) 1'-[(1-エチル-4-モルホリン-4-イル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(55) 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(56) 1'-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(57) 5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)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}-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド、

(58) 1'-[(1, 3-ジエチル-7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(59) 5-{1'-[(6-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ [3, 4-b]ピリジン-4-イル)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}ニコチン酸、又は

(60) 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン等が挙げられる。

【0191】

本発明の一実施態様において、化合物は以下の群より選択される：

3-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)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}安息香酸、又はその塩若しくはエステル；

5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)

10

20

30

40

50

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} ニコチン酸、又はその塩若しくはエステル；

1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - メトキシ - 1 H - インドール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン、又はその塩若しくはエステル；

1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - エトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) カルボニル] - 6 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン、又はその塩若しくはエステル；又は

5 - {1' - [(1 - シクロプロピル - 4 - メトキシ - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イル) 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} ニコチン酸、又はその塩若しくはエステル。

10

【0192】

本発明に係る化合物の製造法について説明する。

【0193】

本発明化合物 (I) は、例えば下記の製造法又は実施例・参考例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明化合物 (I) の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

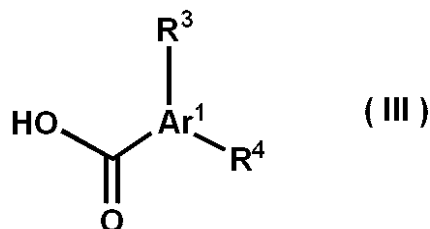
製造法

適当な基で保護された化合物 (下図の I I) を脱保護し、次いで、式 (III)

【0194】

20

【化6】



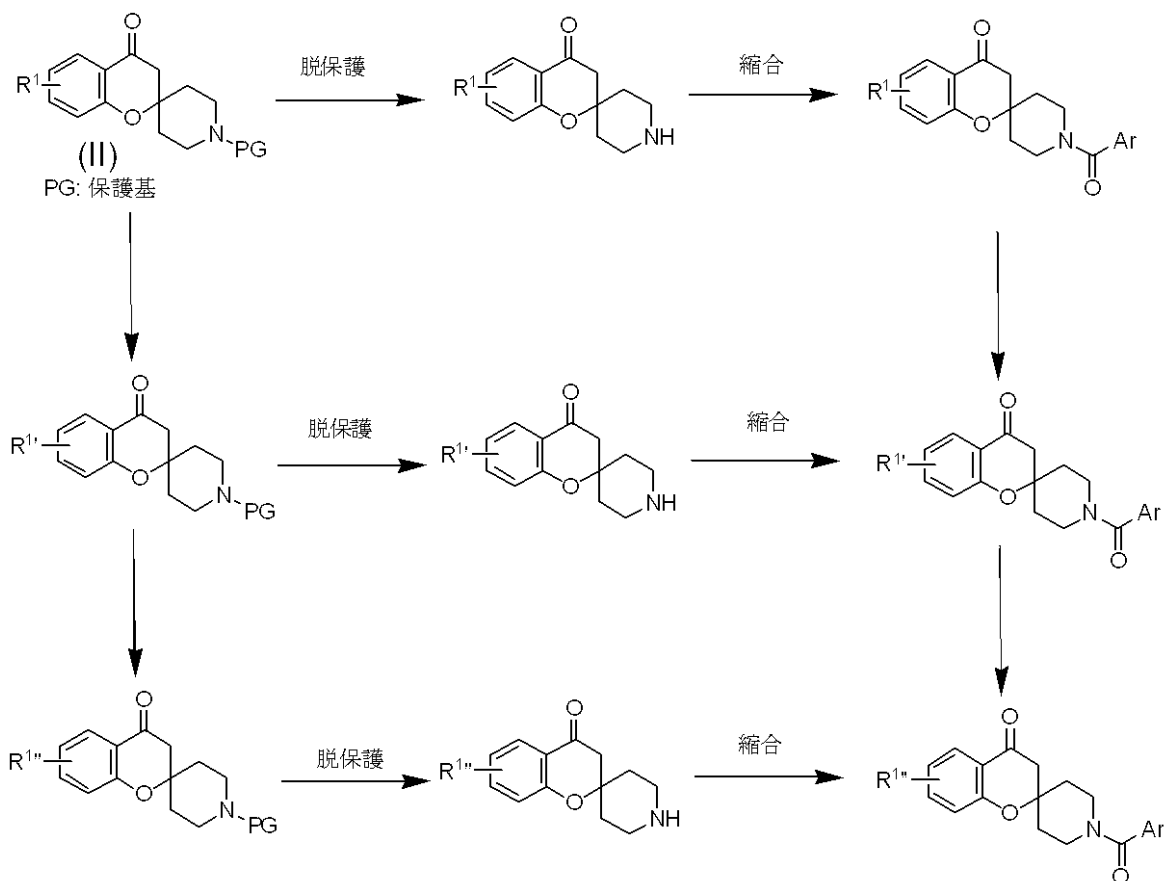
【0195】

(ここにおいて、A r ¹、R ³ 及び R ⁴ は前記の意味を有する) で表される芳香族カルボン酸又はその反応性誘導体と、それ自体有機化学の分野でよく知られた化学的方法によって縮合させる。

30

【0196】

【化 7】



10

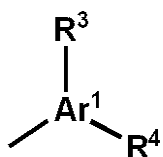
20

【0197】

(ここにおいて、式中 Ar は次式

【0198】

【化 8】



30

【0199】

で表される基を意味し、Ar¹、R³ 及び R⁴ は前記の意味を有する)

保護基 (PG) としては、例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基の他、一般的に知られている保護基を使用することができる。適当な保護基とその脱保護方法を選択するためには、"PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS" (Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts, JOHN WILEY & SONS, 1999年)などを参考にすることができる。

40

【0200】

また、上記の一連の反応において、反応に関与しない、水酸基、アミノ基若しくはイミノ基、カルボキシル基等の官能基は必要に応じて適宜保護し、反応後に除去することができる。

【0201】

「水酸基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等のC1-C6アルキル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のC

50

1-C6アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等のC1-C6アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、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、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、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、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

【0202】

「アミノ基若しくはイミノ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、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、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等のC2-C7アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のC2-C7アルコキシカルボニル基；例えば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等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のC1-C6アルキルシリル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基等のC1-C6アルキルスルホニル基等；例えばベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基等が挙げられ、特にアセチル基、ベンゾイル基、tert-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、メチルスルホニル基等が好ましい。

【0203】

「カルボキシ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されないが、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等のC1-C6アルキル基；例えば2,2,2-トリクロロエチル基等のハロ-C1-C6アルキル基；例えば2-プロペニル基等のC2-C6アルケニル基；例えばベンジル基、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、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、tert-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、ベンズヒドリル基等が好ましい。

【0204】

当該保護基の導入及び除去については上記文献を参考にして行うことができる。

【0205】

置換基 R^1 は適当な段階で他のグループ($R^{1'}$ や $R^{1''}$)に、それ自体有機化学の分野でよく知られた化学的方法によって変換することができる。

【0206】

例えば、 R^1 がブロモ基である場合、それをシアノ基に変換し、さらにテトラゾリル基に変換することができる。これらの変換反応は有機化学の分野でよく知られた化学的方法によって行うことができる。

【0207】

上図における式(I I)の化合物から誘導された各アミノ化合物と芳香族カルボン酸との縮合反応は、いずれも同様に行うことができ、通常、アミノ化合物1モルに対して、芳香族カルボン酸を0.5モルないし過剰モル、好ましくは1モルないし1.5モル用いて行われる。

【0208】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、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、ピリジン等又はその混合溶媒等が好適である。

10

20

30

40

50

【0209】

また、上記反応は縮合剤の存在下に行うことが好ましく、当該縮合剤としては、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-イルオキシートリス-(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-イルオキシートリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、プロモトリス-(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、ジフェニルりん酸アジド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール等を使用することができる。

10

【0210】

当該縮合剤は、通常、芳香族カルボン酸1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1モルないし1.5モルを用いることができる。

【0211】

反応温度は、通常、-50℃ないし100℃、好ましくは-20℃ないし50℃である。

【0212】

反応時間は、通常、30分間ないし7日間、好ましくは1時間ないし24時間である。

【0213】

上記芳香族カルボン酸に代えて、該カルボン酸の反応性誘導体とアミノ化合物とを反応させることにより、目的化合物を製造することもできる。

20

【0214】

上記芳香族カルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

【0215】

当該酸ハロゲン化物は、上記芳香族カルボン酸を常法に従ってハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三塩化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。

【0216】

当該混合酸無水物は、上記芳香族カルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

30

【0217】

当該活性エステルは、上記芳香族カルボン酸を常法に従って、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物；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、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

40

【0218】

当該活性アミドは、上記芳香族カルボン酸を常法に従って、例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾール、1, 1'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)等と反応させることにより得ることができる。

【0219】

アミノ化合物と当該カルボン酸の反応性誘導体との反応は、通常、アミノ化合物1モルに対して、当該カルボン酸の反応性誘導体を0.5モルないし過剰モル、好ましくは1モルないし1.5モル用いて行われる。

【0220】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン

50

、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、ピリジン等又はその混合溶媒等が好適である。

【0221】

また、上記反応は塩基の非存在下でも進行するが、より円滑に反応を進行させるため塩基の存在下に行うことが好ましい。

【0222】

当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、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等の有機塩基又は水酸化ナトリウム、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等の無機塩基を使用することができる。

10

【0223】

当該塩基は、通常、アミノ化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル用いるのが好適である。また当該塩基が液体である場合には、当該塩基を溶媒兼塩基として用いることができる。

【0224】

反応温度は、通常、 -50°C ないし 130°C 、好ましくは -20°C ないし 100°C である。

【0225】

反応時間は、通常、5分間ないし7日間、好ましくは30分間ないし24時間である。

【0226】

反応終了後、通常の処理を行い、目的化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた目的化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、必要に応じて次の反応に付すことができる。

20

【0227】

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、最終的な目的化合物を製造することができる。

【0228】

式(I I)又は(I I I)で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、公知の方法若しくはそれに準じる方法、あるいは実施例・参考例に記載する方法等を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

30

【0229】

一般式(I)で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、例えば高血圧、狭心症、心不全、心筋梗塞、脳卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質異常、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、糖尿病性神経障害等の中枢神経系疾患、例えば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、高中性脂肪血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、ホルモン分泌異常、痛風、脂肪肝等の代謝性疾患、例えば月経障害、性機能障害等の生殖系疾患、肝機能障害、膵炎、胆のう炎、胃食道逆流等の消化管系疾患、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等の呼吸器系疾患、細菌・真菌・寄生虫による感染性疾患、悪性新生物、関節炎、皮膚潰瘍等の炎症性疾患等の処置剤として供することができる。

40

【0230】

次の「糖尿病関連疾患」は、2型糖尿病に関連する疾患、病気及び状態であり、それゆえ本発明化合物で処置することにより、治療され、管理され、又はいくらかの場合には予防されうる：(1)高血糖症、(2)低耐糖能、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質障害、(6)異常脂質血症、(7)高脂血症、(8)高中性脂肪症、(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続発症、(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含む炎症性腸疾患、(16)その他の炎症、(17

50

）肺炎、（１８）腹部肥満、（１９）神経変性病、（２０）網膜症、（２１）腎症、（２２）神経障害、（２３）シンドローム X、（２４）卵巣アンドロゲン過剰（多嚢胞性卵巣症候群）、及び他のインスリン抵抗性を要素とする疾患。メタボリックシンドロームとしても知られるシンドローム X において、肥満はインスリン抵抗性、糖尿病、異常脂質血症、高血圧及び増大した心血管系リスクを促進すると考えられる。それゆえ、A C C 1 / 2 阻害剤はこの症状に伴う高血圧を治療するために有用でありうる。

【０２３１】

本発明の１つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、A C C - 1 又は A C C - 2 の変調に起因する疾患、病気又は状態の治療法又は予防法を提供することである。

10

【０２３２】

本発明の別の側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、A C C - 1 又は A C C - 2 の変調に起因する疾患、病気又は状態、例えば、限定はされないが、メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、肥満症、糖尿病、過食症、悪性新生物又は感染性疾患の治療法又は予防法を提供することである。

【０２３３】

本発明の別の側面としては、治療的に有効量の請求項 1 の化合物又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、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、悪性新生物又は感染性疾患の治療法を提供することである。

20

【０２３４】

本発明の別の側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、糖尿病の治療法又は予防法を提供することである。

【０２３５】

本発明の別の側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、肥満症の治療法又は予防法を提供することである。

30

【０２３６】

本発明の別の側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、脂肪肝の治療法又は予防法を提供することである。

【０２３７】

本発明の別の側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、食べ過ぎ、過食症、高血圧、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、大腸癌、腎癌、変形性関節症、閉塞型睡眠時無呼吸症、心臓病、異常心拍リズム、不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠状動脈性心臓病、突然死、脳卒中、多嚢胞卵巣、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、肥満関連の胃食道逆流、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、炎症、全身性脈管炎、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、心臓肥大及び左心室肥大からなる群より選択される肥満関連疾患の治療法又は予防法を提供することである。

40

【０２３８】

本発明の別の側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与する

50

ことからなる、高脂血症又は異常脂質血症の治療法又は予防法を提供することである。

【0239】

本発明の別の側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、カロリー摂取の方法を提供することである。

【0240】

本発明の別の側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、摂食量の低減方法を提供することである。

【0241】

本発明の別の側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、満腹感の増加方法を提供することである。

【0242】

本発明の別の側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、食欲の低減方法を提供することである。

【0243】

また本発明は本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、その状態の治療又は予防に有用であるとして知られた他の薬剤の治療的又は予防的に有効な量と組み合わせて投与することからなる肥満症の治療法又は予防法に関する。

【0244】

また本発明は本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、その状態の治療又は予防に有用であるとして知られた他の薬剤の治療的又は予防的に有効な量と組み合わせて投与することからなる糖尿病の治療法又は予防法に関する。

【0245】

また本発明は本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルを、その状態の治療又は予防に有用であるとして知られた他の薬剤の治療的又は予防的に有効な量と組み合わせて投与することからなる高脂血症又は異常脂質血症の治療法又は予防法に関する。

【0246】

本発明の別の側面としては、本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルと、薬学的に許容されうる担体からなる医薬組成物を提供することである。

【0247】

本発明の更に別の側面としては、医薬として使用するための本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルに関する。

【0248】

本発明の更に別の側面としては、それらを必要とする患者のACC-1又はACC-2に起因する疾患の治療、予防、抑制に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの使用に関する。

【0249】

本発明の更に別の側面としては、それらを必要とする患者のメタボリックシンドローム、高脂血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、肥満症、糖尿病、過食症、悪性新生物又は感染性疾患の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの使用に関する。

【0250】

本発明の更に別の側面としては、それらを必要とする患者の肥満症の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの使用に関する。

10

20

30

40

50

【0251】

本発明の更に別の側面としては、それらを必要とする患者の糖尿病の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルに関する。

【0252】

本発明の更に別の側面としては、それらを必要とする患者の高脂血症又は異常脂質血症の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの使用に関する。

【0253】

本発明の更に別の側面としては、本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの治療的に有効量と、インスリン抵抗性改善薬、インスリン類似薬、スルホニルウレア類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4又はDPIV）阻害剤、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）作動薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、セロトニン様物質、 β 3-アドレナリン受容体作動薬、神経ペプチドY1拮抗薬、神経ペプチドY2作動薬、神経ペプチドY5拮抗薬、腓リパーゼ阻害剤、カンナビノイドCB₁受容体拮抗薬若しくはインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体作動薬、メラノコルチン4受容体作動薬、ボムベシンレセプターサブタイプ3作動薬、グレリン拮抗剤、PYY、PYY₃₋₃₆及びNK-1拮抗剤からなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容されうる塩の治療的に有効量の使用であって、それらを必要とする患者の肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の治療、管理又は予防に有用な医薬の製造のための上記使用に関する。

【0254】

本発明の更に別の側面としては、本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの治療的に有効量と、インスリン抵抗性改善薬、インスリン類似薬、スルホニルウレア類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4又はDPIV）阻害剤、グルカゴン様ペプチド1作動薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、セロトニン様物質、 β 3-アドレナリン受容体作動薬、神経ペプチドY1拮抗薬、神経ペプチドY2作動薬、神経ペプチドY5拮抗薬、腓リパーゼ阻害剤、カンナビノイドCB₁受容体拮抗薬若しくはインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体作動薬、メラノコルチン4受容体作動薬、ボムベシンレセプターサブタイプ3作動薬、グレリン拮抗剤、PYY、PYY₃₋₃₆及びNK-1拮抗剤からなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容されうる塩の治療的に有効量の肥満症、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に用いる医薬の製造のための使用であって、本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの有効量と、上記薬剤の有効量の同時又は別々の使用に関する。

【0255】

本発明の更に別の側面としては、本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの治療的に有効量と、インスリン抵抗性改善薬、インスリン類似薬、スルホニルウレア類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4又はDPIV）阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、セロトニン様物質、 β 3-アドレナリン受容体作動薬、神経ペプチドY1拮抗薬、神経ペプチドY2作動薬、神経ペプチドY5拮抗薬、腓リパーゼ阻害剤、カンナビノイドCB₁受容体拮抗薬若しくはインバースアゴニスト、メラノコルチン4受容体作動薬、メラニン濃縮ホルモン受容体作動薬、ボムベシンレセプターサブタイプ3作動薬、グレリン拮抗剤、PYY、PYY₃₋₃₆及びNK-1拮抗剤からなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容されうる塩の治療的に有効量からなる、肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の同時、別々若しくは連続的な使用のための合剤としての製品に関する。

【0256】

本発明の更に別の側面としては、本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの治療的に有効量と、シンバスタチン、メバスタチン、エゼチミ

べ、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、オルリスタット、Qnexa、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を伴うロサルタン、又はリモナバント、タラナバント、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-[(1S, 2S)-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-(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-[(1S)-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-[(1S)-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]アゼチジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、3-((1S)-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-{(1S)-2-フルオロ-1-[3-フルオロ-5-(4H-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CB1アンタゴニスト/インバースアゴニストからなる群より選択される少なくとも1つの薬剤又はそれらの薬学的に許容されうる塩若しくはエステル若しくはプロドラッグの治療的に有効量の使用であって、それらを必要とする患者の肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の治療、管理又は予防に有用な医薬の製造のための上記使用に関する。

【0257】

本発明の更に別の側面としては、本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの治療的又は予防的に有効量と、インスリン抵抗性改善薬、インスリン類似薬、スルホニルウレア類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4又はDPIV)阻害剤、グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)作動薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、セロトニン様物質、 β 3-アドレナリン受容体作動薬、神経ペプチドY1拮抗薬、神経ペプチドY2作動薬、神経ペプチドY5拮抗薬、膵リパーゼ阻害剤、カンナビノイドCB₁受容体拮抗薬若しくはインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体作動薬、メラノコルチン4受容体作動薬、ボムベシンレセプターサブタイプ3作動薬、グレリン拮抗剤、PYY、PYY₃₋₃₆及びNK-1拮抗剤からなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容されうる塩の治療的に有効量を、それらを必要とする患者に投与することからなる、ACC-1又はACC-2の変調に起因する疾患、病気又は状態の治療法又は予防法に関する。

【0258】

本発明の更に別の側面としては、本発明に係る化合物(I)又はそれらの薬学的に許容されうる塩又はエステルの治療的又は予防的に有効量と、シンバスタチン、メバスタチン、エゼチミベ、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、オルリスタット、Qnexa、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を伴うロサルタン、又はリモナバント、タラナバント、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

10

20

30

40

50

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-(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]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-(4H-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C B 1アンタゴニスト/インバースアゴニストからなる群より選択される少なくとも1つの薬剤又はそれらの薬学的に許容されうる塩若しくはエステル若しくはプロドラッグの治療的に有効量を、それらを必要とする患者に投与することからなる、A C C - 1又はA C C - 2の変調に起因する疾患、病気又は状態の治療法又は予防法に関する。

【0259】

本発明に係る化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬学的に許容されうる添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、メチル化セルロース、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、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、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、ショ糖脂肪酸エステル、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、パルミトオレイン酸、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、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又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

【0260】

本発明に係る化合物はこれらの添加剤との混合物として種々の剤形、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等に製剤化される。これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【0261】

本発明に係る化合物はヒト又はそれ以外の哺乳動物を含む動植物であって、当該化合物による処置を必要とするものに対して有効である。当該哺乳動物としてはヒトが好ましく

10

20

30

40

50

、男性であっても女性であってもよい。ヒト以外の哺乳動物としては、例えばイヌ、ネコ等の愛玩動物等が挙げられる。本発明に係る化合物は、これらイヌ、ネコ等の肥満又は肥満に関係する疾患に対しても有効である。当該化合物による処置を必要とするか否かは、通常の内科医、獣医又は臨床医によって、容易に決定することができる。

【0262】

本発明に係る化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01～100mg/kg、好ましくは0.03～1mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001～10mg/kg、好ましくは0.001～0.1mg/kg、より好ましくは0.01～0.1mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。

10

【0263】

経口投与のためには、1.0～1000mgの有効成分、特に治療される患者の症状に合わせて薬用量を調整するために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1000.0mgの有効成分を含む錠剤が好ましい。当該化合物は一日当たり、1～4回、好ましくは一日当たり、1回又は2回の処方により投与することができる。

【0264】

本発明に係る化合物が、肥満症及び／又は糖尿病及び／又は高脂血症及び／又は異常脂質血症及び／又は非アルコール性脂肪肝、又は他の疾患の治療又は予防に対して適用される場合、本発明に係る化合物の一日当たりの薬用量が動物の体重1kgに対し約0.1mg～約100mgであるとき、より好ましくは一日当たり単回若しくは2回～6回の分割投与、又は徐放性製剤によるとき、一般に十分な結果を得ることができる。多くの大型哺乳動物にとって、一日当たりの全薬用量は約1.0mg～約1000mg、好ましくは約1mg～約50mgである。70kgの大人の場合、一日当たりの全薬用量は、通常、約7mg～約350mgであろう。この投薬レジメンは最高の治療効果を得るため調整することができる。

20

【0265】

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を治療し、予防し、阻止し、抑制し又は停止させるに必要な効果的薬物量を容易に決定し病気の患者を処置することができる。

30

【0266】

これらの製剤は、本発明に係る化合物を全薬剤1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

【0267】

本発明に係る化合物は高血圧、狭心症、心不全、心筋梗塞、脳卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質異常、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、糖尿病性神経障害等の神経系疾患、例えばメタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、前糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、ホルモン分泌異常、痛風、脂肪肝等の代謝性疾患、例えば月経障害、性機能障害等の生殖系疾患、肝機能障害、膵炎、胆のう炎、胃食道逆流等の消化管系疾患、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等の呼吸器系疾患、細菌・真菌・寄生虫による感染性疾患、悪性新生物、関節炎、皮膚潰瘍等の炎症性疾患等の疾病の処置に有用な他剤と組み合わせて使用することができる。そのような組み合わせの個々の成分は、処置期間中、別々の異なる時に又は同時に、分割された又は単一の製剤で投与することができる。したがって、本発明は同時の又は時間が異なる投与の全てを含むと解釈すべきであり、本発明における投与はそのように解釈すべきである。本発明に係る化合物と上記の疾患の処置に有用な他剤との組み合わせの範囲には、原則として上記疾患の処置に有用ないかなる医薬製剤との組み合わせも包含される。

40

50

【0268】

上記組み合わせは、本発明の組成物に一つの他の活性物質のみならず、2又はそれ以上の他の活性物質を組み合わせたものを包含する。本発明の組成物と、上記疾患の治療薬から選ばれた1、2又はそれ以上の活性化物質との組み合わせには多くの例が存在する。例えば、メタボリックシンドロームの治療、管理、予防を目的とする場合、本発明の組成物と高脂血症治療剤、脂質低減薬剤及び抗糖尿病薬剤から選ばれた1、2又はそれ以上の活性化物質との組み合わせが有益である。特に、抗糖尿病薬剤及び／又は高脂血症治療剤又は脂質低減剤に加えて、抗肥満薬剤、抗高血圧薬剤を包含する組成物はメタボリックシンドロームの治療、管理又は予防に相乗的な効果を発揮する。

【0269】

本剤と組み合わせる薬剤としては、例えば、ACAT阻害剤、 α ブロッカー、アルドースリダクターゼ阻害剤、 α 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拮抗剤、陰イオン交換樹脂、食欲抑制剤、抗酸化剤、抗血小板剤、 β ブロッカー、ビグアニド剤、カルシウム拮抗剤、CB1受容体インバースアゴニスト／拮抗剤、CETP阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、DGAT阻害剤、DPIV阻害剤、利尿剤、エイコサペンタエン酸、エンドセリン拮抗剤、FLAP阻害剤、FXRモジュレーター、グレリン拮抗剤、GLP-1アゴニスト、GLP-1分泌剤、グルカゴン拮抗剤、グルコキナーゼ活性化剤、グルココルチコイド受容体リガンド、 α グリコシダーゼ阻害剤、GPAT阻害剤、ヒスタミンH3受容体リガンド、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤、HSD阻害剤、11- β HSD-1阻害剤、インスリンとその類似薬、VEGF阻害剤、PDGF阻害剤等のキナーゼ阻害剤、レプチン、リパーゼ阻害剤、5-LO阻害剤、LXRリガンド、メラノコルチンアゴニスト、MCH拮抗剤、MTTP阻害剤、オレキシン拮抗剤、オピオイド拮抗剤、神経ペプチドY拮抗剤、ニコチン酸アゴニスト、PPARリガンド、PTP-1B阻害剤、SCD-1阻害剤、セロトニン輸送体阻害剤、SGLT阻害剤、SURリガンド、甲状腺ホルモンアゴニスト、UCP活性化剤、VPAC受容体アゴニスト等を挙げることができる。

