

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5271917号

(P5271917)

(45) 発行日 平成25年8月21日 (2013. 8. 21)

(24) 登録日 平成25年5月17日 (2013. 5. 17)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 491/107 C S P

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 519/00

A 6 1 K 31/438 (2006. 01)

A 6 1 K 31/438

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

請求項の数 5 (全 168 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-545580 (P2009-545580)
 (86) (22) 出願日 平成20年1月8日 (2008. 1. 8)
 (65) 公表番号 特表2010-515734 (P2010-515734A)
 (43) 公表日 平成22年5月13日 (2010. 5. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/000247
 (87) 国際公開番号 W02008/088692
 (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, 303
 (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

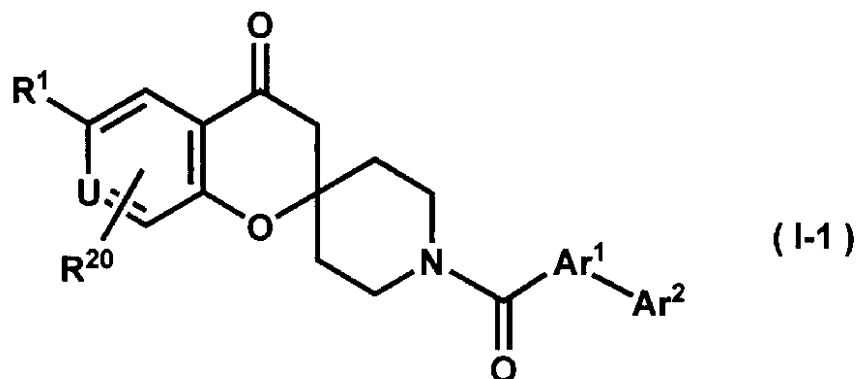
(54) 【発明の名称】 スピロクロマノン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I-1)

【化 1】



〔式中、

A r ¹ はベンゼン、ピラゾール、イソオキサゾール、ピリジン、インドール、1H-インダゾール、1H-フロ [2, 3-c] ピラゾール、1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール、ベンゾイミダゾール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン及び1H-ピラズロ [3, 4-b] 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、 Ar^2 を有し、更に R^3 から選択される1又は2以上の置換基を有していてもよい基を意味し；

Ar^2 はフェニル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、インドリル基及びベンゾ[b]チエニル基からなる群より選択される芳香環基であって、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、C2-C7アルカノイルアミノ基、C1-C6アルキルカルバモイル基、シクロ-C3-C6アルキルカルバモイル基、(C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル)カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルキルスルホニルアミノ基及びテトラゾリル基からなる群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；または

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であって、該複素環基は、
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；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；ジヒドロピリジル基；チオモルホリニル基；およびピペラジニル基からなる群より選択され；

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^3 は

ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、C2-C6アルケニル基、シクロ-C3-C6アルキル基若しくは $-N(R^e)R^f$ 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、フェノキシ基、C1-C6アルコキシ基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルチオ基若しくはシクロ-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アルキルオキシ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルチオ基又はシクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルキルチオ基中のシクロ-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；

ハロゲン原子、水酸基、シクロ-C3-C6アルキル基及びC1-C6アルコキシ基からなる群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、ニトロ基、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アルコキシ基及びC1-C6アルキルチオ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、フェニル基、1, 2, 4-トリアゾリル基若しくはテトラゾリル基を意味し；

Q^1 及び Q^2 は、単結合を意味し；

R^a は、水素原子を意味し、 R^b 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

10

20

30

40

50

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し；

R^c、R^d 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 アルキル基を意味し；

R^e 及び R^f 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 C 2 - C 5 アルキレン基を意味し；

U はメチン基を意味する」で表される化合物、又はその塩若しくはエステル。

【請求項 2】

R¹ の -Q¹ - N(R^a) - Q² - R^b で表される基が 2-メチル-3-ピラゾリルアミノ基である請求項 1 記載の化合物、又はその塩若しくはエステル。

10

【請求項 3】

R¹ の複素環基が、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ-C 1 - C 6 アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基である請求項 1 記載の化合物、又はその塩若しくはエステル。

【請求項 4】

以下の化合物である請求項 1 記載の化合物、又はその塩若しくはエステル：

(1) 1' - { [4 - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) フェニル] カルボニル} - 6 - (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' - { [2, 6-ビス (4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] カルボニル} - 6 - (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

(3) 1' - { [2-メトキシ-6-フェニルピリジン-4-イル] カルボニル} - 6 - (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、

(4) 1' - { [3 - (1H-インドール-5-イル) - 5-メトキシフェニル] カルボニル} - 6 - (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) 1' - { [2, 6-ジメトキシビフェニル-4-イル] カルボニル} - 6 - (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、

(6) 1' - { [2, 6-ジメトキシビフェニル-4-イル] カルボニル} - 6 - (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、

30

(7) 1' - { [3-ピロリジン-1-イル-5 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル] カルボニル} - 6 - (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、

(8) 6 - [(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ] - 1' - { [2-フェニル-6 - (テトラゾール-5-イル) ピリジン-4-イル] カルボニル} スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(9) [5 - (4-オキソ-1' - { [3 - (ピロリジン-1-イル-5 - (1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル] カルボニル} スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル) - テトラゾール-2-イル] メチル = 2, 2-ジメチルプロパノアート、

40

(10) [5 - (1' - { [2, 6-ジメトキシビフェニル-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) - テトラゾール-2-イル] メチル = 2, 2-ジメチルプロパノアート、

(11) 1' - { [3-エトキシ-5 - (テトラゾール-5-イル) フェニル] カルボニル} - 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・ナトリウム塩、

(12) 1' - { [3, 5-ジエトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] カルボニル} - 6 - (テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2

50

, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(14) 6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1' - { [5 - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-3-イル] カルボニル} スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(15) 1' - { [3-エトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] カルボニル} - 6 - (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) 6 - [(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) アミノ] - 1' - { [3 - (ピロリジン-1-イル) - 5 - (テトラゾール-5-イル) フェニル] カルボニル} スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(17) 5 - (4-オキソ-1' - { [5 - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-3-イル] カルボニル} - スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル) ピリジン-3-カルボキサミド・ナトリウム塩、

(18) 1' - { [3, 5-ジエトキシ-4 - (1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] カルボニル} - 6 - (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、

(19) 1' - { [3, 5-ジエトキシ-4 - (1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] 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、

(20) 1' - { [3, 5-ジエトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] 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、

(22) 1' - { [3, 5-ジエトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] 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、

(23) 1' - { [3, 5-ジエトキシ-4-イソオキサゾール-4-イル) フェニル] カルボニル} - 6 - (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、

(24) 5 - (1' - { [2, 6-ジメトキシビフェニル-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) ピリジン-3-カルボン酸、

(25) 5 - (1' - { [3, 5-ジエトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] 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-3-カルボン酸、

(26) 5 - (1' - { [3, 5-ジエトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] 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-3-カルボン酸・ナトリウム塩、

(27) [5 - (1