【0270】

より具体的には、本発明に係る組成物と組み合わせ、及び別々又は同一の薬物組成物として服用される他の活性成分の例として、以下のものが挙げられるが、これらに制約されない。

【0271】

(a) (1) グリタゾン類 (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、ツラリク、BRL49653、CLX-0921、5-BTZD等)、及びGW-0207、LG-100641、及びLY-300512等の如きPPAR γ 作動薬、(2) ブフォルミン、メトフォルミン、フェンフォルミン等の如きビグアニド類、(3) タンパク質チロシンリン酸化酵素-1B (PTP-1B) 阻害剤、(4) アセトヘキサミド、クロルプロバミド、ジアピネーゼ、グリベンクラミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、グリペンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、及びトルブタミド等の如きスルホニル尿素類、(5) レバグリニド及びナテグリニド等の如きメグリチニド類、(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、ミギリトール、ボグリボース、プラジミシン-Q、サルボスタチン、CKD-711、MDL-25,637、MDL-73,945、及びMOR14等の如き α -グルコシド加水分解酵素阻害剤、(7) テンダミスタット、トレスタチン及びA1-3688等の如き α -アミラーゼ阻害剤、(8) リノグリリド、及びA-4166等の如き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の如き脂肪酸酸化阻害剤、(10) ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキサラン、エアロキサラン及びフルパロキサラン等の如き α 2拮抗薬、(11) バイオタ、LP-100、ノバラピド、インスリンデテミール、インスリンリスプロ、インスリングラルジン、インスリン亜鉛懸濁液 (レンテ及びウルトラレンテ)、Lys-Proインスリン、GLP-1 (73-7) (イ

10

20

30

40

50

ンスリントロピン)、及びGLP-1(7-36)-NH₂)等の如きインスリン又はインスリン類似薬、(12)JT-501、及びファルグリタザール(GW-2570/GI-262579)、ムラグリタザール等の如き非チアゾリジンジオン類、ムラグリタザール、米国特許No. 6, 414, 002に開示された化合物の如きPPAR α / δ 二重作動薬、(13)MK-0767/KRP-297、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、L-796449、LR-90及びSB219994等の如きPPAR α / γ 二重作動薬、(14)他のインスリン抵抗性改善薬及び、(15)VPAC2レセプター作動薬、(16)グルコキナーゼ活性化剤、(17)シタグリプチン(Januvia(商品名))、イソロイシンチアゾリジド(P32/98)、NVDP-728、ビルダグリプチン(LAF237)、P93/01、デナグリプチン(GSK823093)、SYR322、ROO730699、TA-6666及びサキサグリプチン(BMS477118)等の如きDPP-4阻害剤、のような抗糖尿病薬

10

(b)(1)コレステラミン、コレセベレム、コレステポール、交差結合デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、Colestid(商品名)、LoCholest(商品名)、及びQuestran(商品名)等の如き胆汁酸吸収抑制薬、(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、シンバスタチン及びZD-4522等の如きHMG-CoA還元酵素阻害剤、(3)HMG-CoA合成酵素阻害剤、(4)スタノールエステル類、 β -シトステロール、チクエシドの如きステロールグリコシド類及びエゼチミベ等の如きアゼチジノン類等の如きコレステロール吸収阻害剤、(5)アバシミベ、エフルシミベ、KY505、SMP797等の如きアシル補酵素A-コレステロールアシル転移酵素(ACAT)阻害剤、(6)JTT705、トルセトラピブ、CP532、632、BAY63-2149、SC591、SC795等の如きCETP阻害剤、(7)スクアレン合成酵素阻害剤、(8)プロブコール等の如き抗酸化剤、(9)ベクロフィブレート、ベンザフィブレート、シプロフィブレート、クロフィブレート、エトフィブレート、フェノフィブレート、ジェムカベン、及びジェムフィブロジル、GW7647、BM170744、LY518674、及びAtromid(商品名)、Lopid(商品名)、及びTricor(商品名)等の他のフィブレン酸誘導体、及び国際特許出願公開WO97/36579に開示された化合物の如きPPAR α 作動薬、(10)GW4064、SR103912等の如きFXRレセプターモデュレータ、(11)GW3965、T9013137、及びXTCO179628等の如きLXRレセプターリガンド、(12)ナイアシンの如き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 δ 部分作動薬、(15)BARI1453、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706等の如き胆汁酸再吸収阻害剤、(16)GW501516、及びGW590735等、及び国際特許出願公開WO97/28149に開示された化合物の如きPPAR δ 作動薬、(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等の如きミクロソームトリグリセリド輸送(MTTP)阻害剤、(19)転写モデュレータ、(20)スクアレンエポキシダーゼ阻害剤、(21)低比重リポタンパク質(LDL)レセプター誘発剤、(22)血小板凝集阻害剤、(23)5-LO又はFLAP阻害剤、及び

20

30

40

(24)ナイアシンレセプター作動薬、のような脂質低減薬、及び

(c)(1)クロルタリドン、クロルチアジド、ジクロロフェナミド、ハイドロフルメチアジド、インダパミド、及びハイドロクロロチアジドを含むチアジド類の如き利尿薬、ブメタニド、エタクリン酸、フロセミド、及びトルセミドの如きループ利尿薬、アミロリド、及びトリウムテレンの如きカリウム保持性薬、及びスピロノラクトン、エピレノン等の如きアルドステロン拮抗薬、(2)アセブトロール、アテノロール、ベタクソロール、ベバントロール、ピソプロロール、ボピンドロール、カルテオロール、カルベディロール、セリプロロール、エスモロール、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、ペンブトロール、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、テルタトロー

50

ル、チリソロール、及びチモロール等の如き β -アドレナリン遮断薬、(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、エフォニジピン、フェロジピン、ガロパミル、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、ニトレンジピン、マニジピン、プラニジピン、及びベラパミル等の如きカルシウムチャンネル遮断薬、(4) ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、フォシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モエキシプリル、キナプリル、キナプリラット、ラミプリル、ペリンドプリル、ペリンドロプリル、クアニプリル、スピラプリル、テノカプリル、トランドラプリル、及びゾフェノプリル等の如きアンジオテンシン転換酵素(ACE)阻害剤、(5) オマパトリラット、カドクサトリル及びエカドトリル、フォシドトリル、サムパトリラット、AVE7688、ER4030等の如き中性エンドペプチダーゼ阻害剤、(6) ボセンタン、テゾセンタン、A308165、及びYM62899等の如きエンドセリン拮抗薬、(7) ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、及びニコチルアルコール等の如き血管拡張薬(8) 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、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、及びEXP-3137、FI6828K、及びRNH6270等の如きアンジオテンシンIIレセプター拮抗薬、(9) ニプラジロール、アロチノロール及びアモスラロール等の如き、 α/β アドレナリン遮断薬、(10) 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、ドクサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164、及びXEN010等の如き α_1 遮断薬、(11) 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、及びグアノベンツ等の如き α_2 作動薬、(12) アルドステロン阻害剤等、のような抗高血圧薬、及び

(d) (1) 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、及びイミプラミンの如き5HT(セロトニン)輸送体阻害剤、(2) GW320659、デスピラミン、タルスプラム、及びノミフェンシンの如きNE(ノルエピネフリン)輸送体阻害剤、(3) リモナバント(サノフィシンセラボ社)、SR-147778(サノフィシンセラボ社)、BAY65-2520(バイエル社)、及びSLV319(ソルベ社)、及び米国特許No. 5, 532, 237、4, 973, 587、5, 013, 837、5, 081, 122、5, 112, 820、5, 292, 736、5, 624, 941及び6, 028, 084、及びWO96/33159、WO98/33765、WO98/43636、WO98/43635、WO01/09120、WO01/96330、WO98/31227、WO98/41519、WO98/37061、WO00/10967、WO00/10968、WO97/29079、WO99/02499、WO01/58869、WO02/076949、WO01/64632、WO01/64633、WO01/64634、WO03/006007、及びWO03/007887、WO04/048317、WO05/000809、及びEPO出願No. EP-658546、EP656354、EP576357に開示された化合物の如きCB-1(カンナビノイド-1レセプター)拮抗薬/反作動薬、(4) WO01/87335、及びWO02/08250において開示された薬物の如きグレリン拮抗薬、(5) 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、クローベンプロピット、イオドフェンプロピット、イモプロキシファン、GT2394(グリアテック)、及びA331440、及びWO02/15905において開示された薬物、及びO-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール]カルバメート類(Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55(2000))、ピペリジン含有ヒスタミンH3-レセプター拮抗剤(Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32(2001))、ベンゾフェノン誘導体及び関連化合物(Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52(2001))、置換N-フェニルカルバメート類(Reidemeister, S. et al., Ph

10

20

30

40

50

armazie, 55:83-6 (2000))、及びプロキシファン誘導体 (Sasse, A. et al., J. Med. Chem., 43:3335-43 (2000)) の如きH3 (ヒスタミンH3) 拮抗薬/反作動薬、(6) T-226296 (武田)、SNP-7941 (シナプチック社)、及びWO01/82925、WO01/87834、WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02/076947、WO02/04433、WO02/51809、WO02/083134、WO02/094799、WO03/004027、及び日本特許出願番号JP13226269、JP2004-139909に開示された薬物の如きメラニン濃縮ホルモン1レセプター (MCH1R) 拮抗薬、(7) MCH2R (メラニン濃縮ホルモン2R) 作動薬/拮抗薬、(8) BIBP3226、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、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、及びGI-264879A、及び米国特許No. 6,001,836、及びWO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173、及びWO01/89528で開示された薬物の如きNPY1 (神経ペプチドYY1) 拮抗薬、(9) L-152,804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235,208、FR-226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、及びH409/22、及び米国特許No. 6,057,335、6,043,246、6,140,354、6,166,038、6,180,653、6,191,160、6,258,837、6,313,298、6,337,332、6,329,395、6,340,683、6,326,375、6,329,395、6,337,332、6,335,345、6,388,077、6,462,053、6,649,624、6,723,847、欧州特許No. EP-01010691、及びEP-01044970、及びPCT国際特許出願公開No. WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822、WO97/20823、WO98/27063、WO00/107409、WO00/185714、WO00/185730、WO00/64880、WO00/68197、WO00/69849、WO01/09120、WO01/14376、WO01/85714、WO01/85730、WO01/07409、WO01/02379、WO01/23388、WO01/23389、WO01/44201、WO01/62737、WO01/62738、WO01/09120、WO02/20488、WO02/22592、WO02/48152、WO02/49648、WO02/094789、WO02/094825、WO03/014083、WO03/10191、WO03/092889、WO2004/002986、WO2004/031175及びNorman et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000)に記載された化合物の如きNPY5 (神経ペプチドYY5) 拮抗薬、(10) 組み換えヒトレプチン (PEG-OB、Hoffman-La Roche) 及び組み換えメチオニルヒトレプチン (アムジェン社) の如きレプチン類、(11) 米国特許No. 5,552,524、5,552,523、5,552,522、5,521,283、及びPCT国際特許No. WO96/23513、WO96/23514、WO96/23515、WO96/23516、WO96/23517、WO96/23518、WO96/23519、及びWO96/23520の如きレプチン誘導体、(12) ナルメフェン (Revex (商品名))、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、及びナルトレキソン、及びWO00/21509に開示された化合物の如きオピオイド拮抗薬、(13) SB-334867-A、及びWO01/96302、WO01/68609、WO02/51232、WO02/51838、及びWO03/023561に開示された化合物の如きオレキシン拮抗薬、(14) [D-Phe6, beta-Ala11

10

20

30

40

50

、P h e 1 3、N l e 1 4] B n (6 - 1 4) 及び [D - P h e 6、P h e 1 3] B n (6 - 1 3) プロピルアミド、及びP e p t. S c i. 2 0 0 2, A u g ; 8 (8) : 4 6 1 - 7 5 に開示された化合物の如きB R S 3 (ボムベシンレセプターサブタイプ3) 作動薬、(1 5) A R - R 1 5 8 4 9、G I 1 8 1 7 7 1、J M V - 1 8 0、A - 7 1 3 7 8、A - 7 1 6 2 3、及びS R 1 4 6 1 3 1、及び米国特許5, 7 3 9, 1 0 6 に開示された化合物の如きC C K - A (コレシストキニン-A) 拮抗薬、(1 6) G I - 1 8 1 7 7 1 (グラクソースミスクライン社)、S R 1 4 6 1 3 1 (サノフィシンセラボ社)、ブタビンジド、及びP D 1 7 0 2 9 2、P D 1 4 9 1 6 4 (ファイザー社) の如きC N T F (毛様体神経栄養因子)、(1 7) アクソカイン (レジェネロン)、及びW O 9 4 / 0 9 1 3 4、W O 9 8 / 2 2 1 2 8、及びW O 9 9 / 4 3 8 1 3 で開示された化合物の如きC N T F 誘導体、(1 8) N N 7 0 3、ヘキサレリン、M K - 0 6 7 7、S M - 1 3 0 6 8 6、C P - 4 2 4、3 9 1、L - 6 9 2、4 2 9 及びL - 1 6 3、2 5 5、及び米国特許N o. 5, 5 3 6, 7 1 6、6, 3 5 8, 9 5 1、米国特許出願N o. 2 0 0 2 / 0 4 9 1 9 6 及び2 0 0 2 / 0 2 2 6 3 7、及びW O 0 1 / 5 6 5 9 2、及びW O 0 2 / 3 2 8 8 8 に開示されたそれらの化合物の如きG H S (成長ホルモン分泌促進レセプター) 作動薬、(1 9) B V T 9 3 3、D P C A 3 7 2 1 5、I K 2 6 4、P N U 2 2 3 9 4、W A Y 1 6 1 5 0 3、R - 1 0 6 5、及びY M 3 4 8、及びで米国特許N o. 3, 9 1 4, 2 5 0、及びW O 0 2 / 3 6 5 9 6、W O 0 2 / 4 8 1 2 4、W O 0 2 / 1 0 1 6 9、W O 0 1 / 6 6 5 4 8、W O 0 2 / 4 4 1 5 2、W O 0 2 / 5 1 8 4 4、W O 0 2 / 4 0 4 5 6、及びW O 0 2 / 4 0 4 5 7 で開示された化合物の如き5 H T 2 c (セロトニンレセプター2 c) 作動薬、(2 0) M c 3 r (メラノコルチン3レセプター) 作動薬、(2 1) C H I R 8 6 0 3 6 (C h i r o n 社)、M E - 1 0 1 4 2、及びM E - 1 0 1 4 5 (メラキユア)、P T - 1 4 1 及びP T - 1 4 (P a l a t i n 社)、米国特許N o. 6, 4 1 0, 5 4 8、6, 2 9 4, 5 3 4、6, 3 5 0, 7 6 0、6, 4 5 8, 7 9 0、6, 4 7 2, 3 9 8、6, 3 7 6, 5 0 9、及び6, 8 1 8, 6 5 8、米国特許出願N o. U S 2 0 0 2 / 0 1 3 7 6 6 4、U S 2 0 0 3 / 0 2 3 6 2 6 2、U S 2 0 0 4 / 0 0 9 7 5 1、U S 2 0 0 4 / 0 0 9 2 5 0 1、及びW O 9 9 / 6 4 0 0 2、W O 0 0 / 7 4 6 7 9、W O 0 1 / 9 9 1 7 5 2、W O 0 1 / 7 4 8 4 4、W O 0 1 / 7 0 7 0 8、W O 0 1 / 7 0 3 3 7、W O 0 1 / 9 1 7 5 2、W O 0 2 / 0 5 9 0 9 5、W O 0 2 / 0 5 9 1 0 7、W O 0 2 / 0 5 9 1 0 8、W O 0 2 / 0 5 9 1 1 7、W O 0 2 / 1 2 1 6 6、W O 0 2 / 1 1 7 1 5、W O 0 2 / 1 2 1 7 8、W O 0 2 / 1 5 9 0 9、W O 0 2 / 0 6 8 3 8 7、W O 0 2 / 0 6 8 3 8 8、W O 0 2 / 0 6 7 8 6 9、W O 0 3 / 0 0 7 9 4 9、W O 0 3 / 0 0 9 8 4 7、W O 0 4 / 0 2 4 7 2 0、W O 0 4 / 0 7 8 7 1 6、W O 0 4 / 0 7 8 7 1 7、W O 0 4 / 0 8 7 1 5 9、W O 0 4 / 0 8 9 3 0 7 及びW O 0 5 / 0 0 9 9 5 0 に開示された化合物の如きM c 4 r (メラノコルチン4レセプター) 作動薬、(2 2) シブトラミン (M e r i d i a (商品名) / R e d u c t i l (商品名)) 及びその塩、及び米国特許N o. 4, 7 4 6, 6 8 0、4, 8 0 6, 5 7 0、及び5, 4 3 6, 2 7 2、及び米国特許公開N o. 2 0 0 2 / 0 0 0 6 9 6 4、及びW O 0 1 / 2 7 0 6 8、及びW O 0 1 / 6 2 3 4 1 に開示された化合物の如きモノアミン再摂取阻害剤、(2 3) デキスフェンフルラミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン及び米国特許N o. 6, 3 6 5, 6 3 3、及びW O 0 1 / 2 7 0 6 0、及びW O 0 1 / 1 6 2 3 4 1 に開示された化合物の如きセロトニン再摂取阻害剤、(2 4) G L P - 1 (グルカゴン様ペプチド1) 作動薬、(2 5) トピラメート (T o p i m a x (商品名))、(2 6) フィトファーム化合物5 7 (C P 6 4 4, 6 7 3)、(2 7) A C C 2 (アセチルーC o A カルボキシラーゼ2) 阻害剤、(2 8) A D 9 6 7 7 / T A K 6 7 7 (大日本 / 武田)、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、ゼネカD 7 1 1 4、及びS R 5 9 1 1 9 A、及び米国特許出願N o. 5, 7 0 5, 5 1 5、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、

10

20

30

40

50

WO 01/74782、WO 02/32897に開示された化合物の如き β 3 (β アドレナ

リン受容体3)作動薬、(29) DGAT1 (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、(30) DGAT2 (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、(31) セルレニン及びC75の如きFAS (脂肪酸シンターゼ) 阻害剤、(32) テオフィリン、ペントキシフィリン、ザプリナスト、シリデナフィル、アムリノン、ミルリノオン、シロスタミド、ロリプラム、及びシロミラストの如きPDE (ホスホジエステラーゼ) 阻害剤、(33) KB-2611 (KarobioBMS社)、及びWO 02/15845及び日本特許出願番号JP2000256190に開示された化合物の如き甲状腺ホルモン β 作動薬、(34) 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-ナフタレニル)-1-プロペニル] 安息香酸 (TTNPB)、及びレチノイン酸、及びWO99/00123に開示された化合物の如きUCP-1 (脱共役タンパク質1)、2又は3活性物質、(35) del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9: 202-9 (2001)に開示されたオレオイル-エストロンの如きアシル-エストロゲン、(36) グルココルチコイド拮抗薬、(37) BVT3498、BVT2733、及びWO 01/90091、WO 01/90090、WO 01/90092、米国特許No. 6, 730, 690及び米国特許出願No. 2004/0133011に開示された化合物の如き11 β HSD-1 (11- β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1) 阻害剤、(38) SCD-1 (ステアロイル-CoA不飽和化酵素-1) 阻害剤、(39) イソロイシン チアゾリジド、バリニン ピロリジド、NVP-DPP728、LAF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、及び米国特許6, 699, 871、WO 03/004498、WO 03/004496、EP1258476、WO 02/083128、WO 02/062764、WO 03/000250、WO 03/002530、WO 03/002531、WO 03/002553、WO 03/002593、WO 03/000180、及びWO 03/000181に開示された化合物の如きジペプチジルペプチダーゼIV (DP-IV) 阻害剤、(40) テトラヒドロリプスタチン (Orlistat/Xenical (商品名))、トリトンWR1339、RHC80267、リプスタチン、テアサポニン、及びジエチルウムベリフェリルリン酸塩、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、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、及びRHC80267、及びWO 01/77094、及び米国特許No. 4, 598, 089、4, 452, 813、5, 512, 565、5, 391, 571、5, 602, 151、4, 405, 644、4, 189, 438、及び4, 242, 453に開示された化合物の如きリパーゼ阻害剤、(41) 脂肪酸輸送阻害剤、(42) ジカルボキシレート輸送阻害剤、(43) グルコース輸送阻害剤、(44) リン酸塩輸送阻害剤、(45) メラノタンI I又はWO99/64002及びWO 00/746799に記載されたそれらの化合物の如きメラノコルチン作動薬、(46) WO 01/21577及びWO 01/21169に開示された化合物の如きメラニン濃縮ホルモン拮抗薬、(47) ガラニン拮抗薬、(48) CCK作動薬、(49) コルチコトロピン-放出ホルモン作動薬、及び(50) ホスホジエステラーゼ-3B (PDE3B) 阻害剤、(51) 5HT-2作動薬、(52) ヒスタミン受容体3 (H3) 調整薬、(53) β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素-1 (β -HSD-1) 阻害剤、(54) フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、フェンテルミン、及びシブトラミンの如き抗肥満セロトニン様物質、(55) BIM-43073D、BIM-43004C (Olivak, D. A等, Dig. Dis. Sci. 44 (3): 643-48 (1999))、及び米国特許No. 5, 026, 685、5, 604, 203、5, 574, 010、5, 696, 093、5, 936, 092、6, 046, 162、6, 046, 167、6, 093, 692、6, 225, 445、5, 604, 203、4, 002, 531、4, 179, 337、5, 122, 614、5, 349, 052、5, 552, 520

10

20

30

40

50

、6, 127, 355、国際特許出願公開WO95/06058、WO98/32466、WO03/026591、WO03/057235、WO03/027637及びWO2004/066966（これらは参照することにより本明細書の一部となす）に開示された化合物の如きペプチドYY、PYY3-36、ペプチドYY類似体、誘導体及びフラグメント、(56) NPY3-36、N-アセチル-[Leu(28, 31)]-NPY24-36、TASP-V、及びシクロ-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPYの如きNPY2（神経ペプチドY2）作動薬、(57) Batterham et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 88:3989-3992 (2003)に開示されたパンクレアティックペプチド（PP）、及び1229U91のような他のY4作動薬の如きNPY4（神経ペプチドY4）作動薬、(58) エトリコキシブ、セレコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、ルミラコキシブ、BMS347070、ティラコキシブ、JTE522、ABT963、CS502及びGW406381並びにそれらの薬学的に許容されうる塩の如きシクロオキシゲナーゼ-2阻害剤、(59) アミノレックス、(60) アンフェクロラル、(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) クロフォレックス、(66) クロミノレックス、(67) クロルテルミン、(68) サイクレキセドリン、(69) デクストロアンフェタミン、(70) ジフェメトキシジン、(71) N-エチルアンフェンタミン、(72) フェンブトラザート、(73) フェニソレックス、(74) フェンプロボレックス、(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ンタミン、(78) レバンフェタミン、(79) レボファセトペラン、(80) メフェノレックス、(81) メタンフェプラモン、(82) メタンフェタミン、(83) ノルブソイドエフェドリン、(84) ペントレックス、(85) フェンジメトラジン、(86) フェンメトラジン、(87) ピシロレックス、(88) ゴニザミド、(89) 米国特許No. 5, 162, 339、5, 232, 929、5, 242, 930、5, 373, 003、5, 387, 595、5, 459, 270、5, 494, 926、5, 496, 833及び5, 637, 699；国際特許出願公開No. WO90/05525、90/05729、91/09844、91/18899、92/01688、92/06079、92/12151、92/15585、92/17449、92/20661、92/20676、92/21677、92/22569、93/00330、93/00331、93/01159、93/01165、93/01169、93/01170、93/06099、93/09116、93/10073、93/14084、93/14113、93/18023、93/19064、93/21155、93/21181、93/23380、93/24465、94/00440、94/01402、94/02461、94/02595、94/03429、94/03445、94/04494、94/04496、94/05625、94/07843、94/08997、94/10165、94/10167、94/10168、94/10170、94/11368、94/13639、94/13663、94/14767、94/15903、94/19320、94/19323、94/20500、94/26735、94/26740、94/29309、95/02595、95/04040、95/04042、95/06645、95/07886、95/07908、95/08549、95/11880、95/14017、95/15311、95/16679、95/17382、95/18124、95/18129、95/19344、95/20575、95/21819、95/22525、95/23798、95/26338、95/28418、95/30674、95/30687、95/33744、96/05181、96/05193、96/05203、96/06094、96/07649、96/10562、96/16939、96/18643、96/20197、96/21661、96/29304、96/29317、96/29326、96/29328、96/31214、96/32385、96/37489、97/01553、97/01554、97/03066、97/08144、97/14671、97/17362、97/18206、97/1

10

20

30

40

50

9084、97/19942、97/21702及び97/49710に開示された化合物の如きニューロキニン-1受容体拮抗薬（NK-1拮抗薬）、（90）Qnexa及び（91）ブプロピオン等のような抗肥満薬、及び

（e）（1）グルカゴン受容体作動薬、（2）BG700、及びWO04/041266、04/022551、03/099793に開示された化合物の如きSNORF55とも称されるGタンパク受容体作動薬-40（GPR-40）、（3）RUP3、HGP RBMY26、PFI007、SNORF25の如きGタンパク受容体作動薬-119（GPR119、RUP3、SNORF25とも称される）、（4）Gタンパク受容体作動薬131、（5）T131（アムジェン）、FK614（藤沢）、ネットグリタゾン及びメタグリダセンの如き選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体調節剤（SPPARM S、選択的PPARガンマ調節剤としても知られている）、（6）オキシントモジュリン（oxynptomodulin）、（7）AVE2268、KGT1251、T1095/RWJ394718の如きSGLT阻害剤（ナトリウム依存性グルコース輸送体阻害剤）。

10

【0272】

本剤は、また、運動療法、食事療法、放射線療法等の非薬剤療法と組み合わせることができる。

【0273】

本発明に係る化合物及び組み合わせ組成物は糖尿病の治療及び予防に有効である。ここで用いられる“糖尿病”の用語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ている）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ている）両者を含む。

20

【0274】

糖尿病は空腹時血漿グルコース値が126mg/dl以上であることを特徴とする。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。前糖尿病は110mg/dl以上126mg/dl以下の異常空腹時血漿グルコース（FPG）値か、耐糖能異常か、又はインスリン抵抗性であることを特徴とする。前糖尿病患者は、異常空腹時血漿グルコース値〔空腹時血漿グルコース（FPG）値が110mg/dl以上126mg/dl以下〕か、耐糖能異常（2時間血漿グルコース値が140mg/dl以上200mg/dl以下）か、又はインスリン抵抗性であり、糖尿病の進行のリスクが増加しつつある。

30

【0275】

本発明に係る化合物又は組成物はタイプ1及びタイプ2の糖尿病の両者の治療にとって有用である。本化合物又は本組成物は特に2型糖尿病の治療に対して有用である。本発明に係る化合物又は組成物は前糖尿病の治療及び／又は予防に特に有用である。本発明に係る化合物又は組成物はまた妊娠糖尿病の治療及び／又は予防に対して特に有用である。

【0276】

糖尿病の治療とは本発明に係る化合物又は組成物を糖尿病患者に投与することを示す。治療の一成果は上昇したグルコース濃度を低減させることにある。治療の別の成果は上昇したインスリン濃度を低減させることにある。治療の別の成果は上昇した血中トリグリセリド濃度を低減させることにある。治療の別の成果はインスリン感受性を増加させることにある。治療の別の成果は耐糖能異常にある患者の耐糖能を増加させることにある。治療の別の成果はインスリン抵抗性を低減させることにある。治療の別の成果は血漿インスリンレベルを低下させることにある。治療の別の成果は特にタイプ2の糖尿病において血糖コントロールを改善することにある。治療の更に別の成果は膵臓のインスリン感受性を増加させることにある。

40

【0277】

糖尿病の予防とは特に肥満症を伴う糖尿病において、本発明に係る化合物又は組み合わせ組成物を糖尿病の発病の予防又は治療のためにそれらが必要な患者に投与することを示す。糖尿病の予防が必要な患者とは前糖尿病患者である

50

ここで用いられている用語“高血圧”はその原因が知られていないか、又は心臓及び血管の両方に変化を来たすような、その原因が一つ以上から起こる本態性高血圧及びその原因が知られている二次性高血圧を含む。二次性高血圧の原因は肥満症を含むがそれに限られておらず、腎疾患、ホルモン失調及び経口避妊薬、副腎皮質ステロイド、サイクロスポリン等のある種の薬の服用による原因を包含する。用語“高血圧”は収縮期血圧及び拡張期血圧共に上昇した高血圧の場合、及び拡張期血圧は90 mmHg未満であるのに、収縮期血圧が140 mmHg以上である場合を包含する。治療の一成果は上昇した血圧を低減させることにある。

【0278】

異常脂質血症又は脂質代謝疾患は一つあるいはそれ以上の脂質（例えば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（例えば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（例えば脂質を血中に循環させる脂質及びアポリポタンパク質から形成される、例えばLDL、VLDL及びIDLの如き高分子複合体）の異常濃度で特徴付けられる種々の状態を包含する。異常脂質血症はアテローム性異常脂質血症を含む。高脂血症は脂質、LDL及びVLDLコレステロール及び／又はトリグリセリド異常な上昇を伴う。高脂血症を含む異常脂質血症の治療の一成果は増加したLDLコレステロール濃度を低減させることにある。治療の別の成果は低下したHDLコレステロール濃度を増加させることにある。治療の別の成果は超低密度リポタンパク質及び／又は低密度LDLを減少させることにある。

【0279】

症候群Xとしても知られている用語“メタボリックシンドローム”はThird Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adultsの中で定義されている(ATP-III)(E. S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, pp 356-359)。例えば、内蔵型肥満、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール、高血圧及び空腹時高血糖のうち、三つ又はそれ以上の症状を有する場合に、その人はメタボリックシンドロームを有すると定義されている。これらの基準はATP-IIIに定義されている。

【0280】

ここで用いられる用語“肥満”は体脂肪が過剰にある状態を言い、内蔵型肥満を含む。肥満の定義は体重を身長²で除して計算される身体質量指数(BMI)(kg/m²)に基づいている。肥満症とはBMIが30 kg/m²以上の健常者又はBMIが27 kg/m²以上の少なくとも一つの合併症を有する者の健康状態のことを言う。肥満症になる危険性のある者とはBMIが25 kg/m²以上30 kg/m²未満の健常者、又はBMIが25 kg/m²以上27 kg/m²未満の少なくとも一つの合併症を有する者のことを言う。

【0281】

アジア人においては、肥満に関連するリスクは、欧米人に比してより低いBMIから発生する。日本を含むアジア諸国においては、肥満症とは、減量を必要とする又は減量によって改善するであろう少なくとも一つの肥満に誘発されたか又は肥満に関連した合併疾患に罹患し、25 kg/m²以上のBMIを有する者の健康状態のことを言う。アジア諸国において、肥満症になる危険性のある者とは23 kg/m²以上、25 kg/m²未満のBMIを有する者のことを言う。

【0282】

ここで用いられているように、用語“肥満”は上記に定義したすべての肥満を包含する。

【0283】

肥満によって誘発するか又は肥満に関連した合併疾患は、これらに制限されることはな

いが、糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、脂質異常、高血圧、高尿酸血症、痛風、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、睡眠時無呼吸症候群、ピックウィック症候群、脂肪肝、脳梗塞、脳血栓症、一過性脳虚血発作、整形外科疾患、変形性関節症、腰痛症、月経異常及び不妊症を包含する。特に合併疾患として、高血圧、高脂血症、脂質異常、耐糖能異常、循環器系疾患、睡眠時無呼吸症候群、糖尿病及び他の肥満関連病状を包含する。

【0284】

肥満及び肥満関連疾患の治療は肥満患者の体重を低減又は維持するために本発明に係る化合物又は混合組成物を投与することを意味する。治療の一成果は肥満患者の体重が、本発明に係る化合物又は混合組成物の投与前の患者の体重に比較して減少し始めうることにある。他の治療の成果は内臓脂肪を含む体脂肪が減少し始めうることにある。他の治療の成果は体重の増加を防止することにある。他の治療の成果は食餌療法、運動又は薬物療法の結果減量した体重を維持しうることにある。他の治療の成果は肥満関連疾患の発症及び／又は重症度を低減させうることにある。治療の成果は食物摂取量及び／又はカロリー摂取量の低減にある。すなわち、食物摂取の総量の減少又は炭水化物若しくは脂肪の如き特定の食物成分の摂取量の減少及び／又は栄養素の吸収阻害及び／又は代謝率の低下阻害にある。また治療の成果は代謝率の変化にある。当該治療は、代謝率減少の阻止よりもむしろ、又はそれに加えて代謝率の増大の如き代謝率の変化、及び／又は通常、減量から来る代謝抵抗の最小化をもたらしうる。

【0285】

肥満及び肥満関連疾患の予防は肥満に進行する危険性のある者の体重を低減又は維持するために本発明に係る化合物又は混合組成物を投与することを意味する。予防の一成果は肥満に進行する危険性のある者の体重が、本発明に係る化合物又は混合組成物の投与前の患者の体重に比較して減少し始めうることにある。他の予防の成果は食餌療法、運動又は薬物療法の結果減量した体重を維持しうることにある。他の予防の成果は、肥満になる危険性のある者が肥満を呈する前に治療が開始されれば肥満の発症が予防されうることにある。他の予防の成果は、肥満になる危険性のある者が肥満を呈する前に治療が開始されれば肥満症関連疾患の発症及び／又は重症度を低減させうることにある。更に、肥満者に治療が行われれば、それによって肥満関連疾患の発症、進行が予防され又は重症度が低減することにある。そのような肥満関連疾患として、動脈硬化症、2型糖尿病、多嚢胞性卵巣症候群、循環器系疾患、変形性関節症、皮膚疾患、高血圧、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が挙げられるが、これらに制限されない。

【発明を実施するための形態】

【0286】

実施例・参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0287】

実施例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilica gel 60 F₂₅₄ (Merck)を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTM C-300又はC-200 (和光純薬)、FLASH+カートリッジ (Biotage) 又はChromatorex (FUJISILYSIA CHEMICAL)を用いた。高速分取液体クロマトグラフィーにはODS (C18) 充填剤を用いた。MSスペクトルは、エレクトロスプレーイオン化法 (ESI) で、Micromass ZQ2000 (Waters)を用いて測定した。NMRスペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部基準としてジメチルスルホキシドを用い、重クロロホルム溶液で測定する場合には内部標準としてテトラメチルシランを用いた。JNM-AL400 (日本電子 (JEOL))、Mercury400 (400MHz; Varian)、又はInova400 (400MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全δ値をppmで示した。

【0288】

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s : シングレット
 d : ダブルレット
 d d : ダブル ダブルレット
 t : トリプレット
 d t : ダブル トリプレット
 q : クアルテット
 m : マルチプレット
 b r : ブロード
 b r m : ブロードマルチプレット
 J : カップリング定数
 H z : ヘルツ
 DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
 CDCl₃ : 重クロロホルム

10

なお、実施例中の各略号は以下の意味を有する。

a q : 水性
 HOBT : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物
 NMP : N-メチルピロリドン
 WSC : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド
 DMF : ジメチルホルムアミド
 Et : エチル
 Et₂O : ジエチルエーテル
 Et₃N : トリエチルアミン
 EtOAc : 酢酸エチル
 EDCI : 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
 TEA : トリエチルアミン
 g : グラム
 HCl : 塩酸
 Hex : ヘキサン
 kg : キログラム
 l 又は L : リットル
 ml 又は mL : ミリリットル
 mg : ミリグラム
 MeOH : メタノール
 N : 規定
 NMO : N-メチルモルホリン N-オキシド
 TPAP : 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム
 THF : テトラヒドロフラン
 TFA : トリフルオロ酢酸
 Tf₂O : 無水トリフルオロ酢酸
 CHCl₃ : クロロホルム
 µL : マイクロリットル
 r. t. : 室温
 sat : 飽和
 Me : メチル
 EtOH : エタノール
 BuOH : ブタノール
 EtI : ヨウ化エチル
 MeI : ヨウ化メチル

20

30

40

50

Ts : トシラート

AcOK : 酢酸カリウム

AcOEt : 酢酸エチル

h : 時間

min : 分

dil : 希釈

DMAp : 4-ジメチルアミノピリジン

Boc : tert-ブトキシ

TBSCl : tert-ブチルジメチルシリルクロリド

ODS : オクタデシルシリカ

mol : モル

DPPF又はdppf : 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

【実施例】

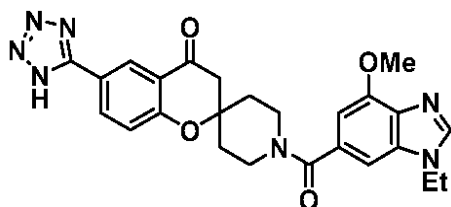
【0289】

実施例 1

1-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

【0290】

【化9】



【0291】

3-エチル-7-メトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル(182mg、0.523mmol)のTFA塩を、THF(3mL)及びMeOH(3mL)に溶解し、そこに5Nの水酸化ナトリウム水溶液(0.52mL、2.62mmol)を添加して、室温で2時間、及び60℃で1時間攪拌した。これを室温まで冷却し、次いでそこに5Nの塩酸(0.55mL、2.75mL)を添加し、その溶媒を減圧下でエバポレートし、これをメタノールを用いて2回、及びトルエンを用いて1回、共沸させて、白色の固体を得た。この物質をDMF(4mL)及び水(1mL)に溶解し、6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩(202mg、0.628mmol)、トリエチルアミン(0.21mL、1.57mmol)、HOBt(106mg、0.785mmol)及びEDCI HCl(151mg、0.785mmol)をそこに添加した。その反応混合物を90℃で2時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、そこに水を添加した。沈殿した固体を濾過によって収集して、減圧下で乾燥して目的化合物を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ: 8.42(1H, d, J=2.2Hz)、8.24(1H, d, J=8.8, 2.2Hz)、8.21(1H, s)、7.33(1H, d, J=8.8Hz)、7.26(1H, s)、6.73(1H, s)、4.50-3.25(4H, m)、4.26(2H, q, J=7.2Hz)、3.95(3H, s)、2.98(2H, s)、2.15-1.75(4H, m)、1.38(3H, t, J=7.2Hz); MS [M+H]⁺=488。

実施例 2

1'-[(3-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

10

20

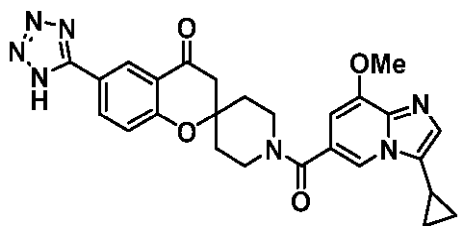
30

40

50

【0292】

【化10】



【0293】

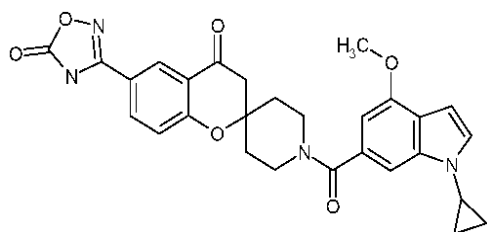
メチル＝3-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキシレート (30 mg、0.122 mmol) を、THF (1.5 mL) 及び MeOH (1.5 mL) に溶解して、5 N の水酸化ナトリウム水溶液 (0.12 mL、0.609 mmol) を添加し、次いで 60℃ で 2 時間攪拌した。これを室温まで冷却し、5 N の塩酸 (0.12 mL、0.609 mmol) を添加し、減圧下で濃縮し、次いでトルエンとともに共沸させた。その残渣を DMF (2 mL) 及び水 (0.5 mL) に溶解して、そこに 6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩 (47 mg、0.146 mmol)、トリエチルアミン (0.026 mL、0.183 mmol)、HOBT (25 mg、0.183 mmol) 及び EDCI HCl (35 mg、0.183 mmol) を添加した。その反応混合物を 90℃ で 2 時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、そこに水を添加した。沈殿した固体を濾過によって収集し、減圧下で乾燥して目的化合物を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, s)、8.24 (1H, d, J=8.5 Hz)、8.19 (1H, s)、7.33 (1H, d, J=8.5 Hz)、7.30 (1H, s)、6.68 (1H, s)、4.50-3.20 (5H, m)、3.95 (3H, s)、2.98 (2H, s)、2.10-1.80 (4H, m)、1.03-0.96 (2H, m)、0.69-0.64 (2H, m); MS [M+H]⁺ = 500。

実施例 3

1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

【0294】

【化11】



【0295】

Et₃N (58 μL)、HOBT (32 mg) 及び WSC (40 mg) を、DMF (4 mL) 中の 1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸 (40 mg) 及び 6-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩 (70 mg) の溶液に添加して、室温で一晩攪拌した。この反応混合物に水を添加して、形成された固体を濾過によって収集した。この固体を水及びエーテルを用いて徹底的に洗浄した。これを減圧下で乾燥して表題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.91 (1H, br s)、8.20 (1H, d, J=4.0 Hz)、8.00 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz)、7.36-7.26 (2H, m)、7.22 (1H, s)、6.57 (1H, s)、6.39 (1H, d, J=4.0 Hz)、4.20-

4.00 (1H, m)、3.87 (3H, s)、3.46–3.40 (1H, m)、3.40–3.20 (3H, m)、2.89 (2H, s)、2.06–1.77 (4H, m)、1.07–1.03 (2H, m)、0.94–0.90 (2H, m) ; MS [M+H]⁺ = 515。

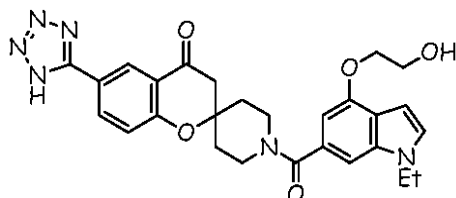
実施例 4

1'-{ [1-エチル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-イル] カルボニル }-6-(1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

【0296】

【化12】

10



【0297】

EDCI・HCl (212mg)、HOBT・H₂O (169mg) 及び 6-(1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩 (170mg / 0.53mmol) をこの順序で、DMF (1.0mL)、ピリジン (1.0mL) 及び H₂O (0.5mL) 中の 1-エチル-4-(2-ヒドロキシエチル) インドール-6-カルボン酸 (110mg / 0.442mmol) の溶液に室温で添加した。その反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。CHCl₃ (5mL) をこの残渣に添加し、10分間攪拌して、その不溶性物質を濾過によって除去した。その濾液を濃縮し、次いで DMSO に溶解して、逆相 HPLC によって精製して目的化合物を得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, d, J=2.2Hz)、8.30 (1H, s)、8.24 (1H, dd, J=8.7, 2.3Hz)、7.35–7.31 (2H, m)、7.16 (1H, s)、6.52 (1H, s)、6.42 (1H, d, J=2.4Hz)、4.20–4.12 (4H, m)、3.68 (2H, t, J=5.5Hz)、3.44–3.27 (3H, m)、2.99 (2H, s)、1.97 (2H, br s)、1.85–1.77 (2H, m)、1.38 (3H, t, J=7.0Hz)、1.08 (2H, m) ; MS [M+H]⁺ = 517。

20

30

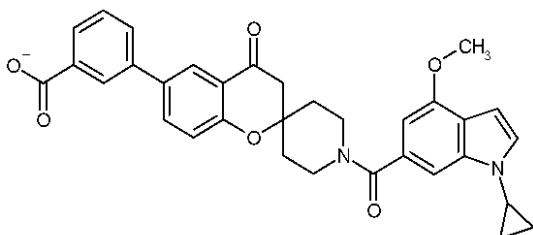
実施例 5

ナトリウム 3-{ 1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル) 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 } ベンゾエート

【0298】

【化13】

40



Na⁺

【0299】

N, N'-カルボニルジイミダゾール (130mg) 及びトリエチルアミン (0.44

50

6 mL) を、DMF (4 mL) 中の 1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸 (185 mg) の溶液に添加して、70℃で7時間攪拌した。その反応混合物に 3-(4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)安息香酸塩酸塩 (374 mg) を添加し、これをさらにその温度で16時間攪拌した。1 Nの塩酸及び水をこの反応混合物に添加し、形成された固体を濾過によって収集した。得られた固体をメタノールから再結晶して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) によって精製して、3-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)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}安息香酸を得た。これを水 (5 mL) に懸濁し、そこに1 Nの水酸化ナトリウム水溶液 (0.762 mL) を添加して、室温で30分間攪拌した。その溶液をODS逆相カラムクロマトグラフィー (水/メタノール) によって精製して目的化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.11-8.09 (1H, m)、7.96-7.93 (1H, m)、7.90 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz)、7.83-7.79 (1H, m)、7.56-7.50 (1H, m)、7.32 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz)、7.29 (1H, d, J=3.2 Hz)、7.23 (1H, s)、7.20 (1H, d, J=8.5 Hz)、6.59 (1H, s)、6.41-6.39 (1H, m)、4.45-4.11 (1H, br m)、3.86 (3H, s)、3.86-3.55 (1H, br m)、3.52-3.22 (3H, m)、2.93 (2H, s)、2.17-1.64 (4H, br m)、1.11-1.00 (2H, m)、0.96-0.88 (2H, m); MS [M+Na]⁺ = 573。

10

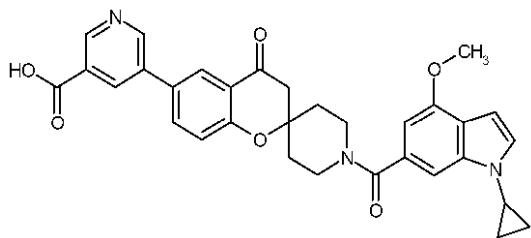
20

実施例 6

5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)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}ニコチン酸

【0300】

【化14】



30

【0301】

N, N'-カルボニルジイミダゾール (130 mg) 及びトリエチルアミン (0.446 mL) を、DMF (4 mL) 中の 1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸 (185 mg) の溶液に添加し、70℃で20時間攪拌した。その反応混合物に 5-(4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)ニコチン酸塩酸塩 (370 mg) を添加し、これをその温度でさらに6時間攪拌した。この反応混合物に1 Nの塩酸及び水を添加して、形成された固体を濾過によって収集した。その固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) によって精製して、目的化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.04-9.00 (2H, m)、8.40 (1H, s)、8.06-8.00 (2H, m)、7.30-7.22 (3H, m)、6.58 (1H, s)、6.40 (1H, d, J=3.2 Hz)、4.47-4.01 (1H, m)、3.88 (3H, s)、3.79-3.09 (4H, m)、2.96 (2H, s)、2.15-1.71 (4H, m)、1.09-1.01 (2H, m)、0.96-0.89 (2H, m); MS [M+H]⁺ = 552。

40

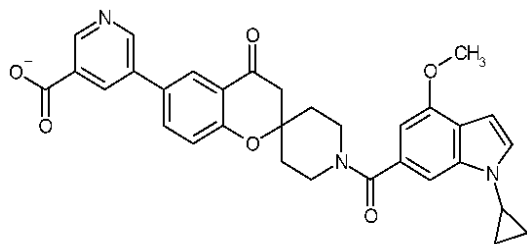
実施例 7

50

5- {1'- [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル) 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} ニコチン酸ナトリウム塩

【0302】

【化15】



Na⁺

【0303】

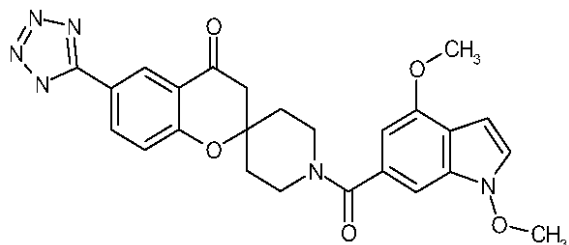
5- {1'- [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル) カルボニル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル} ニコチン酸 (434 mg) を水 (5 mL) の中に懸濁し、そこに1 Nの水酸化ナトリウム水溶液 (0.865 mL) を添加して、室温で1時間攪拌した。その溶液をODS逆相カラムクロマトグラフィー (水/メタノール、勾配) によって精製して目的化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.90 (1H, d, J=1.7 Hz)、8.74 (1H, d, J=2.4 Hz)、8.29-8.27 (1H, m)、7.99-7.94 (2H, m)、7.29 (1H, d, J=3.2 Hz)、7.25-7.22 (2H, m)、6.59 (1H, s)、6.40 (1H, d, J=3.2 Hz)、4.49-4.04 (1H, br m)、3.87 (3H, s)、3.82-3.58 (1H, br m)、3.51-3.28 (3H, m)、2.95 (2H, s)、2.13-1.90 (2H, br m)、1.88-1.75 (2H, br m)、1.09-1.02 (2H, m)、0.95-0.90 (2H, m); MS [M+Na]⁺ = 574。

実施例8

1'- { [1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-イル] カルボニル} -6- (1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン

【0304】

【化16】



【0305】

トリエチルアミン (310 μl) 及び水 (1.5 mL) を、DMF (6 mL) 中の1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸 (300 mg)、6- (1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン塩酸塩 (478 mg)、WSC (311 mg) 及びHOBt (249 mg) の溶液に添加して、90 °Cで30分間攪拌した。そこに室温で水を添加して、白色沈殿物を得た。これを減圧下で乾燥して、メタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒で洗浄して、再度減圧下で乾燥させて、上記化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.41 (1H, d, J=2.2 Hz)、8.23 (1H, dd, J=8.5,

10

20

30

40

50

2. 2 Hz)、7. 63 (1H, d, J=3. 4 Hz)、7. 33 (1H, d, J=8. 5 Hz)、7. 11 (1H, s)、6. 58 (1H, s)、6. 37 (1H, d, J=3. 4 Hz)、4. 34-4. 18 (1H, br m)、4. 05 (3H, s)、3. 89 (3H, s)、3. 73-3. 14 (3H, br m)、2. 98 (2H, s)、2. 15-1. 76 (4H, br m); MS [M+H]⁺=489。

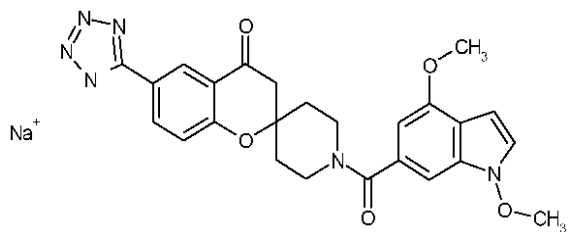
実施例 9

1'-{[1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン・ナトリウム塩

【0306】

10

【化17】



【0307】

1Nの水酸化ナトリウム水溶液(495 μl)を、実施例8で得た遊離の化合物(220 mg)の水溶液(8 mL)に添加して、室温で30分間攪拌した。次に、Sep-Pak(登録商標)カートリッジ(Waters)を用い、これを精製して、表題化合物のナトリウム塩を無色の非結晶物質として得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8. 30 (1H, d, J=2. 2 Hz)、8. 15 (1H, dd, J=8. 7, 2. 1 Hz)、7. 62 (1H, d, J=3. 4 Hz)、7. 12-7. 08 (2H, m)、6. 58 (1H, s)、6. 37 (1H, dd, J=3. 4, 0. 7 Hz)、4. 30-4. 18 (1H, br m)、4. 05 (3H, s)、3. 89 (3H, s)、3. 69-3. 25 (3H, br m)、2. 90 (2H, s)、2. 10-1. 71 (4H, br m); MS [M+H]⁺=489。

20

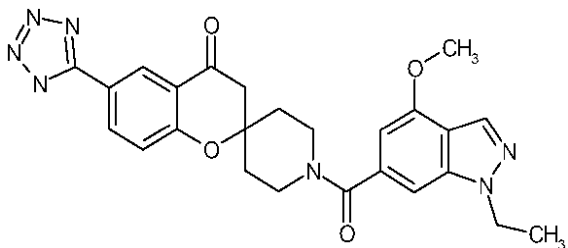
実施例 10

30

1'-[(1-エチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

【0308】

【化18】



40

【0309】

表題化合物は、無色の固体として、実施例2と同じ方法で、ただし1-エチル-4-メトキシ-1H-インダゾール-6-カルボン酸を、1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8. 42 (1H, d, J=2. 2 Hz)、8. 24 (1H, dd, J=8. 7, 2. 3 Hz)、8. 04 (1H, d, J=1. 0 Hz)、7. 33 (1H, d, J=8. 8 Hz)、7. 29 (1H, s)、6. 55 (1H, s)、4. 41 (2H, q, J=7. 2 Hz)、4. 36-4. 23 (1H, br m)、3. 93 (3H, s)、3. 59

50

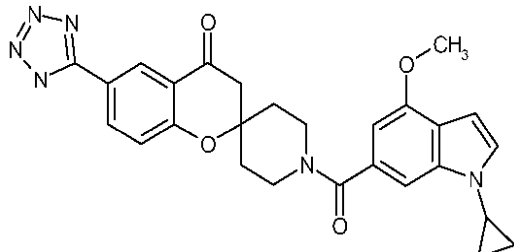
− 3. 19 (3H, br m)、2. 99 (2H, s)、2. 13−1. 78 (4H, br m)、1. 36 (3H, t, J=7. 2Hz) ; MS [M+H]⁺ = 488。

実施例 11

1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

【0310】

【化19】



10

【0311】

表題化合物は、無色の固体として実施例8と同じ方法で、ただし1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8. 42 (1H, d, J=2. 2Hz)、8. 24 (1H, dd, J=8. 8, 2. 2Hz)、7. 34 (1H, d, J=8. 8Hz)、7. 29 (1H, d, J=3. 2Hz)、7. 23 (1H, s)、6. 58 (1H, s)、6. 40 (1H, d, J=3. 2Hz)、4. 47−4. 10 (1H, br m)、3. 87 (3H, s)、3. 79−3. 21 (4H, br m)、2. 99 (2H, s)、2. 14−1. 73 (4H, br m)、1. 08−0. 90 (4H, br m) ; MS [M+H]⁺ = 499。

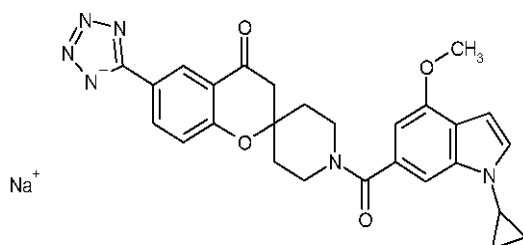
20

実施例 12

1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン・ナトリウム塩

【0312】

【化20】



30

【0313】

実施例9と同じ方法で、目的化合物は、実施例11の化合物(330mg)から無色の非結晶性物質として得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8. 30 (1H, d, J=2. 0Hz)、8. 15 (1H, dd, J=8. 5, 2. 2Hz)、7. 28 (1H, d, J=3. 2Hz)、7. 24−7. 21 (1H, br m)、7. 10 (1H, d, J=8. 5Hz)、6. 59 (1H, s)、6. 39 (1H, d, J=3. 2Hz)、4. 37−4. 19 (1H, br m)、3. 87 (3H, s)、3. 75−3. 25 (4H, br m)、2. 90 (2H, s)、2. 10−1. 74 (4H, br m)、1. 08−0. 90 (4H, br m) ; MS [M+H]⁺ = 499。

40

実施例 13

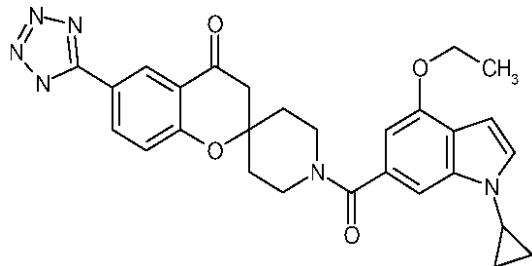
1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]

50

ン] - 4 - オン

【0314】

【化21】



10

【0315】

表題化合物は、無色の固体として、実施例8と同じ方法で、ただし1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1,4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, s)、8.23 (1H, d, J=8.8Hz)、7.34 (1H, d, J=8.8Hz)、7.29-7.27 (1H, m)、7.21 (1H, s)、6.56 (1H, s)、6.38 (1H, s)、4.33-4.14 (1H, br m)、4.15 (2H, q, J=7.2Hz)、3.89-3.17 (4H, br m)、2.99 (2H, s)、2.12-1.78 (4H, br m)、1.38 (3H, t, J=7.2Hz)、1.09-0.88 (4H, br m); MS [M+H]⁺ = 513。

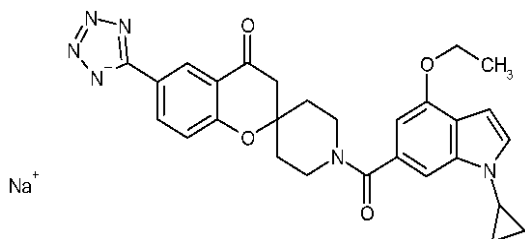
20

実施例14

1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン・ナトリウム塩

【0316】

【化22】



30

【0317】

実施例9と同じ方法で、目的化合物は、実施例13の化合物(316mg)から無色の非結晶物質として得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.30 (1H, d, J=2.0Hz)、8.15 (1H, dd, J=8.5, 2.0Hz)、7.27 (1H, d, J=3.2Hz)、7.21 (1H, dd, J=0.7, 0.7Hz)、7.10 (1H, d, J=8.5Hz)、6.57 (1H, d, J=0.7Hz)、6.38 (1H, dd, J=3.2, 0.7Hz)、4.36-4.28 (1H, br m)、4.15 (2H, q, J=7.0Hz)、3.79-3.27 (4H, br m)、2.90 (2H, s)、2.13-1.71 (4H, br m)、1.38 (3H, t, J=7.0Hz)、1.10-0.90 (4H, br m); MS [M+H]⁺ = 513。

40

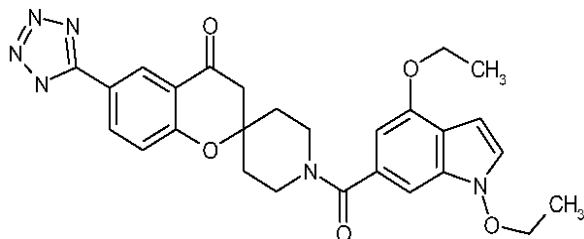
実施例15

1'-[(1,4-ジエトキシ-1H-インダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

50

【0318】

【化23】



【0319】

10

目的化合物は、無色の固体として実施例8と同じ方法で、ただし1,4-ジエトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1,4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, d, J=2.4 Hz)、8.23 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz)、7.59 (1H, d, J=3.4 Hz)、7.33 (1H, d, J=8.7 Hz)、7.07 (1H, dd, J=0.8, 0.8 Hz)、6.55 (1H, d, J=0.8 Hz)、6.35 (1H, dd, J=3.4, 0.8 Hz)、4.37-4.03 (1H, br m)、4.28 (2H, q, J=7.0 Hz)、4.16 (2H, q, J=7.0 Hz)、3.75-3.21 (3H, br m)、2.98 (2H, s)、2.12-1.75 (4H, br m)、1.39 (3H, t, J=7.0 Hz)、1.29 (3H, t, J=7.0 Hz); MS [M+H]⁺ = 517。

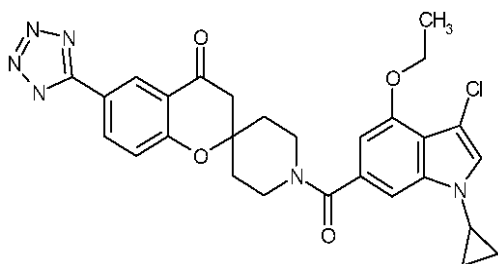
20

実施例16

1'-[(3-クロロ-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

【0320】

【化24】



30

【0321】

目的化合物は、無色の固体として実施例8と同じ方法で、ただし3-クロロ-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1,4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, d, J=2.4 Hz)、8.24 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz)、7.43 (1H, s)、7.33 (1H, d, J=8.7 Hz)、7.21 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.59 (1H, s)、4.35-4.17 (1H, br m)、4.12 (2H, q, J=7.0 Hz)、3.74-3.19 (4H, br m)、2.99 (2H, s)、2.16-1.72 (4H, br m)、1.37 (3H, t, J=7.0 Hz)、1.08-0.91 (4H, br m); MS [M+H]⁺ = 547。

40

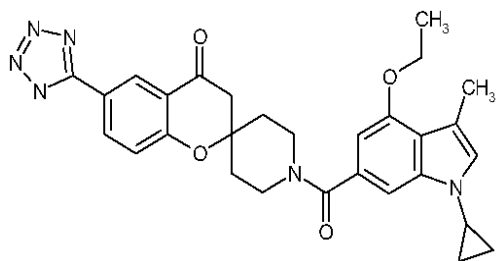
実施例17

1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

【0322】

50

【化 2 5】



【0 3 2 3】

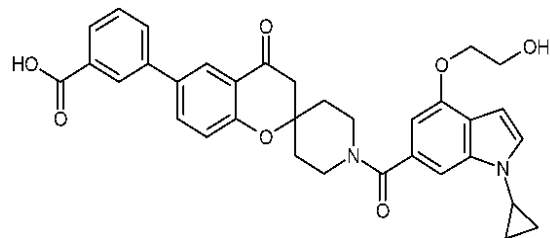
目的化合物は、無色の固体として実施例 8 と同じ方法で、ただし 1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を、1,4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.41 (1H, d, J=2.4 Hz)、8.23 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz)、7.32 (1H, d, J=8.8 Hz)、7.12 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.99 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.48 (1H, s)、4.30-4.14 (1H, br m)、4.08 (2H, q, J=6.9 Hz)、3.79-3.13 (4H, br m)、2.98 (2H, s)、2.33 (3H, d, J=1.0 Hz)、2.08-1.74 (4H, br m)、1.37 (3H, t, J=6.8 Hz)、1.03-0.98 (2H, m)、0.89-0.84 (2H, m); MS [M+H]⁺ = 527。

実施例 18

3-(1'-{[1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-4-オキソススピロ[クロマン-2,4'-ペペリジン]-6-イル)安息香酸

【0 3 2 4】

【化 2 6】



【0 3 2 5】

トリエチルアミン (164 μl) を、DMF (4 mL) 中の 1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸 (166 mg)、3-(4-オキソススピロ[クロマン-2,4'-ペペリジン]-6-イル)安息香酸メチルエステル塩酸塩 (124 mg)、EDCI·HCl (124 mg) 及び HOBt (99 mg) の溶液に添加して、60℃で1時間攪拌した。次に、この混合物を酢酸エチルを用いて室温で希釈し、1Nの塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水、水及び飽和食塩水をその順序で用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して濃縮した後、その混合物をシリカゲルカラム (Biotage) を通じて精製して、目的化合物のエステルを得た。5Nの水酸化ナトリウム水溶液 (240 μl) をエステル誘導体 (380 mg) のメタノール溶液 (10 mL) に添加して、60℃で4時間攪拌した。次に、そこに5N塩酸水溶液 (250 μl) を室温で添加して、クロロホルム及びメタノールの混合溶媒で抽出して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過して濃縮した後、その残渣を、酢酸エチル及びヘキサンの混合溶媒を用いて結晶化し、上記化合物を無色の結晶として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.13 (1H, s)、7.98-7.95 (2H, m)、7.93-7.87 (2H, br m)、7.57 (1H, dd, J=8.2, 8.2 Hz)、7.29 (1H, d, J=3.2 Hz)、7.25-7.21 (2H, m)

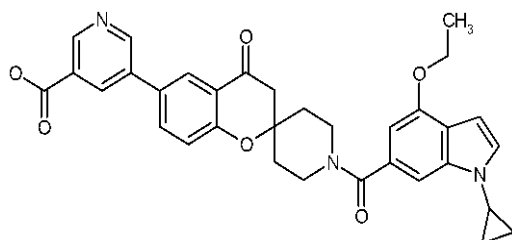
、6.58 (1H, s)、6.42 (1H, d, $J=3.2$ Hz)、4.90–4.82 (1H, br m)、4.33–4.17 (1H, br m)、4.11 (2H, t, $J=5.1$ Hz)、3.79–3.74 (2H, br m)、3.51–3.24 (4H, br m)、2.95 (2H, s)、2.10–1.74 (4H, br m)、1.08–1.02 (2H, m)、0.95–0.90 (2H, m) ; MS $[M+H]^+ = 581$ 。

実施例 19

5- {1'- [(1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル) 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} ニコチン酸ナトリウム塩

【0326】

【化27】



Na⁺

【0327】

目的化合物は、実施例 18 及び実施例 9 の方法に従い無色の非結晶性物質として、ただし 1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて、5-(4-オキソ-スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル)ニコチン酸メチルエステル塩酸塩を、3-(4-オキソ-スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル)安息香酸メチルエステル塩酸塩の代わりに用いて得た。¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.90 (1H, d, $J=1.7$ Hz)、8.74 (1H, d, $J=2.4$ Hz)、8.28 (1H, dd, $J=2.4, 1.7$ Hz)、7.99–7.95 (2H, m)、7.28 (1H, d, $J=3.2$ Hz)、7.25–7.20 (2H, m)、6.57 (1H, s)、6.39 (1H, d, $J=3.2$ Hz)、4.35–4.20 (1H, br m)、4.15 (2H, q, $J=7.0$ Hz)、3.75–3.26 (4H, br m)、2.95 (2H, s)、2.11–1.74 (4H, br m)、1.38 (3H, t, $J=7.0$ Hz)、1.08–1.02 (2H, m)、0.95–0.89 (2H, m) ; MS $[M+H]^+ = 566$ 。

実施例 20

2- {1'- [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル) 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} イソニコチン酸ナトリウム塩

【0328】

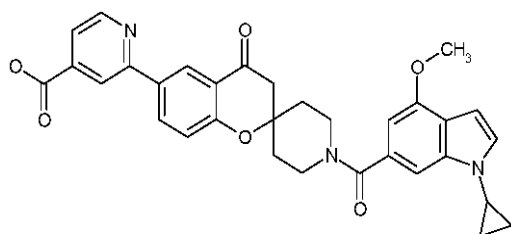
10

20

30

40

【化 28】

Na⁺

10

【0329】

目的化合物は無色の非結晶性物質として実施例18及び実施例9の方法に従って、ただし1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて、2-(4-オキソススピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)イソニコチン酸メチルエステル塩酸塩を、3-(4-オキソススピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)安息香酸メチルエステル塩酸塩の代わりに用いて得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.54(1H, d, J=4.9Hz)、8.41(1H, d, J=2.2Hz)、8.30(1H, dd, J=8.5, 2.2Hz)、8.15(1H, s)、7.59(1H, dd, J=4.9, 1.0Hz)、7.29(1H, d, J=3.4Hz)、7.23(1H, s)、7.21(1H, d, J=8.5Hz)、6.59(1H, s)、6.40(1H, d, J=3.4Hz)、4.34-4.16(1H, br m)、3.87(3H, s)、3.74-3.27(3H, br m)、3.51-3.41(1H, m)、2.95(2H, s)、2.14-1.75(4H, br m)、1.08-1.03(2H, m)、0.95-0.90(2H, m); MS [M+H]⁺ = 552。

20

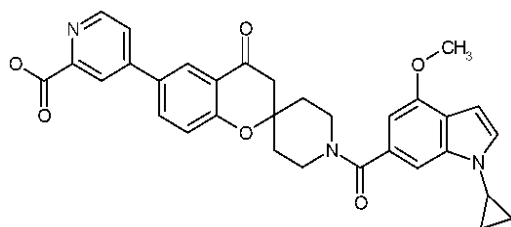
実施例21

4-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソススピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩

30

【0330】

【化 29】

Na⁺

40

【0331】

目的化合物は、無色の非結晶性物質として実施例18及び実施例9の方法に従って、ただし1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて、4-(4-オキソススピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩を、3-(4-オキソススピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)安息香酸メチルエステル塩酸塩の代わりに

50

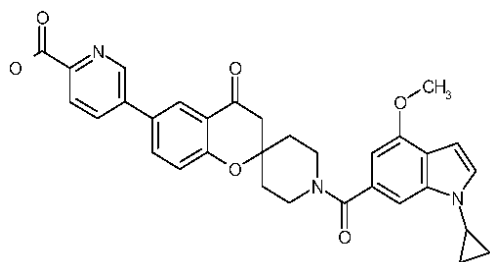
に用いて得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.47 (1H, d, $J=5.4\text{ Hz}$)、8.14 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)、8.07 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$)、8.04 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$)、7.59 (1H, dd, $J=5.4, 1.2\text{ Hz}$)、7.29–7.23 (3H, m)、6.58 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$)、6.40 (1H, dd, $J=3.4, 1.2\text{ Hz}$)、4.41–4.17 (1H, br m)、3.87 (3H, s)、3.77–3.59 (1H, br m)、3.49–3.28 (3H, br m)、2.96 (2H, s)、2.13–1.74 (4H, br m)、1.08–1.02 (2H, m)、0.95–0.90 (2H, m); MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552$ 。

実施例 22

5- {1'- [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル) カルボニル] -4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ペペリジン] -6-イル} ピリジン-2-カルボン酸ナトリウム塩

【0332】

【化30】



Na^+

【0333】

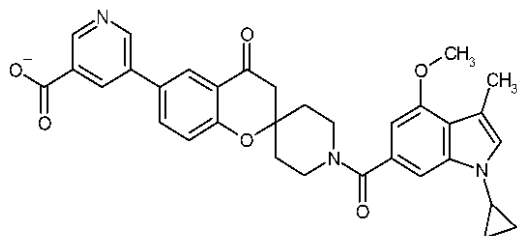
目的化合物は、無色の非結晶性物質として、実施例18及び実施例9の方法に従って、ただし1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて、5-(4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ペペリジン] -6-イル) ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩を、3-(4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ペペリジン] -6-イル) 安息香酸メチルエステル塩酸塩の代わりに用いて得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.69 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$)、8.02–7.94 (4H, m)、7.29 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$)、7.26–7.22 (2H, m)、6.58 (1H, s)、6.40 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$)、4.38–4.14 (1H, br m)、3.87 (3H, s)、3.79–3.61 (1H, br m)、3.50–3.31 (3H, br m)、2.95 (2H, s)、2.13–1.75 (4H, br m)、1.09–1.02 (2H, br m)、0.95–0.89 (2H, br m); MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 552$ 。

実施例 23

5- {1'- [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル) カルボニル] -4-オキソースピロ [クロマン-2, 4'-ペペリジン] -6-イル} ニコチン酸ナトリウム塩

【0334】

【化 3 1】

Na⁺

10

【0335】

5-(4-オキソススピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)ニコチン酸メチルエステル二塩酸塩(2.98g)、1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸(1.717g)、EDCI(1.61g)、HOBT(1.286g)及びDMF(40mL)の混合物に、TEA(2.83g)を添加し、その混合物を一晩攪拌した。その混合物をEtOAc及びH₂Oで希釈して、分配させた。その有機層をH₂O、飽和NaHCO₃水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。その残渣をSiO₂カラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc勾配)によって精製して、EtOAc/n-ヘキサンから結晶化して、真空中で乾燥して表題化合物のメチルエステルを無色の固体として得た。エステルを3.0gを30mLのTHF及び30mLのMeOHに懸濁し、次いでそこに、1.5mLの5NのNaOH水溶液を添加した。その混合物を一晩攪拌し、次いで濃縮した。その残渣を30mLのMeOH及び22mLのH₂Oで希釈して、そこに7.76mLの1NのHCl水溶液を添加した。その沈殿物を濾過によって収集して、H₂Oで洗浄し、真空中で乾燥した。その固体をEtOAc-nヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥した。その物質を水に懸濁し、次いでそこに7.76mLの1NのNaOH水溶液を添加した。その混合物をODSカラムクロマトグラフィー(MeOH-H₂O勾配)によって精製して表題化合物を無色の非結晶性物質として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.91(1H, d, J=2.0Hz)、8.75(1H, d, J=2.4Hz)、8.29(1H, dd, J=2.4, 2.0Hz)、7.99-7.96(2H, m)、7.23(1H, d, J=8.8Hz)、7.14(1H, d, J=1.0Hz)、7.00(1H, d, J=1.0Hz)、6.51(1H, s)、4.38-4.17(1H, br m)、3.84(3H, s)、3.77-3.62(1H, br m)、3.45-3.29(3H, br m)、2.95(2H, s)、2.32(3H, s)、2.11-1.72(4H, br m)、1.03-0.98(2H, m)、0.89-0.85(2H, m); MS [M+Na]⁺=588。

20

30

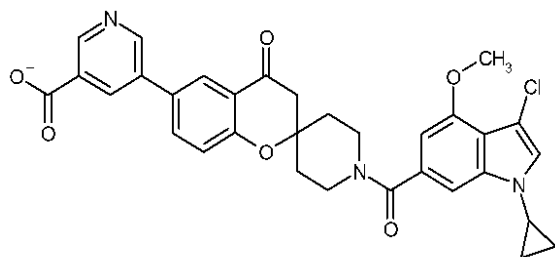
実施例24

5-{1'-[(3-クロロ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソススピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチン酸ナトリウム塩

40

【0336】

【化 3 2】

Na⁺

10

【0 3 3 7】

実施例 18 及び実施例 9 の方法に従って、目的化合物は、無色の非結晶性物質として、ただし 3-クロロ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて、5-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)ニコチン酸メチルエステル塩酸塩を、3-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)安息香酸メチルエステル塩酸塩の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.90 (1H, d, J=2.0 Hz)、8.74 (1H, d, J=2.4 Hz)、8.28 (1H, dd, J=2.4, 2.0 Hz)、7.99-7.96 (2H, m)、7.44 (1H, s)、7.25-7.22 (2H, m)、6.62 (1H, s)、4.36-4.16 (1H, br m)、3.71-3.54 (1H, br m)、3.52-3.29 (3H, br m)、3.86 (3H, s)、2.95 (2H, s)、2.15-1.74 (4H, br m)、1.07-0.92 (4H, br m); MS [M+Na]⁺=608。

20

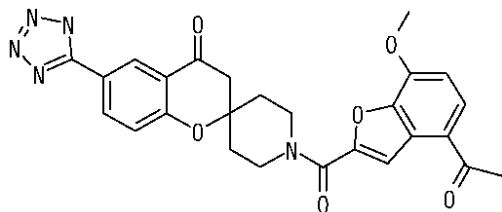
実施例 25

1'-[(4-アセチル-7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

30

【0 3 3 8】

【化 3 3】



【0 3 3 9】

表題化合物は、無色の非結晶性物質として、実施例 8 の方法に従って、ただし 4-アセチル-7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸を、1,4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.41 (1H, d, J=2.2 Hz)、8.23 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz)、8.01 (1H, d, J=8.5 Hz)、7.75 (1H, s)、7.36 (1H, d, J=8.5 Hz)、7.13 (1H, d, J=8.5 Hz)、4.30-4.00 (2H, br m)、4.02 (3H, s)、4.00-3.70 (2H, br m)、2.98 (2H, s)、2.59 (3H, s)、2.10-1.98 (2H, m)、1.91-1.75 (2H, m); MS [M+H]⁺=502。

40

実施例 26

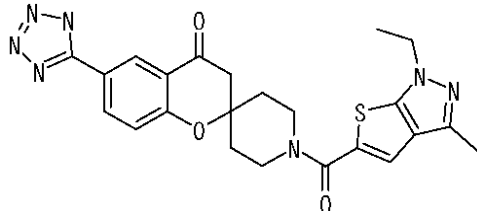
1'-[(1-エチル-3-メチル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イ

50

ル) カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-
-ピペリジン] - 4-オン

【0340】

【化34】



10

【0341】

表題化合物は、淡黄色の非結晶性物質として実施例8の方法に従って、ただし1-エチル-3-メチル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボン酸を、1,4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.44 (1H, d, J=2.2Hz)、8.26 (1H, dd, J=8.7, 2.3Hz)、7.47 (1H, s)、7.36 (1H, d, J=8.5Hz)、4.29-4.05 (2H, m)、4.16 (2H, q, J=7.3Hz)、3.53-3.38 (2H, m)、3.00 (2H, br s)、2.33 (3H, s)、2.09-1.99 (2H, m)、1.91-1.78 (2H, m)、1.37 (3H, t, J=7.3Hz); MS [M+H]⁺ = 478。

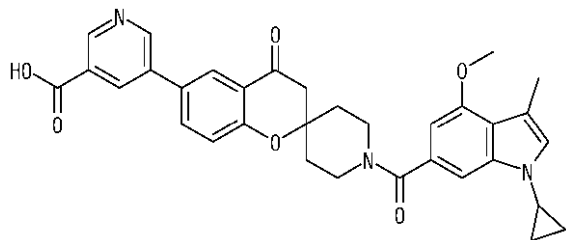
20

実施例27

5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}ニコチン酸

【0342】

【化35】



30

【0343】

MeOH (25mL) 及びH₂O (25mL) 中の実施例23の化合物の攪拌溶液に、4mLの1NのHCl水溶液を0℃で添加した。60mLのMeOHをそこに添加して、その混合物を室温で3時間攪拌した。その沈殿物を濾過して60℃で真空中で乾燥して、表題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 13.56 (1H, s)、9.09 (1H, d, J=2.2Hz)、9.03 (1H, d, J=2.2Hz)、8.41 (1H, dd, J=2.2, 2.2Hz)、8.07-8.03 (2H, m)、7.29-7.25 (1H, m)、7.14 (1H, d, J=1.0Hz)、7.00 (1H, d, J=1.0Hz)、6.51 (1H, d, J=1.0Hz)、4.41-4.10 (1H, br m)、3.83 (3H, s)、3.51-3.41 (1H, br m)、3.51-3.26 (3H, br m)、2.96 (2H, s)、2.31 (3H, s)、2.13-1.74 (4H, br m)、1.06-0.85 (4H, m); MS [M+H]⁺ = 566。

40

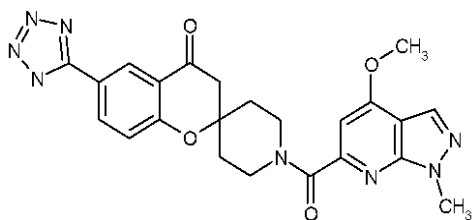
実施例28

1'-[(4-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

50

【0344】

【化36】



【0345】

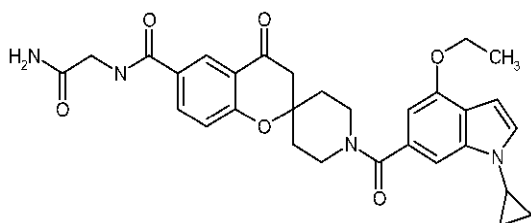
エチル＝4－メトキシ－1－メチル－1H－ピラゾロ[3,4-b]ピリジン－6－カルボキシラート(140mg)をTHF(2.0mL)及びMeOH(2.0mL)中に溶解し、5Nの水酸化ナトリウム水溶液(0.02mL)をこの溶液に添加して、これを室温で一晩攪拌した。その反応混合物に5Nの塩酸(0.2mL)を添加して、減圧下で濃縮した。その残渣をDMF(3mL)及び水(1mL)中に溶解して、そこに6－(1H－テトラゾール－5－イル)スピロ[クロマン－2,4'－ピペリジン]－4－オン塩酸塩(212mg)、トリエチルアミン(0.334mL)、HOBt(110mg)及びEDCI HCl(138mg)添加した。その反応混合物を90℃で3時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、そこに水を添加して、次いで無色の沈殿物を形成した。その物質を収集し、減圧下で乾燥して、メタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒で洗浄して、減圧下で乾燥し、上記化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.41(1H, d, J=2.4Hz)、8.23(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz)、8.02(1H, s)、7.33(1H, d, J=8.8Hz)、6.66(1H, s)、4.36-4.29(1H, br m)、3.98(3H, s)、3.98(3H, s)、3.34(3H, d, J=28.5Hz)、2.98(2H, s)、2.12-2.04(1H, m)、1.94-1.82(2H, m)、1.79-1.70(1H, br m); MS [M+H]⁺=475。

実施例29

N－カルバモイルメチル－1'－[(1－シクロプロピル－4－エトキシ－1H－インドール－6－イル)カルボニル]－4－オキソスピロ[クロマン－2,4'－ピペリジン]－6－カルボキサミド

【0346】

【化37】



【0347】

N－カルバモイルメチル－4－オキソスピロ[クロマン－2,4'－ピペリジン]－6－カルボキサミド塩酸塩(389mg)、1－シクロプロピル－4－エトキシ－1H－インドール－6－カルボン酸(245mg)、WSC塩酸塩(230mg)、HOBt(183mg)及びトリエチルアミン(0.209mL)をDMF(8mL)に懸濁し、その混合物を80℃で1.5時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却させて、酢酸エチルで希釈し、連続して水、1Nの塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製して、表題化合物を無色の非結晶性物質として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.78-8.71(1H, m)、8.32-8.30(1H, m)、8.08(1H, dd, J=8.7, 2.3Hz)、7.34(1H, s)、7.28(1H, d, J=3.4Hz

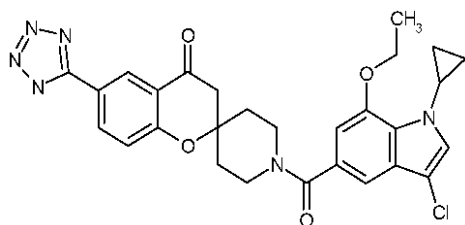
)、7.22-7.16 (2H, m)、6.99 (1H, s)、6.56 (1H, s)、6.38 (1H, d, $J=3.4$ Hz)、4.27-4.15 (1H, br m)、4.15 (2H, q, $J=7.0$ Hz)、3.77 (2H, d, $J=5.9$ Hz)、3.46-3.25 (3H, br m)、3.45-3.39 (1H, m)、2.95 (2H, s)、2.09-1.75 (4H, br m)、1.38 (3H, t, $J=7.0$ Hz)、1.08-1.01 (2H, m)、0.95-0.90 (2H, m) ; MS $[M+H]^+ = 545$ 。

実施例 30

1'-[(3-クロロ-1-シクロプロピル-7-エトキシ-1H-インドール-5-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

【0348】

【化38】



【0349】

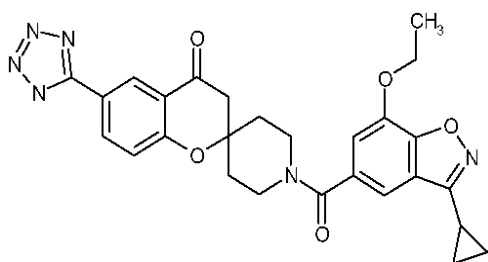
目的化合物は、無色の固体として実施例 28 に記載の方法に従って、ただしエチル=3-クロロ-1-シクロプロピル-7-エトキシ-1H-インドール-5-カルボキシラートを、エチル=4-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシラートの代わりに用いて得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J=2.4$ Hz)、8.23 (1H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz)、7.50 (1H, s)、7.33 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、7.06 (1H, d, $J=1.2$ Hz)、6.75 (1H, s)、4.21-4.16 (1H, br m)、4.17 (2H, q, $J=7.0$ Hz)、3.79-3.72 (1H, m)、3.48-3.26 (3H, br m)、2.98 (2H, s)、2.07-1.76 (4H, br m)、1.42 (3H, t, $J=7.0$ Hz)、1.09-0.94 (4H, m) ; MS $[M+H]^+ = 547$, 549。

実施例 31

1'-[(3-シクロプロピル-7-エトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-5-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

【0350】

【化39】



【0351】

目的化合物は、無色の固体として実施例 28 に記載の方法に従って、ただしメチル=3-シクロプロピル-7-エトキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール-5-カルボキシラートを、エチル=4-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシラートの代わりに用いて得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J=2.4$ Hz)、8.24 (1H, dd, $J=8.7$

10

20

30

40

50

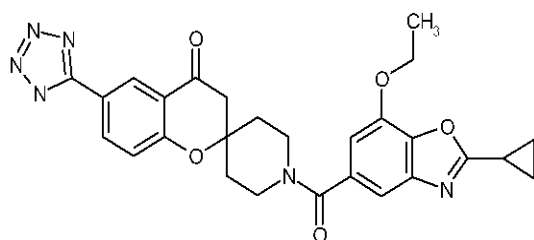
、2.3 Hz)、7.45 (1H, d, J=1.0 Hz)、7.33 (1H, d, J=8.8 Hz)、7.18 (1H, d, J=1.0 Hz)、4.28-4.26 (1H, br m)、4.27 (2H, q, J=7.0 Hz)、3.62-3.17 (3H, br m)、2.98 (2H, s)、2.41-2.33 (1H, m)、2.15-1.74 (4H, br m)、1.40 (3H, t, J=7.0 Hz)、1.18-1.06 (4H, m) ; MS [M+H]⁺ = 515。

実施例 3 2

1'-[(2-シクロプロピル-7-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

【0352】

【化40】



【0353】

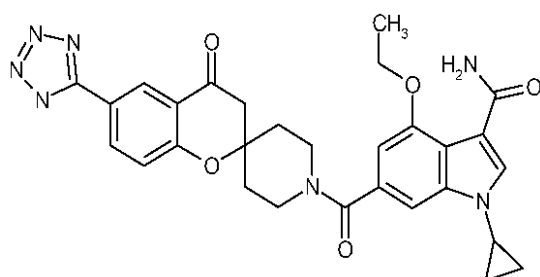
目的化合物は無色の固体として実施例 8 に記載の方法に従って、ただし 2-シクロプロピル-7-エトキシ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-カルボン酸を、1,4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, d, J=2.2 Hz)、8.23 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz)、7.33 (1H, d, J=8.5 Hz)、7.20 (1H, d, J=1.2 Hz)、6.95 (1H, d, J=1.2 Hz)、4.37-4.22 (1H, br m)、4.25 (2H, q, J=7.0 Hz)、3.61-3.20 (3H, br m)、2.97 (2H, s)、2.32-2.25 (1H, m)、2.14-1.75 (4H, br m)、1.38 (3H, t, J=7.0 Hz)、1.20-1.08 (4H, m) ; MS [M+H]⁺ = 515。

実施例 3 3

1-シクロプロピル-4-エトキシ-6-{[4-オキソ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)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-3-カルボキサミド

【0354】

【化41】



【0355】

目的化合物は無色の固体として実施例 8 に記載の方法に従って、ただし 3-(カルバモイル)-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1,4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.41 (1H, d, J=2.4 Hz)、8.23 (2H, dd, J=8.8, 2.4 Hz)、7.86 (1H, s)、7.34-7

10

20

30

40

50

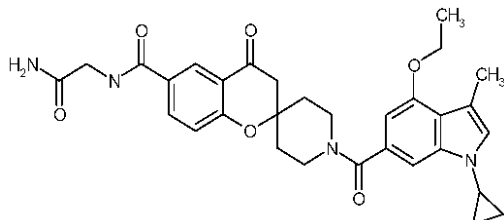
． 2 8 (2 H , m) 、 7 . 1 8 (1 H , s) 、 6 . 7 8 (1 H , s) 、 4 . 3 1 - 4 . 2 3 (1 H , b r m) 、 4 . 2 6 (2 H , q , J = 7 . 0 H z) 、 3 . 8 0 - 3 . 1 4 (4 H , m) 、 2 . 9 8 (2 H , s) 、 2 . 1 8 - 1 . 7 4 (4 H , b r m) 、 1 . 4 1 (3 H , t , J = 7 . 0 H z) 、 1 . 0 9 - 0 . 9 8 (4 H , m) ; M S [M + H] ⁺ = 5 5 6 。

実施例 3 4

N-カルバモイルメチル-1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル) カルボニル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-カルボキサミド

【 0 3 5 6 】

【 化 4 2 】



【 0 3 5 7 】

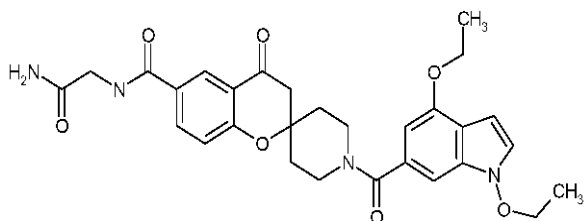
表題化合物は、無色の非結晶性物質として実施例 2 9 の方法に従って、ただし 1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸を、1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.76-8.72 (1H, m)、8.32-8.30 (1H, m)、8.08 (1H, dd, J=8.8, 2.3 Hz)、7.34 (1H, s)、7.18 (1H, d, J=8.8 Hz)、7.11 (1H, d, J=1.0 Hz)、7.00-6.97 (2H, br m)、6.47 (1H, s)、4.28-4.16 (1H, br m)、4.08 (2H, q, J=6.9 Hz)、3.77 (2H, d, J=5.9 Hz)、3.72-3.24 (4H, br m)、2.94 (2H, s)、2.05-1.73 (4H, br m)、2.33 (3H, s)、1.37 (3H, t, J=6.9 Hz)、1.01-0.87 (4H, m); MS [M+H]⁺ = 559。

実施例 3 5

N-カルバモイルメチル-1'-[(1, 4-ジエトキシ-1H-インドール-6-イル) カルボニル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-カルボキサミド

【 0 3 5 8 】

【 化 4 3 】



【 0 3 5 9 】

表題化合物は、無色の非結晶性物質として実施例 2 9 に記載の方法に従って、ただし 1, 4-ジエトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.74 (1H, t, J=6.0 Hz)、8.31 (1H, d, J=2.2 Hz)、8.08 (1H, dd, J=8.7, 2.2 Hz)、7.58 (1H, d, J=3.4 Hz)、7.33 (1H, s)、7.18 (1H, d, J=8.7 Hz)、7.07 (1H, s)、6.98 (1H, s)、6.54 (1H, s)、6

10

20

30

40

50

. 35 (1H, d, $J = 3.4$ Hz)、4.33–4.14 (1H, br m)、4.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz)、4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz)、3.77 (2H, d, $J = 6.0$ Hz)、3.37–3.29 (3H, br m)、2.94 (2H, s)、2.04–1.76 (4H, br m)、1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)、1.29 (3H, t, $J = 7.0$ Hz) ; MS $[M+H]^+ = 549$ 。

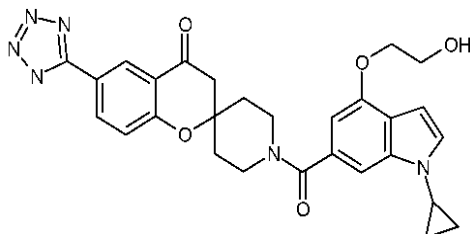
実施例 36

1'-{[1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

【0360】

10

【化44】



【0361】

実施例 8 の方法に従って、目的化合物は、無色の固体として、ただし 1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸を、1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)、8.23 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz)、7.33 (1H, d, $J = 8.7$ Hz)、7.29 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)、7.21 (1H, s)、6.58 (1H, s)、6.42 (1H, d, $J = 3.2$ Hz)、4.90–4.82 (1H, br m)、4.30–4.20 (1H, br m)、4.10 (2H, t, $J = 5.0$ Hz)、3.79–3.74 (2H, br m)、3.48–3.26 (4H, br m)、2.99 (2H, s)、2.07–1.76 (4H, br m)、1.07–0.88 (4H, m) ; MS $[M+H]^+ = 529$ 。

20

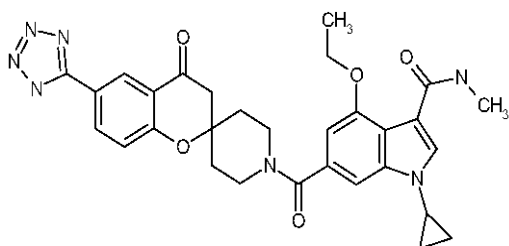
30

実施例 37

1-シクロプロピル-4-エトキシ-N-メチル-6-{[4-オキソ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)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-3-カルボキサミド

【0362】

【化45】



40

【0363】

表題化合物は、無色の固体として実施例 28 に示される方法に従って、ただしエチル=1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-(メチルカルバモイル)-1H-インドール-6-カルボキシラートをエチル=4-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-カルボキシラートの代わりに用いて得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.63–8.58 (1H, br m)、8.42 (1H, s)、8.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz)、7.84 (1H, s)、7.36–7.3

50

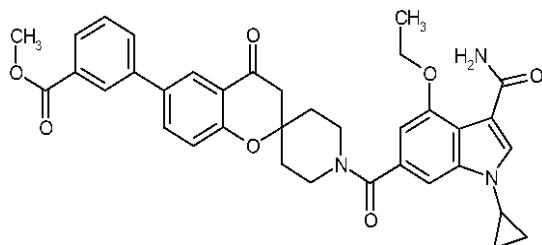
1 (2H, br m)、6.77 (1H, s)、4.55–4.04 (1H, br m)、4.25 (2H, q, $J=6.9$ Hz)、3.56–3.29 (4H, br m)、2.99 (2H, s)、2.80 (3H, d, $J=4.6$ Hz)、2.12–1.77 (4H, br m)、1.47 (3H, t, $J=6.9$ Hz)、1.16–0.96 (4H, m); MS $[M+H]^+ = 570$ 。

実施例 38

メチル=3-(1'-{[3-カルバモイル-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル]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)ベンゾエート

【0364】

【化46】



【0365】

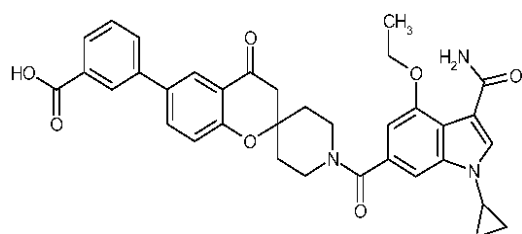
トリエチルアミン (0.22 mL) を、DMF (4 mL) 中の 3-カルバモイル-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸 (229 mg)、3-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)安息香酸メチルエステル塩酸塩 (306 mg)、WSC 塩酸塩 (166 mg) 及び HOBt (133 mg) の溶液に添加して、その混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで連続して水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水を用いて洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) によって精製して目的のエステル誘導体を無色の非結晶性物質として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.71 (1H, s)、8.25 (1H, dd, $J=1.5, 1.5$ Hz)、8.14 (1H, d, $J=2.4$ Hz)、8.04–8.00 (2H, m)、7.83–7.74 (2H, m)、7.51 (1H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz)、7.37 (1H, d, $J=1.5$ Hz)、7.13 (1H, d, $J=7.8$ Hz)、6.74 (1H, d, $J=1.5$ Hz)、5.54 (1H, s)、4.62–4.41 (1H, br m)、4.29 (2H, q, $J=7.0$ Hz)、3.95 (3H, s)、2.28–1.71 (4H, br m)、3.88–3.32 (4H, br m)、2.82 (2H, s)、1.55 (3H, t, $J=7.0$ Hz)、1.16–1.00 (4H, m); MS $[M+H]^+ = 622$ 。

実施例 39

3-(1'-{[3-カルバモイル-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-イル]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)安息香酸

【0366】

【化47】



10

20

30

40

50

【0367】

5 Nの水酸化ナトリウム水溶液（0.32 mL）を、エステル化合物（523 mg）のメタノール溶液（10 mL）に添加し、その混合物を60℃で4時間攪拌した。その有機層をエバポレートし、その残渣を水で希釈した。そこに5 Nの塩酸水溶液（330 μ l）を室温で添加して、その混合物をクロロホルム及びメタノールの混合溶媒で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。その有機層を濾過して濃縮し表題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ : 8.22（1H, s）、8.15–8.12（1H, br m）、7.99–7.85（5H, m）、7.58（1H, dd, *J*=7.7, 7.7 Hz）、7.34（1H, s）、7.24–7.16（2H, m）、6.79（1H, s）、4.32–4.24（2H, br m）、4.27（1H, q, *J*=6.8 Hz）、3.72–3.19（4H, br m）、2.95（2H, s）、2.01–1.77（4H, br m）、1.41（3H, t, *J*=6.8 Hz）、1.11–0.94（4H, m）；MS [M+H]⁺=608。

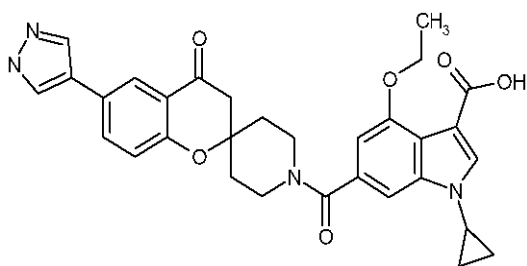
10

実施例40

1-シクロプロピル-4-エトキシ-6-{[4-オキソ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)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-3-カルボン酸

【0368】

【化48】



20

【0369】

トリエチルアミン（0.21 mL）を、DMF（4 mL）中の3-(tert-ブトキシカルボニル)-1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸（177 mg）、6-(1H-ピラゾール-4-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩（156 mg）、WSC塩酸塩（106 mg）及びHOBt（85 mg）の溶液に添加して、その混合物を90℃1時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで水、1 N塩酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水を用いてこの順序で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液を濾過して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）によって精製して、表題化合物のメチルエステルを無色の非結晶性物質として得た。TFA（3 mL）を室温でクロロホルム（10 mL）中のこのエステルの溶液に添加し、3時間攪拌した。その溶媒をエバポレートして、その残渣をメタノール及びエーテルの混合溶媒から結晶化して、表題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ : 8.03（2H, s）、7.94（1H, s）、7.87（1H, d, *J*=2.4 Hz）、7.83（1H, dd, *J*=8.5, 2.4 Hz）、7.33（1H, d, *J*=1.0 Hz）、7.10（1H, d, *J*=8.5 Hz）、6.79（1H, d, *J*=1.0 Hz）、4.31–4.19（1H, br m）、4.21（2H, q, *J*=7.0 Hz）、3.85–3.21（4H, br m）、2.89（2H, s）、2.11–1.70（4H, br m）、1.39（3H, t, *J*=7.0 Hz）、1.10–1.00（4H, m）；MS [M+H]⁺=555。

30

40

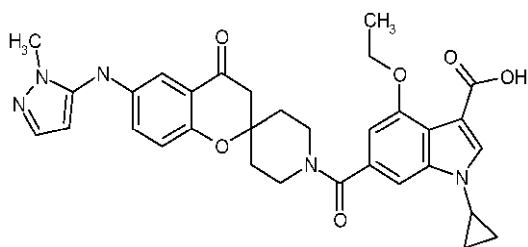
実施例41

1-シクロプロピル-4-エトキシ-6-({6-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]-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-3-カルボン酸

50

【0370】

【化49】



【0371】

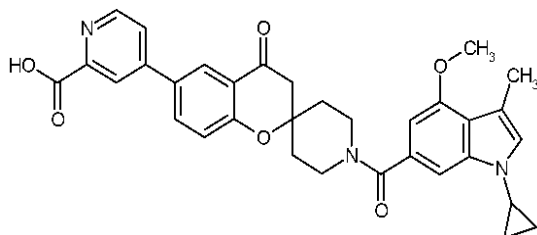
実施例40に記載の方法に従って、ただし6-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩を、6-(1H-ピラゾール-4-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩の代わりに用いて、目的化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.97(1H, br s)、7.94(1H, s)、7.36(1H, d, J=2.0Hz)、7.32(1H, d, J=1.2Hz)、7.18-7.14(2H, m)、7.01-6.98(1H, m)、6.78(1H, d, J=1.2Hz)、5.91(1H, d, J=2.0Hz)、4.35-4.15(1H, br m)、4.21(2H, q, J=7.0Hz)、3.62(3H, s)、3.62-3.19(4H, m)、2.82(2H, s)、2.10-1.69(4H, br m)、1.39(3H, t, J=7.0Hz)、1.11-0.98(4H, m); MS [M+H]⁺ = 584。

実施例42

4-{1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}ピリジン-2-カルボン酸

【0372】

【化50】



【0373】

トリエチルアミン(0.22mL)を、DMF(3mL)中の1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸(98mg)、メチル=4-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)ピリジン-2-カルボキシレート二塩酸塩(170mg)、WSC塩酸塩(109mg)及びHOBT(74mg)の溶液に添加し、その混合物を室温で一晩攪拌した。その有機層をエバポレートして、その残渣をシリカゲルカラムによって精製して目的化合物のメチルエステルを無色の非結晶性物質として得た。1Nの水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を、メタノール(3mL)及びTHF(3mL)中のエステルの溶液に添加し、その混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を濃縮し、水で希釈し、1Nの塩酸水溶液(1mL)を室温で添加して、クロロホルム及びメタノールの混合溶媒で抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。その残渣をヘキサン及び酢酸エチルの混合溶媒から結晶化して、目的化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 13.27(1H, br s)、8.72(1H, d, J=4.9Hz)、8.25(1H, d, J=1.0Hz)、8.15-8.11(2H, m)、7.95(1

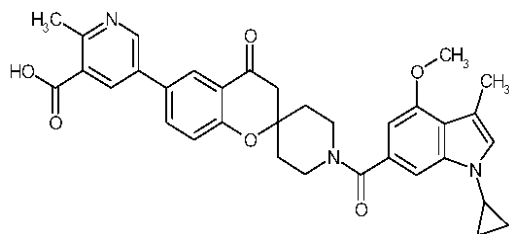
H, dd, $J=4.9, 2.0$ Hz)、7.29 (1H, dd, $J=6.3, 2.9$ Hz)、7.14 (1H, d, $J=1.0$ Hz)、7.00 (1H, d, $J=1.0$ Hz)、6.50 (1H, d, $J=1.0$ Hz)、4.42–4.14 (1H, br m)、3.84–3.58 (1H, br m)、3.83 (3H, s)、3.56–3.15 (3H, br m)、2.97 (2H, s)、2.31 (3H, d, $J=1.0$ Hz)、2.08–1.76 (4H, br m)、1.03–0.98 (2H, m)、0.90–0.84 (2H, m); MS $[M+H]^+ = 566$ 。

実施例 4 3

5 – {1' – [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル) 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} – 2-メチルニコチン酸

【0374】

【化51】



【0375】

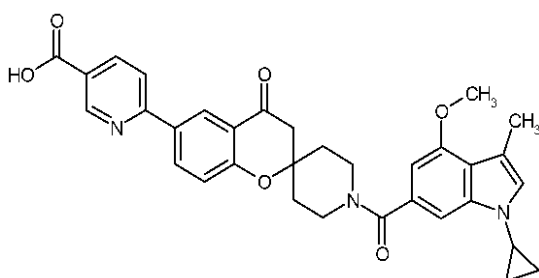
表題化合物は、無色の非結晶性物質として実施例 4 2 に記載の同じ方法で、ただしメチル=2-メチル-5-(4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] – 6-イル) ニコチネート二塩酸塩を、メチル=4-(4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] – 6-イル) ピリジン-2-カルボキシレート二塩酸塩の代わりに用いて得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.38 (0.8H, s)、8.89 (1.0H, d, $J=2.0$ Hz)、8.33 (1.0H, d, $J=2.0$ Hz)、8.02–7.99 (1.9H, m)、7.25 (1.0H, dd, $J=6.6, 2.0$ Hz)、7.14 (1.0H, d, $J=1.0$ Hz)、7.00 (0.9H, d, $J=1.0$ Hz)、6.50 (0.9H, d, $J=1.0$ Hz)、4.37–4.06 (1.0H, br m)、3.83 (2.8H, s)、3.83–3.59 (1.0H, br m)、3.36–3.26 (3.0H, m)、2.95 (1.8H, s)、2.73 (2.9H, s)、2.31 (3.1H, d, $J=1.0$ Hz)、2.12–1.76 (3.6H, m)、1.03–0.98 (1.8H, m)、0.89–0.83 (2.0H, m); MS $[M+H]^+ = 580$ 。

実施例 4 4

6 – {1' – [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル) 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} ニコチン酸

【0376】

【化52】



【0377】

10

20

30

40

50

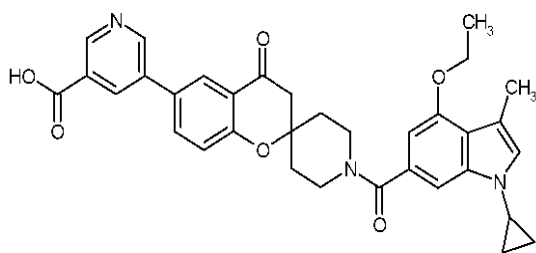
表題化合物は、無色の非結晶性物質として実施例 4 2 に記載の同じ方法で、メチル＝6－（4－オキソスピロ [クロマン－2，4’－ピペリジン]－6－イル）ニコチネート二塩酸塩を、メチル＝4－（4－オキソスピロ [クロマン－2，4’－ピペリジン]－6－イル）ピリジン－2－カルボキシラート二塩酸塩の代わりに用いて得た。¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ：13.37（1H，s）、9.12－9.10（1H，m）、8.54（1H，d，J＝2.4Hz）、8.40（1H，dd，J＝8.8，2.4Hz）、8.29（1H，dd，J＝8.8，2.4Hz）、8.10（1H，d，J＝8.8Hz）、7.26（1H，d，J＝8.8Hz）、7.14（1H，s）、7.00（1H，d，J＝1.0Hz）、6.50（1H，d，J＝1.0Hz）、4.44－4.09（1H，br m）、3.83（3H，s）、3.77－3.58（1H，br m）、3.39－3.32（3H，m）、2.31（3H，s）、2.97（2H，s）、2.10－1.77（4H，br m）、1.03－0.98（2H，m）、0.89－0.85（2H，m）；MS [M+H]⁺＝566。

実施例 4 5

5－{1’－[(1－シクロプロピル－4－エトキシ－3－メチル－1H－インドール－6－イル)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}ニコチン酸

【0378】

【化53】



【0379】

TEA（162mg）を、EDCI（92mg）、HOBT（73.5mg）、1－シクロプロピル－4－エトキシ－3－メチル－1H－インドール－6－カルボン酸（104mg）、及びメチル＝5－（4－オキソスピロ [クロマン－2，4’－ピペリジン]－6－イル）ニコチネート二塩酸塩（170mg）及びDMF（3ml）の混合物に添加して、その混合物を室温で5時間攪拌した。その混合物をエバポレートしてSiO₂カラムクロマトグラフィー（Hex-EtOAcで、次いでMeOH-CHCl₃で溶出）によって精製して表題化合物のメチルエステルを淡黄色の固体として得た。1mlの1NのNaOH水溶液を3mlのMeOH及び3mlのTHF中のその溶液に添加し、その混合物を室温で4時間攪拌した。次いでその混合物を1NのHCl水溶液で中和し、CHCl₃-MeOHで希釈した。その混合物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。その残渣をEtOAc-n-ヘキサンから結晶化して、表題化合物をわずかに黄色っぽい粉末として得た。¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ：13.57（1H，s）、9.08（1H，d，J＝2.0Hz）、9.03（1H，d，J＝2.0Hz）、8.41（1H，dd，J＝2.0，2.0Hz）、8.08－8.02（2H，m）、7.26（1H，dd，J＝7.8，1.0Hz）、7.12（1H，d，J＝1.0Hz）、7.00（1H，d，J＝1.0Hz）、6.48（1H，s）、4.36－4.14（1H，br m）、4.08（2H，q，J＝7.0Hz）、3.78－3.20（4H，br m）、2.96（2H，s）、2.33（3H，d，J＝1.0Hz）、2.09－1.73（4H，m）、1.37（3H，t，J＝7.0Hz）、1.03－0.98（2H，m）、0.89－0.85（2H，m）；MS [M+H]⁺＝580。

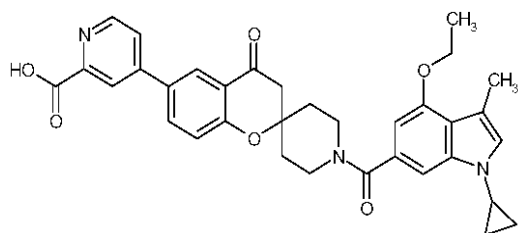
実施例 4 6

4－{1’－[(1－シクロプロピル－4－エトキシ－3－メチル－1H－インドール－6－イル)カルボニル]－4－オキソスピロ [クロマン－2，4’－ピペリジン]－6

ーイル} ピリジン-2-カルボン酸

【0380】

【化54】



10

【0381】

1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸及びメチル=4-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)ピリジン-2-カルボキシラート二塩酸塩を用いる以外は実施例42に記載と同じ方法で、表題化合物を無色の非結晶性物質として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.72 (1H, d, J=4.9 Hz)、8.25 (1H, d, J=1.5 Hz)、8.15-8.11 (2H, m)、7.94 (1H, dd, J=6.0, 2.0 Hz)、7.28 (1H, dd, J=6.0, 2.9 Hz)、7.12 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.99 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.48 (1H, s)、4.45-4.10 (1H, br m)、4.08 (2H, q, J=6.8 Hz)、3.67-3.19 (4H, m)、2.97 (2H, s)、2.32 (3H, s)、2.12-1.74 (4H, br m)、1.37 (3H, t, J=6.8 Hz)、1.03-0.98 (2H, m)、0.88-0.85 (2H, m); MS [M+H]⁺=580。

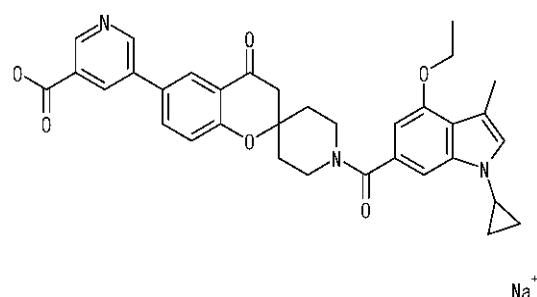
20

実施例47

5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}ニコチン酸ナトリウム塩

【0382】

【化55】



30

【0383】

MeOH及び水(1:9)の混合溶媒中の実施例45の138mgの化合物の懸濁液に、1NのNaOH水溶液(1.5当量)を添加し、その混合物をODSカラム(溶出剤: H₂O-MeOH勾配系)で精製して表題化合物を、わずかに黄色がかった非結晶物質として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.90 (1H, d, J=2.0 Hz)、8.74 (1H, d, J=2.0 Hz)、8.28 (1H, dd, J=2.0, 1.1 Hz)、7.97-7.92 (2H, m)、7.21 (1H, d, J=8.8 Hz)、7.10 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.97 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.46 (1H, s)、4.29-4.15 (1H, br m)、4.06 (2H, q, J=7.0 Hz)、3.77-3.55 (1H, br m)、3.39 (3H, s)、2.92 (2H, s)、2.30 (3H, s)、2.07-1.71 (4H, br m)、1.35 (3H, t, J=6.9 Hz)、1.01-0.95 (2H, m)、0.87-0.82 (2H, m); MS [M+H]⁺=580。

40

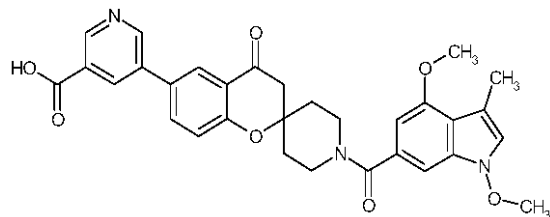
50

実施例 48

5- {1'- [(1, 4-ジメトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル) 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} ニコチン酸

【0384】

【化56】



10

【0385】

表題化合物は、無色の非結晶性物質として、実施例42に記載の同じ方法でただし1, 4-ジメトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸及びメチル=5-(4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル) ピリジン-3-カルボキシラート二塩酸塩を用いて得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.04 (1H, d, J=2.2Hz)、8.99 (1H, d, J=2.2Hz)、8.38 (1H, dd, J=2.2, 2.2Hz)、8.04-8.00 (2H, m)、7.32-7.30 (1H, br m)、7.25-7.22 (1H, m)、6.99 (1H, d, J=1.0Hz)、6.48 (1H, d, J=1.0Hz)、4.37-4.10 (1H, br m)、3.96 (3H, s)、3.83 (3H, s)、3.73-3.09 (3H, br m)、2.93 (2H, s)、2.30 (3H, d, J=1.0Hz)、2.10-1.72 (4H, br m); MS [M+H]⁺=556。

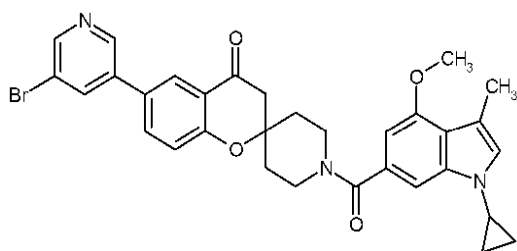
20

実施例 49

6-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1'- [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル) カルボニル] スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン

【0386】

【化57】



30

【0387】

トリエチルアミン (0.33mL) を、1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-カルボン酸 (147mg)、6-(5-ブromo-3-ピリジニル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン二塩酸塩 (268mg)、WSC塩酸塩 (164mg) 及びHOBt (110mg) のDMF (7.5mL) 溶液に添加して、室温で5時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次いで水で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水をこの順序で用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物を無色の非結晶性物質として得た。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.86 (1H, d, J=2.0Hz)、8.66 (1H, d, J=2.0Hz)、8.36 (1H, t, J=2.0Hz)、8.05-7.99 (2H, m)、7.24 (1H, d, J=8.6Hz)、7.13 (1H, s)、7.00 (1H, s)、6.50 (1H, s)、4.40-4.08 (1H,

40

50

b r m)、3.83 (3H, s)、3.78–3.22 (4H, b r m)、2.94 (2H, s)、2.31 (3H, s)、2.04–1.75 (4H, b r m)、1.03–0.97 (2H, m)、0.89–0.84 (2H, m) ; MS [M+H]⁺ = 600, 602。

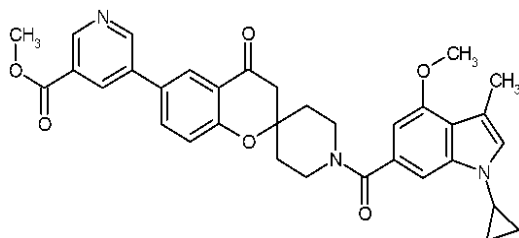
実施例 50

メチル = 5 – { 1' – [(1 – シクロプロピル – 4 – メトキシ – 3 – メチル – 1 H – インドール – 6 – イル) 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 } ニコチネート

【0388】

【化58】

10



【0389】

表題化合物は、無色の非結晶性物質として、実施例 49 に記載と同じ方法でメチル = 5 – [4 – オキソスピロ (クロマン – 2 , 4' – ピペリジン) – 6 – イル] ピリジン – 3 – カルボキシラート二塩酸塩を、6 – (5 – ブロモ – 3 – ピリジニル) スピロ [クロマン – 2 , 4' – ピペリジン] – 4 – オン二塩酸塩の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.12 (1H, d, J = 2.0 Hz)、9.05 (1H, d, J = 2.0 Hz)、8.44 (1H, dd, J = 2.0, 2.0 Hz)、8.08–8.05 (2H, m)、7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz)、7.14 (1H, s)、7.00 (1H, d, J = 1.0 Hz)、6.51 (1H, d, J = 1.0 Hz)、4.34–4.16 (1H, b r m)、3.92 (3H, s)、3.84 (3H, s)、3.81–3.21 (4H, b r m)、2.96 (2H, s)、2.31 (3H, s)、2.08–1.76 (4H, b r m)、1.03–0.98 (2H, m)、0.89–0.84 (2H, m) ; MS [M+H]⁺ = 580。

20

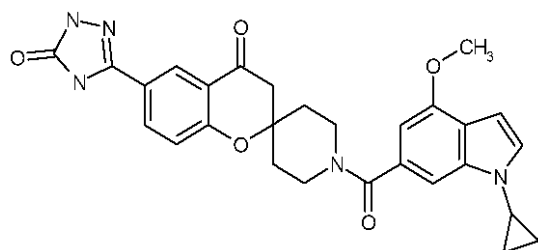
30

実施例 51

1' – [(1 – シクロプロピル – 4 – メトキシ – 1 H – インドール – 6 – イル) カルボニル] – 6 – (5 – オキソ – 4 , 5 – ジヒドロ – 1 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 3 – イル) スピロ [クロマン – 2 , 4' – ピペリジン] – 4 – オン

【0390】

【化59】



40

【0391】

Et₃N (209 uL)、HOBT (91.2 mg) 及びWSC (115 mg) を、DMF (3 mL) 中の 1 – シクロプロピル – 4 – (メチルオキシ) – 1 H – インドール – 6 – カルボン酸 (116 mg) 及び 6 – (5 – オキソ – 4 , 5 – ジヒドロ – 1 H – 1 , 2 , 4 – トリアゾール – 3 – イル) スピロ [クロマン – 2 , 4' – ピペリジン] – 4 – オン塩酸塩 (202 mg) の懸濁液に添加し、その混合物を 50 °C で一晩攪拌した。水をこの反応混合物に添加し、形成された固体を濾過によって収集した。その固体をシリカゲルカラ

50

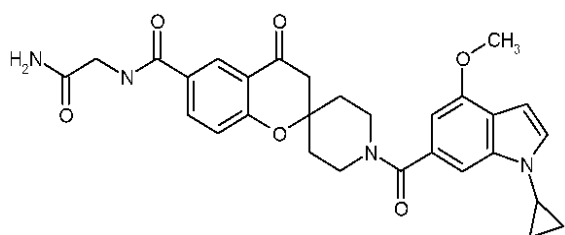
ムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) によって精製して、目的化合物を無色の泡状物として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.06 (1H, d, J=2.3 Hz)、8.00 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz)、7.29 (1H, d, J=3.2 Hz)、7.26 (1H, d, J=8.7 Hz)、7.24-7.21 (3H, m)、6.58 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.40 (1H, dd, J=3.2, 1.0 Hz)、4.44-4.08 (1H, br m)、3.87 (3H, s)、3.80-3.25 (4H, m)、2.97 (2H, s)、2.10-1.70 (4H, m)、1.09-1.01 (2H, m)、0.96-0.89 (2H, m); MS [M+H]⁺ = 514。

実施例 52

N-カルバモイルメチル-1'-[(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-4-オキソ-スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-カルボキサミド

【0392】

【化60】



【0393】

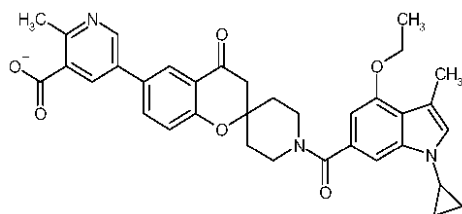
Et₃N (209 μL)、HOBT (91.2 mg) 及びWSC (115 mg) を、DMF (3 mL) 中の1-シクロプロピル-4-(メチルオキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸 (145 mg) 及びN-カルバモイルメチル-4-オキソ-スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-カルボキサミド塩酸塩 (354 mg) の懸濁物に添加し、その混合物を50℃で一晩攪拌した。室温への冷却後、その混合物を水で希釈し、形成された固体を濾過によって収集した。その固体を乾燥して、シリカゲル分取TLC (展開: CHCl₃/MeOH) で精製して、目的化合物を無色の泡状物として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.84-8.72 (1H, m)、8.80-8.62 (1H, m)、8.33-8.29 (1H, m)、8.08 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz)、7.35 (1H, s)、7.28 (1H, d, J=3.2 Hz)、7.23-7.16 (2H, m)、6.99 (1H, s)、6.58 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.39 (1H, dd, J=3.2, 0.7 Hz)、4.40-4.02 (2H, br m)、3.87 (3H, s)、3.80-3.76 (2H, br m)、3.48-3.25 (4H, m)、2.98 (2H, s)、2.06-1.56 (2H, m)、1.09-1.01 (2H, m)、0.95-0.89 (2H, m); MS [M+H]⁺ = 531。

実施例 53

ナトリウム=5-{1'-[(1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル)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}-2-メチルニコチネート

【0394】

【化 6 1】

Na⁺

【0395】

10

目的化合物は、淡黄色の泡状物として、実施例 18 及び実施例 9 の方法に従って、ただし 1-シクロプロピル-4-エトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1-シクロプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸を用いて、及びメチル=2-メチル-5-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)-3-ピリジンカルボキシレート塩酸塩を、3-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)安息香酸メチルエステル塩酸塩の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.52 (1H, d, J=2.7 Hz)、7.98 (1H, d, J=2.7 Hz)、7.93-7.89 (2H, m)、7.23-7.19 (1H, m)、7.12 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.99 (1H, d, J=1.0 Hz)、6.48 (1H, d, J=1.0 Hz)、4.38-4.11 (1H, br m)、4.08 (2H, q, J=7.0 Hz)、3.77-3.18 (4H, br m)、2.93 (2H, s)、2.63 (3H, s)、2.32 (3H, d, J=1.0 Hz)、2.10-1.88 (2H, br m)、1.85-1.73 (2H, br m)、1.37 (3H, t, J=7.0 Hz)、1.03-0.97 (2H, m)、0.89-0.84 (2H, m); MS [M+H]⁺=594。

20

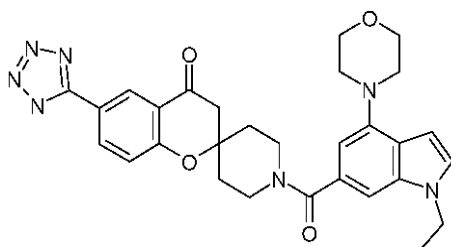
実施例 54

1'-[(1-エチル-4-モルホリン-4-イル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

30

【0396】

【化 6 2】



【0397】

40

実施例 8 の方法に従って、ただし 1-エチル-4-モルホリン-1H-インドール-6-カルボン酸を、1,4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて、目的化合物をわずかに黄色がかった物質として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, d, J=2.2 Hz)、8.23 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz)、7.40 (1H, d, J=3.2 Hz)、7.34 (1H, d, J=8.5 Hz)、7.19 (1H, s)、6.49 (1H, s)、6.45 (1H, d, J=3.2 Hz)、4.35-4.05 (1H, br s)、4.19 (2H, q, J=7.3 Hz)、3.83-3.76 (4H, m)、3.6-3.2 (3H, br m)、3.14-3.09 (4H, br m)、2.99 (2H, s)、2.10-1.74 (4H, m)、1.33 (3H, t, J=7.3 Hz); MS [M+H]⁺=54

50

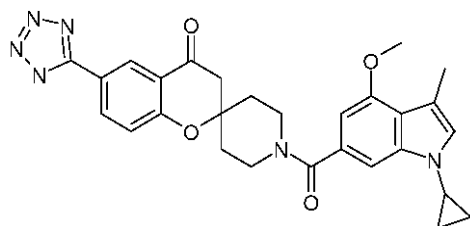
2。

実施例 5 5

1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-6-イル) カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン

【0398】

【化63】



10

【0399】

目的化合物は、わずかに黄色がかった物質として、実施例 8 の方法に従って、ただし 1-シクロプロピル-3-メチル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, d, J=2.0 Hz)、8.24 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz)、7.35 (1H, d, J=8.8 Hz)、7.14 (1H, d, J=1.0 Hz)、7.01-7.00 (1H, br m)、6.50 (1H, d, J=1.0 Hz)、4.58-3.98 (1H, br m)、3.83 (3H, s)、3.74-3.29 (4H, br m)、2.99 (2H, s)、2.31 (3H, d, J=1.1 Hz)、2.08-1.77 (4H, m)、1.03-0.98 (2H, m)、0.89-0.85 (2H, m); MS [M+H]⁺ = 513。

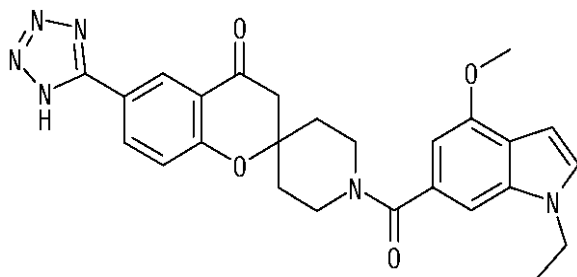
20

実施例 5 6

1' - [(1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル) カルボニル] - 6 - (1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン

【0400】

【化64】



30

【0401】

目的化合物は、わずかに黄色がかった物質として実施例 8 の方法に従って、ただし 1-エチル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を、1, 4-ジメトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸の代わりに用いて得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42-8.40 (1H, br m)、8.24 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz)、7.33-7.27 (2H, m)、7.11 (1H, s)、6.53 (1H, s)、6.42 (1H, d, J=3.2 Hz)、4.41-4.10 (1H, br m)、4.15 (3H, q, J=7.2 Hz)、3.77 (3H, s)、3.75-3.20 (3H, br m)、2.98 (2H, s)、1.97-1.78 (4H, m)、1.38 (3H, t, J=7.2 Hz); MS [M+H]⁺ = 487。

40

実施例 5 7

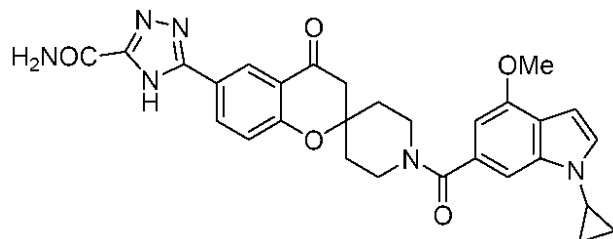
5 - {1' - [(1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-イル)

50

カルボニル] - 4 - オキソススピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 6 - イル} - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド

【0402】

【化65】



10

【0403】

DMF (4 mL) 中の 1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸 (54 mg) 及び 5-[4-オキソススピロ (クロマン-2, 4'-ピペリジン)-6-イル]-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (102 mg) の溶液に、TEA (77 μ L)、HOBT (42 mg)、及びWSC (53 mg) を室温で添加し、その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を H_2O に注ぎ、 $CHCl_3$ で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、溶出剤として $CHCl_3$ / MeOH (1:0~10:1) の混合物を用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製して表題化合物を無色の固体として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.78-8.60 (1H, m)、8.40-8.25 (1H, m)、7.29 (1H, s)、7.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz)、7.09 (1H, d, $J=4.0$ Hz)、6.57 (1H, s)、6.52 (1H, d, $J=4.0$ Hz)、4.30-4.17 (1H, m)、3.95 (3H, s)、3.62-3.38 (3H, m)、3.38-3.32 (1H, m)、2.85 (2H, s)、2.28-1.70 (4H, m)、1.06-1.04 (2H, m)、1.00-0.97 (2H, m); MS $[M+H]^+ = 541$ 。

20

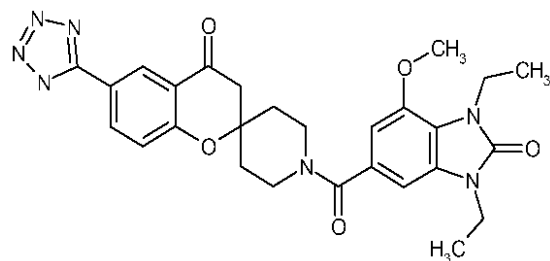
実施例 58

1'-[(1, 3-ジエチル-7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

30

【0404】

【化66】



40

【0405】

目的化合物は実施例 28 の方法に従って白っぽい色の固体として、ただしメチル=1, 3-ジエチル-7-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシラートを、エチル=4-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-カルボキシラートの代わりに用いて得た。 ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.42 (1.0H, d, $J=2.2$ Hz)、8.24 (1.0H, dd, $J=8.7, 2.2$ Hz)、7.33 (1.0H, d, $J=8.7$ Hz)、6.93 (1.0H, s)、6.80 (1.0H, s)、4.30-4.10 (1.0H, m)、3.98 (2.0H, q, $J=6.8$ Hz)、3.89 (3.0H, s)、3.85 (2.0H, q, $J=6.8$ Hz)、3.40-3.20 (3.0H, m)、

50

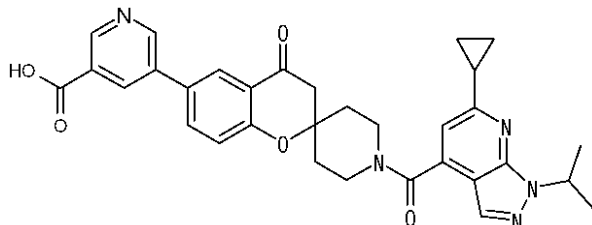
2.98 (2.0H, s)、2.10–1.88 (2.0H, m)、1.86–1.73 (2.0H, m)、1.18 (6.0H, q, $J=6.8\text{ Hz}$) ; MS $[M+H]^+ = 532$ 。

実施例 59

5 – { 1' – [(6 – シクロプロピル – 1 – イソプロピル – 1H – ピラゾロ [3, 4 – b] ピリジン – 4 – イル) カルボニル] – 4 – オキソ – スピロ [クロマン – 2, 4' – ペリジン] – 6 – イル } ニコチン酸

【0406】

【化67】



10

【0407】

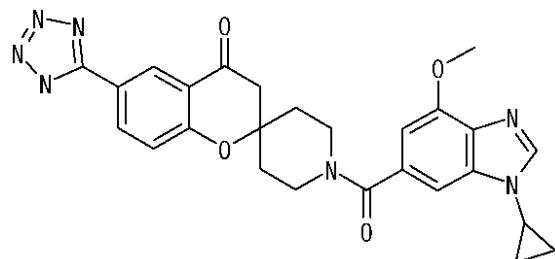
表題化合物は、無色の非結晶性物質として、実施例 45 に記載の方法に従って、ただし 6 – シクロプロピル – 1 – イソプロピル – 1H – ピラゾロ [3, 4 – b] ピリジン – 4 – カルボン酸を、シクロプロピル – 4 – エトキシ – 3 – メチル – 1H – インドール – 6 – カ
 20
 ルボン酸を用いて調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.03–8.98 (2H, m)、8.41 (1H, s)、8.07–8.01 (3H, m)、7.25 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、7.13 (1H, s)、5.10 (1H, sept, $J=6.8\text{ Hz}$)、4.39–4.30 (1H, br m)、3.73–3.28 (3H, br m)、2.95 (2H, s)、2.32–2.24 (1H, m)、2.12–1.65 (4H, m)、1.46 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)、1.08–1.04 (4H, m) ; MS $[M+H]^+ = 566$ 。

実施例 60

1' – [(1 – シクロプロピル – 4 – メトキシ – 1H – ベンゾイミダゾール – 6 – イル) カルボニル] – 6 – (1H – テトラゾール – 5 – イル) スピロ [クロマン – 2, 4' –
 30
 ピペリジン] – 4 – オン

【0408】

【化68】



40

【0409】

THF (4mL) 及び MeOH (4mL) 中のメチル – 1 – シクロプロピル – 4 – メトキシ – 1H – ベンゾイミダゾール – 6 – カルボキシレート (94mg) の溶液に、5N の NaOH (0.38mL) を室温で添加し、その反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌し、続いて 5N の HCl (0.38mL) を添加した。その混合物を真空中で濃縮して、トルエン (×2) とともに同時エバポレート (coevaporate) した。その残渣を DMF (4mL) 及び H₂O (1mL) で希釈し、続いてアミン (147mg)、トリエチルアミン (0.080mL)、EDCI×HCl (110mg) 及び HOBT (77mg) を室温で添加した。その反応混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。水をこの溶液に室温で添加し、沈殿した固体を濃縮し、水で洗浄して、真空中で乾燥し、表題化合物をベージュ色
 50

の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.42 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)、8.24 (1H, dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$)、8.18 (1H, s)、7.34 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)、7.25 (1H, s)、6.76 (1H, s)、4.41–4.20 (1H, m)、3.94 (3H, s)、3.66–3.64 (3H, m)、3.55–3.45 (1H, m)、2.99 (2H, s)、2.10–1.75 (4H, m)、1.11–0.98 (4H, m); MS $[\text{M}+\text{H}]^+=500$ 。

【0410】

参考例 1

1-エチル-3-メチル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボン酸

3.05 gのエチルヒドラジン及び6.54 gのアセト酢酸エチルを、10 mLのEtOHに溶解し、その混合物を80℃で一晩加熱した。その混合物を冷却して、 CHCl_3 と水との間で分配させた。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して2.43 gの粗2-エチル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを得た。2.35 gのこの物質を4 mLのDMFで希釈して、そこに6.2 mLの POCl_3 を滴下して加えた。その混合物を80℃で一晩加熱し、次いで室温まで冷却した。氷の添加後、その混合物を CHCl_3 と水との間で分配させた。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して1.46 gの粗5-クロロ-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを得た。516 mgのこの物質を10 mLのEtOHで希釈して、そこに440 mgの $\text{HSCl}_2\text{COOEt}$ 及び930 mgの K_2CO_3 を添加した。その混合物を80℃で一晩攪拌した。その反応混合物を冷却して、そこに連続して5 mLの1N NaOH水溶液及び5 mLのMeOHを添加した。次いで、その混合物を85℃で3時間加熱した。冷却後、その混合物を1NのHClで酸性にし(pH 1.5に)、次いで水で希釈した。その沈殿物を濾過して、水及びn-ヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥して214 mgの標的の化合物を得た。

【0411】

参考例 2

1-シクロプロピル-1H-ピロール-2-カルバルデヒド

44.46 mLの POCl_3 を、氷で冷やしている37 mLのDMF中の1-シクロプロピル-1H-ピロール(46.46 g)の攪拌溶液に添加し、次いでこの混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物を氷で冷却している336 mLの5NのNaOH水溶液中に注ぎ、その混合物を、追加の5NのNaOH水溶液を用いて塩基性にした。その混合物を CH_2Cl_2 で抽出し、その有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、その残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-EtOAc系)で精製して、38.91 gの1-シクロプロピル-1H-ピロール-2-カルバルデヒドを無色の油状物として得た。

【0412】

参考例 3

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

14.57 gのNaを、400 mLのEtOHに少しずつ添加した。その混合物に100 mLのEtOH中の38.91 gの1-シクロプロピル-1H-ピロール-2-カルバルデヒド及び48.23 mLのコハク酸ジエチルの溶液を50℃で添加し、次いでその混合物を一晩還流した。140 mLの5NのHClをこの溶液に0℃で添加し、EtOHをエバポレートした。その濃縮物を CHCl_3 で抽出し、その抽出物を Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮して赤色の油状物を得た。その物質を400 mLの無水酢酸に溶解し、そこに47.40 gのAcOKを添加した。その混合物を30分間還流させて、室温まで冷却させた。その混合物を濾過して、その濾液を濃縮した。その残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-EtOAc系)で精製して、72.3 g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-カルボキシラートを赤色の油状物

として得た。

【0413】

参考例4

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

2 Lのフラスコ中に入れられた360 mlのEtOH中の72.33 g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－カルボキシラートの溶液に、69.58 gの K_2CO_3 を添加し、その混合物を室温で4時間攪拌した。EtOHをエバポレートしてその濃縮物をEtOAcで希釈した。その混合物を水及び飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。その残渣をトルエン及びn－ヘキサンで粉碎し、49.78 gのエチル＝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淡い黄褐色の固体として得た。

10

【0414】

参考例5

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

14.56 gのエチル＝1－シクロプロピル－4－ヒドロキシ－1H－インドール－6－カルボキシラート及び16.2 gの K_2CO_3 及び220 mlのDMFの攪拌した懸濁液に、7.48 mlのMeIを添加し、その混合物を60℃で3時間攪拌した。その混合物を冷却させ、EtOAcで希釈し、水及び飽和食塩水で連続して洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで濃縮した。その残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィー（n－ヘキサン－EtOAc）によって精製して15.15 gのエチル＝1－シクロプロピル－4－メトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラートを、淡い黄色の油状物として得た。

20

【0415】

参考例6

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

この化合物はエチル＝1－シクロプロピル－4－メトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラートのための手順に従って、ただしEtIをMeIの代わりに用いて調製した。

30

【0416】

参考例7

1－シクロプロピル－4－エトキシ－1H－インドール－6－カルボン酸

この化合物は1－シクロプロピル－4－メトキシ－1H－インドール－6－カルボン酸のための手順に従って、ただしエチル＝1－シクロプロピル－4－エトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラートを、エチル＝1－シクロプロピル－4－メトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラートの代わりに用いて調製した。

【0417】

参考例8

1－シクロプロピル－4－メトキシ－1H－インドール－6－カルボン酸

40

35 mlの5 NのNaOH水溶液を、MeOH中の15.15 gのエチル＝1－シクロプロピル－4－メトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラートの溶液に添加し、その混合物を60℃で8時間攪拌した。その混合物を0℃に冷却し、そこに35 mlの5 NのHClを添加した。その沈殿物を濾過して、真空中で乾燥して13.8 gの1－シクロプロピル－4－メトキシ－1H－インドール－6－カルボン酸を無色の固体として得た。

【0418】

参考例9

エチル＝1－シクロプロピル－3－ホルミル－4－メトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラート

1.28 mlのPOCl₃を、30 mlのDMF中の3.24 gのエチル＝1－シクロ

50

プロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボキシラートの溶液に滴下して加え、その混合物を0℃で2時間攪拌した。その混合物をEtOAcで希釈し25mlの1NのNaOHを添加した。次いでその混合物を、飽和NaHCO₃水溶液を用いて塩基性にさせた。その混合物をEtOAcで抽出し、その抽出物を水及び飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次いで濃縮した。その残渣をSiO₂カラムクロマトグラフィー(EtOAc-n-ヘキサン系)で精製して2.4gのエチル=1-シクロプロピル-3-ホルミル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボキシラートを得た。

【0419】

参考例10

エチル=1-シクロプロピル-3-メチル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボキシラート

10

33mlのEtOH中の3.30gのエチル=1-シクロプロピル-3-ホルミル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボキシラートの攪拌溶液に、2.57gのTsNHNH₂を添加し、その混合物を30分間還流させた。EtOHのエバポレーション後、その混合物を28mlのDMF及び28mlのスルホランで希釈し、次いで2.89gのNaBH₃CN及び0.57gのTsOH・H₂Oをそこに連続して添加した。その混合物を30分間還流させ室温まで冷却した。Et₂Oでの希釈後、その混合物を連続して水、飽和NaHCO₃水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、濃縮した。その残渣をSiO₂カラムクロマトグラフィー(EtOAc/n-ヘキサン系)で精製して、2.78gのエチル=1-シクロプロピル-3-メチル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボキシラートを無色の粉末として得た。

20

【0420】

参考例11

エチル=3-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボキシラート

13mlのTHF中の1.29gのエチル=1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボキシラートの攪拌溶液に、801mgのN-クロロスクシンイミドを添加し、その混合物を60℃で2時間攪拌した。EtOAcで希釈した後、その混合物を水及び飽和食塩水を用いて連続して洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。その残渣をSiO₂カラムクロマトグラフィーで精製して、1.03gのエチル=3-クロロ-1-シクロプロピル-4-(メトキシ)-1H-インドール-6-カルボキシラートを無色の固体として得た。

30

【0421】

参考例12

3-クロロ-1-シクロプロピル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸

15mlのMeOH及び10mlのTHF中の1.03gのエチル=3-クロロ-1-シクロプロピル-4-(メチルオキシ)-1H-インドール-6-カルボキシラートの攪拌溶液に、2mlの5NのNaOH水溶液を添加し、その混合物を60℃で9時間攪拌した。MeOH及びTHFのエバポレーション後、その混合物を水で希釈し、2mlの5NのHCl水溶液をそこに添加した。沈殿物を濾過によって収集して、真空中で乾燥し、798mgの3-クロロ-1-シクロプロピル-4-(メチルオキシ)-1H-インドール-6-カルボン酸を無色の固体として得た。

40

【0422】

参考例13

1-シクロプロピル-3-メチル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸

4.66mLの5NのNaOH水溶液を、32mLのMeOH中の3.19gのエチル=1-シクロプロピル-3-メチル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボキシラートの溶液に添加し、混合物を60℃で一晩攪拌した。その混合物を冷却して、46.6mLの1NのHClをそこに添加した。沈殿物を濾過して、収集し、真空中で乾燥して、2.70gの1-シクロプロピル-3-メチル-4-メトキシ-1H-インドール-6-カルボン酸を無色の固体として得た。

50

【0423】

参考例14

6-ブロモ-1'-(tert-ブトキシカルボニル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

60 mLのMeOH、7.97 gのN-Boc-ピペリジン-4-オン、及び3.34 mLのピロリジンを、冷却器を装備した200 mLのフラスコに入れた8.60 gの5-ブロモ-2-ヒドロキシアセトフェノンに添加し、その混合物を一晩加熱還流した。その反応混合物を室温まで冷却して濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/EtOAc=6/1で溶出)で精製して、目的化合物を淡黄色の固体として得た。

10

【0424】

参考例15

6-ブロモスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩

25.0 gの5-ブロモ-2-ヒドロキシアセトフェノン、25.0 gのN-Boc-ピペリジン-4-オン、9.68 mLのピロリジン及び250 mLのMeOHの混合物を、一晩加熱還流した。その反応混合物を室温まで冷却して、濃縮した。その残渣を300 mLの1,4-ジオキサン中に入れて、そこに100 mLの濃塩酸を添加し、室温で4時間攪拌した。その反応溶液を水に注ぎ、一晩攪拌した。得られた沈殿物を濾過によって取り出し、水及びn-ヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥して、目的化合物を黄色の固体として得た。

20

【0425】

参考例16

tert-ブチル=6-シアノ-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

tert-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(143 g、0.36 mol)、Zn(CN)₂(84.7 g、0.72 mol)、Pd(PPh₃)₄(20 g、17 mmol)及び無水DMF(1リットル)の混合物をアルゴン雰囲気下で、90℃で6時間攪拌した。得られた混合物を、冷却後、酢酸エチル(1リットル)で希釈して、12%アンモニア水溶液、水、及び飽和食塩水をこの順序で用いて洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣をメタノールで処理して、得られた不溶性の固体を、濾過を通じて取って、減圧下で乾燥させてtert-ブチル=6-シアノ-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラートを無色の固体として得た。

30

【0426】

参考例17

tert-ブチル=4-オキソ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート

67.5 gのアジ化ナトリウム、143 gのトリエチルアミン塩酸塩、及び1.2リットルの無水DMFを、参考例16で得たシアノ化合物(119 g)に添加し、その混合物を窒素雰囲気下で100℃で12時間攪拌した。冷却後、その反応混合物を1Nの塩酸(200 mL)と水と酢酸エチルとの間で分配させた。その水層を酢酸エチルを用いてさらに3回抽出し、その合わせた有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。残渣をメタノールで粉碎し、その不溶性の固体を濾過によって収集し、減圧下で乾燥して、tert-ブチル=4-オキソ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラートを無色の固体として得た。

40

【0427】

参考例18

6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

50

4 NのHCl-1, 4-ジオキサン (200 mL) を参考例 17 で得た 40.6 g の *tert*-ブチル=4-オキソ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラートに添加し、室温で5時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、残渣をメタノールで粉砕した。その不溶性の固体を濾過を通じて収集し、減圧下で乾燥して6-(1H-テトラゾール-5-イル)-*tert*-ブチル=4-オンを無色の固体として得た。

【0428】

参考例 19

5-ブロモニコチン酸 *tert*-ブチルエステル

5-ブロモニコチン酸 (20.2 g, 100 mmol) を CHCl_3 (200 mL) 及び *tert*-BuOH (40 mL) に溶解し;そこにWSC (21.1 g, 110 mmol) 及びDMA P (21.1 g, 110 mmol) をこの順序で加え、室温で一晩攪拌した。その反応混合物をクロロホルムで希釈し、0.5 NのHCl水溶液 (220 mL)、0.5 NのNaOH水溶液 (100 mL)、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 及びシリカゲルで乾燥した。濾過後、この溶媒を真空中で除去して、5-ブロモニコチン酸 *tert*-ブチルエステルを無色の固体として得た。この固体をさらなる精製なしに次の工程に用いた。

【0429】

参考例 20

5-{1'-*tert*-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} ニコチン酸 *tert*-ブチルエステル

tert-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 (19.8 g, 50.0 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボラン (14.0 g, 55.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (560 mg, 2.50 mmol)、DPPF (2.77 g, 5.00 mmol)、及びAcOK (5.82 g, 60.0 mmol) を、ジオキサン (250 mL) に懸濁して、100°Cで10時間加熱した。室温への冷却後、5-ブロモニコチン酸 *tert*-ブチルエステル (14.2 g, 55.0 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (5.78 g, 5.00 mmol) 及び2 MのNa₂CO₃ 水溶液 (125 mL, 250 mmol) をこの反応混合物に添加し;次いで100°Cで15時間加熱した。その反応混合物をEtOAc及びH₂Oで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。濾過後、この溶媒を真空中で除去して、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=10/0~6/4) によって精製して、得られた褐色の固体をEtOAc/ヘキサン (1/1) から結晶化して5-{1'-*tert*-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} ニコチン酸 *tert*-ブチルエステルを淡黄色の固体として得た。

【0430】

参考例 21

5-{4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル} ニコチン酸二塩酸塩

5-{1'-*tert*-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} ニコチン酸 *tert*-ブチルエステル (14.0 g, 28.3 mmol) を CHCl_3 (70 mL) に溶解し、そこにジオキサン (210 mL) 中の4 NのHClを添加し、室温で20時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過して、 CHCl_3 及びEt₂Oで洗浄して5-{4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル} ニコチン酸二塩酸塩を無色の固体として得た。

【0431】

参考例 22

tert-ブチル=6-シアノ-4-ヒドロキシ-1'-H-スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート

250 mL の EtOH-THF (1:4) 中の 15 g の tert-ブチル=6-シアノ-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溶液に 0℃ で NaBH₄ を少しずつ加え、その反応混合物を室温まで温めた。1 時間の攪拌後、NH₄Cl 水溶液をこの反応混合物に添加し、この水性の混合物を AcOEt を用いて 2 回抽出した。その合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮して目的化合物を淡黄色の固体として得た。

【0432】

参考例 23

tert-ブチル=4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-シアノ-1'-H-スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラート

DMF 中の 15.1 g の tert-ブチル=6-シアノ-4-ヒドロキシスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラートの溶液に、3.6 g のイミダゾール及び 7.95 g の TBSCl を室温で添加し、その反応混合物を室温で 1 日攪拌した。この反応混合物に 598 mg のイミダゾール及び 1.3 g の TBSCl を室温で添加した。その反応混合物を室温で 1 日攪拌した。その反応混合物を氷冷の飽和食塩水に注いだ。この水性の混合物を AcOEt で 2 回抽出した。その合わせた有機層を H₂O 及び飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン及び AcOEt (100/0~80/20) の混合物を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して目的化合物を得た。

【0433】

参考例 24

tert-ブチル=6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1'-H-スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラート

EtOH 中の 18.2 g の tert-ブチル=4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-シアノスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラートの懸濁物に、16.3 mL の Et₃N 及び 8.12 g のヒドロキシアミン塩酸塩を室温で添加し、その反応混合物を 85℃ で 1 日間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣に H₂O を添加し、得られた白色の固体を濾過して、H₂O で洗浄し、真空中で乾燥して粗生成物を得てこれをさらなる精製なしに次の工程に用いた。

【0434】

参考例 25

tert-ブチル=6-{アミノ[({[(2-エチルヘキシル) オキシ] カルボニル } オキシ)-イミノ]メチル}-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラート

80 mL の DMF 中の tert-ブチル=6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラートの溶液に、3.78 mL のピリジン及び 8.4 mL のクロロギ酸 2-エチルヘキシルエステルを 0℃ で添加し、その反応混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌した。その反応混合物を氷冷の飽和食塩水中に注ぎ、AcOEt を用いて 2 回抽出した。その合わせた有機層を H₂O 及び飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをさらなる精製なしに次の工程に用いた。

【0435】

参考例 26

tert-ブチル=4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-6-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラート

100 mL のキシレン中の tert-ブチル=6-{アミノ[({[(2-エチルヘキ

10

20

30

40

50

シル) オキシ] カルボニル} オキシ) イミノ] メチル} - 4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 1'-カルボキシラートの溶液を、145℃で14時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン-AcOEt (100/1~35/65) の混合物を用いてシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して白っぽい色の固体として生成物を得た。

【0436】

参考例 27

t e r t - ブチル = 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレート

200mLのEtOH-THF (5.5:1) 中の13.4gのt e r t - ブチル = 4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 6 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシラートの溶液に0℃で67mLの1MのHCl水溶液を滴下して加えた。その反応混合物を室温で18時間攪拌した。その反応混合物を0℃に冷却し、その混合物をNaHCO₃を用いて塩基性にした。その混合物を減圧下で濃縮して、残渣を1MのHCl水溶液を用いて酸性にした。その水性混合物をCHCl₃-MeOH (9:1) の混合物を用いて3回抽出し、その合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、淡い褐色の固体として生成物を得た。

【0437】

参考例 28

t e r t - ブチル = 4 - オキソ - 6 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシレート

40mLのTHF-CH₃CN (1:1) 中の1.0gのt e r t - ブチル = 4 - ヒドロキシ - 6 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 1' - カルボキシラートの溶液に室温で、2.0gのMS 4A、435mgのNMO、及び88mgのTPAPを添加し、その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その混合物をセライトパッドを通じて濾過し、CHCl₃及びCHCl₃-MeOH (9:1) を用いて洗浄し、その濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶出剤としてヘキサン-AcOEt (100/0~0/100) の混合物を用いてシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して目的化合物を無色の固体として得た。

【0438】

参考例 29

6 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン塩酸塩

ジオキサン中4NのHClの10mL中の437mgのt e r t - ブチル = 4 - オキソ - 6 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 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を、室温で1日間攪拌した。得られた白色の固体を濾過して、エーテルで洗浄した。この収集された白色の固体を真空中で50℃で乾燥して目的化合物を無色の固体として得た。

【0439】

参考例 30

1' - t e r t - ブトキシカルボニル - 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

t e r 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' - カルボキシレート (99.0g、250mmol)、ビス (ピナコラート) 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 AcOK (29.1 g、300 mmol) を、ジオキサン (500 ml) に懸濁し、100℃で20時間加熱した。室温への冷却後、MeOH (500 ml) を添加して、さらに1時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過して、そのケーキをMeOHで洗浄して目的化合物を淡い褐色の固体として得た。

【0440】

参考例 3 1

5-(1'-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-
ペリジン] -6-イル) ニコチン酸メチルエステル

10

1'-tert-ブトキシカルボニル-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'-ペリジン] -4-オン (2.00 g、4.51 mmol)、5-ブロモニコチン酸メチルエステル (1.17 g、5.42 mmol)、Pd(OAc)₂ (50.6 mg、0.226 mmol)、DPPF (250 g、0.451 mmol)、及び K₃PO₄ (1.91 g、9.02 mmol) を、DME (500 mL) に懸濁して、100℃で18時間加熱した。その反応混合物をセライト (Celite) を通じて濾過して、そのセライト上の残渣をクロロホルムで洗浄し、その濾液及び洗浄物を合わせて、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 (ヘキサン/EtOAc = 10/0 ~ 2/8) を通じて精製して、目的化合物を淡黄色の泡状物として得た。

20

【0441】

参考例 3 2

5-(4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ペリジン] -6-イル) ニコチン酸
メチルエステル二塩酸塩

5-(1'-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ペリジン] -6-イル) ニコチン酸メチルエステル (22.0 g、48.6 mmol) を MeOH (110 mL) 中に懸濁し、そこにジオキサン (220 mL) 中の 4 N の HCl を添加し、室温で14時間攪拌した。その溶媒を真空中で除去して、その得られた固体を MeOH/Et₂O (50 mL/200 mL) で洗浄し、目的化合物を無色の固体として得た。

30

【0442】

参考例 3 3

3''-{1'-tert-ブトキシカルボニル]-4-オキソスピロ [クロマン-2,
4'-ペリジン] -6-イル} 安息香酸

tert-ブチル = 6-ブロモ-4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ペリジン] -1'-カルボキシラート (39.6 g、100 mmol)、3-カルボキシフェニルボロン酸 (16.6 g、100 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (5.78 g、5.00 mmol)、及び 2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (250 ml、500 mmol) を 1, 4-ジオキサン (400 ml) に懸濁し、100℃で18時間加熱した。その反応混合物を CHCl₃ 及び希 HCl 水溶液 (1.1 mol) で希釈して、その水層を CHCl₃ で抽出した。その合わせた有機層を H₂O 及び食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。乾燥剤を濾過によって除き、その濾液を減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc で粉砕して、その不溶性の固体を濾過によって収集して目的化合物を無色の固体として得た。

40

【0443】

参考例 3 4

メチル = 3''-{1'-tert-ブトキシカルボニル]-4-オキソスピロ [クロ
マン-2, 4'-ペリジン] -6-イル} ベンズエート

3''-{1'-tert-ブトキシカルボニル-4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ペリジン] -6-イル} 安息香酸 (24.0 g、54.9 mmol) を CHCl₃ (120 ml) に溶解し、MeOH (24 ml)、WSC (15.8 g、82.4 mmol)

50

o 1) 及び DMAP (10.0 g、82.4 mmol) をこの順序でそこに添加して、その混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を CHCl_3 で希釈し、 HCl 水溶液 (220 mmol) で希釈した。その有機層を 0.5 N の NaOH 水溶液、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 及びシリカゲルで乾燥した。その乾燥剤を濾過によって除去し、その濾液を減圧下で濃縮した。残渣を MeOH で粉碎し、その不溶性の固体を濾過によって収集して、目的化合物を淡黄色の固体として得た。

【0444】

参考例 35

メチル = 5 - {4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル} 安息香酸塩

10

目的化合物は、5'-{4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル} ニコチン酸メチルエステル二塩酸塩についての合成の手順に従って、ただしメチル = 3'-{1'-tert-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} ベンゾエートを、5'-{1'-tert-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} ニコチン酸メチルエステルの代わりに用いて製造した。

【0445】

参考例 36

6 - (1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン塩酸塩

20

5-ブロモ-2-ヒドロキシアセトフェノン (104.35 g、485.26 mmol)、N-Boo-ピペリジン-4-オン (98.62 g、494.96 mmol)、20 mL のピロリジン (17.26 g、242.63 mmol) 及び 261 mL の MeOH の混合物を、反応が終了するまで加熱還流した。その混合物を冷却し、次いで 87 mL の H_2O を添加し、その混合物を濾過して乾燥し tert-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'-カルボキシラートを得た。あるいは、10 mL のピロリジン (121.31 mmol) を、この手順において用いてもよい。tert-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 (6593 g、16.6 mol) 及び DMF (33 L) の溶液に、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1947 g、16.6 mol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (192 g、0.17 mol) を添加した。このスラリーを 90℃ まで 3 時間加熱し、次いで室温まで冷却して濾過した。水 (16 L) をこの濾液に添加した。得られたスラリーを 5℃ に冷却し、1 時間攪拌して濾過した。その固体を DMF/水 (2:1) で洗浄し、減圧下で乾燥して、tert-ブチル = 6-シアノ-4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラートを得た。23 g の tert-ブチル = 6-シアノ-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 (67.17 mmol)、13.10 g のアジ化ナトリウム (201.52 mmol)、27.74 g のトリエチルアミン塩酸塩 (201.52 mmol)、及び 460 mL の無水 DMF を窒素雰囲気下で 100℃ で 12 時間攪拌した。室温まで冷却した後、506 mL の EtOAc を、続いて 322 mL の 1 M の HCl (322 mmol) を添加した。あるいは、0.5 M の HCl を pH = 3 になるまで添加してもよい。その得られた層を分離して、有機層を水/メタノール (115 mL/46 mL) で洗浄し、次いで濃縮して tert-ブチル = 4-オキソ-6 - (1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラートを得た。5.08 g の tert-ブチル = 4-オキソ-6 - (1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラート (13.18 mmol)、8.8 mL の 12 M の HCl (105.44 mmol) 及び 8 mL のメタノールの溶液を、反応が終了するまで 50℃ で加熱した。得られたスラリーを濾過して、25 mL のメタノールで室温で洗浄し、乾燥して 6 - (1H-テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン塩酸塩を得た。

30

40

50

【0446】

参考例37

エチル＝3－メトキシ－5－ニトロ－4－{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンゾエート

17.7 mlの TF_2O を、500 mlの CHCl_3 中の16.8 gのエチル＝4－ヒドロキシ－3－(メチルオキシ)－5－ニトロベンゾエート及び11.3 mlのピリジンの溶液に0℃で添加した。その混合物を30分間攪拌し、次いで連続して水、 HCl 水溶液、及び飽和 NaHCO_3 水溶液を用いて洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮した。得られた固体を CHCl_3 及び n －ヘキサンの混合溶媒で洗浄して、22.0 gの目的化合物を淡オレンジ色の固体として得た。

10

【0447】

参考例38

エチル＝4－メチル－3－(メトキシ)－5－ニトロベンゾエート

500 mlの THF 及び50 mlの水の中の4.92 gの $\text{MeB}(\text{OH})_2$ 、33.9 gの K_2CO_3 、25.6 gのエチル＝3－メトキシ－5－ニトロ－4－{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンゾエートの攪拌溶液に、5.03 gの PdCl_2dppf を添加し、その混合物をアルゴン雰囲気下で80℃で一晩攪拌した。その混合物を AcOEt 及び水で希釈し、 Celite を通じて濾過し、その濾液を AcOEt で抽出した。その抽出物を連続して飽和 NaCO_3 水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで精製して、目的化合物を含む画分を濃縮した。得られた固体を n －ヘキサンで洗浄し、乾燥して12.9 gの目的化合物を黄色の固体として得た。

20

【0448】

参考例39

エチル＝3－(メトキシ)－5－ニトロ－4－(2－オキソエチル)ベンゾエート

13.3 mlの $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$ を、10 mlのジメチルアセトアミド中の4.78 gのエチル＝4－メチル－3－(メトキシ)－5－ニトロベンゾエートの溶液に添加し、その混合物を80℃で封管中で40分間加熱した。その混合物を CHCl_3 で希釈し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残渣を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで精製して4.02 gの目的化合物を淡い黄褐色の固体として得た。

30

【0449】

参考例40

エチル＝1,4－ジメトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラート

250 mgのエチル＝3－(メトキシ)－5－ニトロ－4－(2－オキソエチル)ベンゾエートを5 mlの DMF に溶解し、この溶液を50 mgの10%の Pd/C (50重量%)を水素雰囲気下で6時間攪拌した。次いで、その混合物を N_2 でパージして、126 μL の MeI 及び276 mgの K_2CO_3 をそこに添加した。2時間の攪拌後、その混合物を Et_2O で希釈し、セライト(Celite)を通じて濾過した。その濾液を濃縮し、 SiO_2 カラムクロマトグラフィーで精製して、184 mgの目的化合物を無色の油状物として得た。

40

【0450】

参考例41

エチル＝1,4－ジメトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラート

513 mgのエチル＝1,4－ジメトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラートを10 mlの MeOH に溶解し、そこに1 mlの5Nの NaOH 水溶液を添加した。その混合物を一晩攪拌しながら80℃で加熱した。0℃に冷却した後、その混合物を1 mlの5Nの HCl 水溶液によって中和して、 CHCl_3 及び MeOH で抽出した。その抽出物を Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。得られた固体を n －ヘキサン、ジエチルエーテル及び MeOH の混合溶媒で洗浄して、352 mgの目的化合物を淡紫色の固体として得た。

【0451】

50

参考例 4 2

エチル＝3－O－tert－ブチル＝6－O－エチル＝1－シクロプロピル－4－エトキシ－1H－インドール－3，6－ジカルボキシラート

(COC1)₂ (713 μl) を、Et₂O 20 ml 中のエチル＝1－シクロプロピル－4－エトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラート (1.36 g) の溶液に室温で添加して、一晩攪拌した。その溶媒をエバポレートして除き、残渣をトルエン 20 ml に溶解した。その反応混合物を還流しながら 1 時間攪拌し、室温まで冷却した。ピリジン (810 μl) 及び tert－ブタノール (3 ml) をこの混合物に添加して、室温で 1 時間攪拌した。その反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてクエンチし、次いで水、及び飽和食塩水をこの順序で用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過して、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) を通して精製して、表題化合物を (1.71 g) 無色の固体として得た。

【0452】

参考例 4 3

エチル＝3－カルバモイル－1－シクロプロピル－4－エトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラート

(COC1)₂ (713 μl) を、Et₂O 70 ml 中のエチル＝1－シクロプロピル－4－エトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラート (5.46 g) の溶液に室温で添加し、一晩攪拌した。その溶媒をエバポレートして除き、残渣をトルエン 70 ml 中に溶解した。その反応混合物を 1 時間還流して攪拌し、室温まで冷却して、ジオキサン (100 ml) 中の 0.5 N の NH₃ の溶液を滴下して加えて、室温で 2 時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで及び水で希釈して、水及び飽和食塩水をこの順序で用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過して、濃縮し、ヘキサン及び酢酸エチルの混合溶媒から結晶化して表題化合物 (5.06 g) を無色の固体として得た。

【0453】

参考例 4 4

エチル＝1－シクロプロピル－4－エトキシ－3－メチルカルバモイル－1H－インドール－6－カルボキシラート

3－O－tert－ブチル＝6－O－エチル＝1－シクロプロピル－4－エトキシ－1H－インドール－3，6－ジカルボキシラート (1.23 g) を、ジオキサン (5 ml) 中の塩酸の 4 N 溶液に室温で添加して、その混合物を 1 時間攪拌し、エバポレートしてヘキサンから結晶化して、目的化合物のカルボン酸 (996 mg) を無色の固体として得た。(COC1)₂ (117 μl) をクロロホルム (5 ml) 中のこのカルボン酸 (217 mg) の溶液に加え、次いで一部の DMF を 0℃ で添加した。その反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、エバポレートして、THF (5 ml) に溶解した。THF (3 ml) 中のメチルアミンの 2 M 溶液を、この反応混合物に添加し、室温で 30 分間攪拌し、酢酸エチル及び水で希釈し、水及び飽和食塩水をこの順序で用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過して、濃縮し表題化合物 (216 mg) を得た。

【0454】

参考例 4 5

エチル＝1－シクロプロピル－4－(2－ヒドロキシエトキシ)－1H－インドール－6－カルボキシラート

この化合物はエチル＝1－シクロプロピル－4－メトキシ－1H－インドール－6－カルボキシラートのための手順に従って、ただし酢酸ブromoエチルを MeI の代わりに用いて調製した。

【0455】

参考例 4 6

エチル＝4－(1－メチル－2－オキシエチル)－3－ニトロベンゾエート

炭酸水素ナトリウム (318 mg) を、DMF (5 ml) 中のエチル＝3－ニトロ－4－(2－オキシエチル) ベンゾエート (401 mg) 及び MeI (426 mg) の混合物

10

20

30

40

50

に添加して、室温で一晩攪拌し、酢酸エチルで希釈して、水及び飽和食塩水をその順序で用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過して、濃縮し、シリカゲルカラム（ヘキサン／酢酸エチル）を通して精製して、表題化合物（227mg）を無色の油状物として得た。

【0456】

参考例47

エチル＝1，4－ジメトキシ－3－メチル－1H－インドール－6－カルボキシラート

参考例40の方法に従って、目的化合物は、無色の油状物として、ただしエチル＝5－メトキシ－4－（1－メチル－2－オキシエチル）－3－ニトロベンゾエートを、エチル＝3－メトキシ－5－ニトロ－4－（2－オキシエチル）ベンゾエートの代わりに用いて得た。

10

【0457】

参考例48

t e r t－ブチル＝6－〔（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）アミノ〕－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

t e r 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（16.3g）、5－アミノ－1－メチル－1H－ピラゾール（4.00g）、酢酸パラジウム（922mg）、2－（ジ－t－ブチルホスフィノ）ビフェニル（1.23g）及び炭酸セシウム（16.1g）を、1，4－ジオキサン（20mL）に懸濁して、110℃で5時間加熱還流した。その反応液をセライトを通じて濾過して、セライト上の残渣をクロロホルムで洗浄し、その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（ヘキサン／EtOAc）を通して精製して、目的化合物を黄色の非結晶物質として得た。

20

【0458】

参考例49

6－〔（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）アミノ〕スピロ〔クロマン－2，4’－ピペリジン〕－4－オン塩酸塩

目的化合物は、参考例18に記載の手順に従って、ただしt e r t－ブチル＝6－〔（1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）アミノ〕－4－オキソスピロ〔クロマン－2，4’－ピペリジン〕－1’－カルボキシラートを、t e r t－ブチル＝4－オキソ－6－（1H－テトラゾール－5－イル）スピロ〔クロマン－2，4’－ピペリジン〕－1’－カルボキシラートの代わりに用いて製造した。

30

【0459】

参考例50

1’－t e r 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〕－カルボン酸カルバモイルメチルアミド

t e r t－ブチル＝6－カルボキシ－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（7.50g、20.8mmol）、グリシンアミド塩酸塩（2.76g、24.9mmol）、EDCI（4.78g、24.9mmol）、HOBT（3.78g、24.9mmol）、及びTEA（5.80ml、41.6mmol）を、DMF（75ml）に懸濁して、室温で23時間攪拌した。溶媒の除去後、残渣をEtOAc及びH₂Oで希釈した。その水層をEtOAcで抽出し、その合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。その乾燥剤を濾過によって除去し、その濾液を減圧下で濃縮した。残渣をMeOH－Et₂Oで粉砕して、その不溶性の固体を濾過によって収集して、目的化合物を無色の固体として得た。

40

【0460】

参考例51

4－オキソスピロ〔クロマン－2，4’－ピペリジン〕－6－カルボン酸カルバモイルメチルアミド塩酸塩

50

目的化合物は参考例 18 に従って、ただし 1'-tert-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]-カルボン酸 N-カルバモイルメチルアミドを、tert-ブチル=4-オキソ-6-(1H-テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラートの代わりに用いて生成した。

【0461】

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば、以下の薬理学的試験例によって証明される。

【0462】

生物学的アッセイ

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

試験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に、10 mM 濃度に溶解し、DMSO で希釈し、目的のアッセイ濃度に比べ 100 倍濃度の化合物の溶液を得る。ACC 酵素活性阻害試験は、Thampy 及び Wakil's 法 (J. Biol. Chem., Vol. 260, pp. 6318-6323 (1985)) の変法に従って実施する。具体的には、0.8 μ L の希釈した試験化合物を、アッセイプレート (Perkin Elmer Opti Plate) の各 96 ウェルにそれぞれ加え、次いで、40 μ L の基質溶液 (50 mM Hepes ナトリウム (pH 7.5)、2 mM DTT、10 mM ATP、500 μ M アセチル CoA、0.17 mM NaH [^{14} C] O₃ (58 mCi/mmole, Amer sham 製)、8 mM NaHCO₃) を各ウェルに加え、40 μ L 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 の牛胎児血清) を加える。次いで、プレートの上部を密閉し、プレートを静かに攪拌しながら 37 $^{\circ}$ C に 40 分間インキュベートする。次いで、20 μ L の 1 N HCl を各ウェルに加え、酵素反応を停止させ、アッセイプレートを一晩攪拌し、未反応の NaH [^{14} C] O₃ を除去する。次いで、100 μ L のシンチレータ (Perkin Elmer's Microscinti 40) を各ウェルに加え、プレートを攪拌し、固定された [^{14} C] の放射能を、マイクロプレートシンチレーションカウンター (Perkin Elmer's Topcount) を用いてカウントし、その放射能は各ウェルにおける酵素活性を表わす。コントロールとして試験化合物なしの DMSO を加えたウェルの放射能をベースとし、試験化合物の、ヒト ACC1 及び ヒト ACC2 酵素阻害活性を計算する。

【0463】

本発明の化合物を、この方法に従って試験し、試験した全ての化合物が、ACC1 及び ACC2 の両方を阻害した。結果は、以下の表に示される。

【0464】

10

20

30

【表 1】

表. 1 マイクロモル／リットル化合物による阻害 (%)

化合物	ヒト ACC1	ヒト ACC2	
実施例 1	91 %	89 %	
実施例 2	93 %	93 %	
実施例 3	100 %	97 %	
実施例 4	96 %	97 %	10
実施例 5	99%	99%	
実施例 7	100%	99%	
実施例 8	99 %	99 %	
実施例 10	93 %	96 %	
実施例 11	99 %	98 %	
実施例 13	100 %	99 %	
実施例 17	98 %	99 %	20
実施例 23	99%	98%	
実施例 24	99%	100%	
実施例 31	97%	98%	
実施例 36	99%	99%	
実施例 45	100%	100%	
実施例 56	99%	99%	
実施例 57	99%	99%	30

【0465】

実施例 1～60 の化合物を含む、本発明の代表的な化合物は、前記アッセイで試験され、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%以上の阻害割合を有し、ACC-2 について、50%以上の阻害割合を有することがわかった。

【0466】

B. 生体内の体重、体脂肪量、脂肪肝及び血漿グルコース濃度における ACC1/2 阻害効果

体重、体脂肪量、脂肪肝及び血漿グルコース濃度における ACC1/2 の阻害効果は、肥満を起こす高脂肪食又は KKAY 糖尿病マウス中で測定することができる。

【0467】

約 6 週齢のオスの C57black/6J マウスを個々に飼育し、研究前に 2 週間、固形飼料を与える。次いで、投与前 5 週間、60% 脂肪食をマウスに与える。高脂肪食のマウス (n=8) に、賦形剤コントロール (0.5% メチルセルロース溶液) 又は ACC1/2 阻害剤 (種々の濃度) のいずれかを経口的に 6 週間投与する。体重を毎日測定し、脂肪量を 1 週おきに NMR により測定する。肝臓のトリグリセリド含量を 6 週目に測定する。効果的な ACC1/2 阻害剤は、ACC1/2 阻害剤で処理されたオスの C57black/6J マウスにおいて、賦形剤のコントロール群に比べ、体重の増加を減少し、脂肪量の増加を減少し、肝臓のトリグリセリド含量を減少させる。

【0468】

約 8 週齢のオスの K K A y マウスを個々に飼育し、研究前にこの状態を 2 週間維持する。マウス (n = 10) に、賦形剤コントロール (0.5% メチルセルロース溶液) 又は A C C 1 / 2 阻害剤 (種々の濃度) のいずれかを経口的に 2 週間投与する。2 週目に、最後の投与の 23 時間目に血液を採取し、血漿グルコース濃度を測定する。有効な A C C 1 / 2 阻害剤は、A C C 1 / 2 阻害剤で処理された K K A y マウスにおいて、賦形剤のコントロール群に比べ、血漿グルコース濃度を減少させる。

【0469】

C. ヒトにおける食事摂取及びグルコース／インスリン濃度における影響についての研究

インスリン抵抗性状態の前糖尿病状態を示す、空腹時のプラズマグルコースレベルが低下し、耐糖能が低下し、又は血清インスリンが上昇した、BMI が 30 以上の 800 人のヒト、及び II 型糖尿病を示す、血清グルコース濃度が上昇したヒトは、食事療法及び身体活動の上昇を助言される。食事量の標準化プログラム、身体活動、及び生活様式の変更を含む、2 週間のプラセボが実施される期間の後、患者は、プラセボ、及び式 (I) の化合物の効果的投与の 2 つの処置群に無作為に選ばれる。既に効果を測定したように、式 (I) の化合物を 1 日あたり 1 回又はそれ以上与えられる。患者は 6 ヶ月間処置され、体重を隔週で測定され、食欲、空腹感、満腹度が標準的な質問者を用いて毎週測定される。血清グルコース、インスリン濃度及び体重は、0 日、毎月、及び最終投与後に測定される。

【0470】

有効な化合物は、体重の減少、血清インスリン濃度の改善をもたらし、インスリン感受性の改善、又はより低い空腹時血糖濃度を示す。

製剤例 1

実施例 1 の化合物 20.0 g、乳糖 417 g、結晶セルロース 80 g 及び部分アルファ化デンプン 80 g を V 型混合機を用いて混合した後、ステアリン酸マグネシウム 3.0 g を加え混合する。混合末を常法に従い打錠し直径 7.0 mm、1 錠の重量 150 mg の錠剤 3000 錠を得る。

【0471】

一錠 (150 mg) あたりの含有量

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

製剤例 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 を精製水 172.5 g に溶解した後、二酸化チタン 2.1 g を分散し、コーティング液を調製する。別に調製した製剤例 1 の錠剤 2500 錠にハイコーターミニを用いてコーティング液をスプレーコーティングし、重量 155 mg のフィルムコート錠を得る。

【0472】

一錠 (155 mg) あたりの含有量

製剤例 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

【0473】

本発明を、特定の実施態様を参考にして記載又は説明したが、当業者は、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく、種々の変更、修飾及び置換をすることができることが認められる。例えば、肥満、糖尿病、肥満関連疾患、又は、本明細書に開示された本発明の化

10

20

30

40

50

合物についての他の適応症を治療する患者又は哺乳動物の反応における種々の結果により、本明細書に示されたような好ましい投与量以外の有効な投与量が適用できる。同様に、観察される特定の薬理学反応は、選択された特定の活性化合物、又は現薬学的担体の有無、製剤のタイプ、用いられる投与方法に従い、及び依存して変化し得、結果における、そのような予想される変形又は相違は、本発明の目的及び実施態様に従い、予測される。したがって、本発明は、以下の請求の範囲の範囲によってのみ定められ、このような請求の範囲は、合理的に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 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 3/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
	C 0 7 D 519/00	3 1 1

(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1 3 番1 2 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

(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 飯野 智晴

〒1 0 2 - 8 6 6 7 日本国東京都千代田区九段北1 - 1 3 - 1 2 北の丸スクエア

- (72)発明者 常名 英毅
〒102-8667 日本国東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
- (72)発明者 柴田 淳
〒102-8667 日本国東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
- (72)発明者 島村 整
〒102-8667 日本国東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
- (72)発明者 山川 建
〒102-8667 日本国東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
- (72)発明者 ヤン, リフー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 特表2010-511035 (JP, A)
国際公開第04/092179 (WO, A1)
国際公開第08/065508 (WO, A1)
特開平04-217960 (JP, A)
特開2005-119987 (JP, A)
国際公開第07/011811 (WO, A1)
国際公開第07/011809 (WO, A1)
国際公開第08/088692 (WO, A1)
国際公開第06/040329 (WO, A1)
国際公開第06/117669 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 491/107
A61K 31/436
A61K 31/454
A61K 31/4545
A61K 31/5377
A61P 1/04
A61P 1/16
A61P 3/04
A61P 3/06
A61P 3/08
A61P 3/10
A61P 5/00
A61P 9/00
A61P 9/04
A61P 9/10
A61P 9/12
A61P 11/00
A61P 13/12
A61P 15/08
A61P 15/10
A61P 17/00
A61P 19/02
A61P 19/06
A61P 27/02

A 6 1 P 3 1 / 0 0
A 6 1 P 3 1 / 0 4
A 6 1 P 3 1 / 1 0
A 6 1 P 3 3 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)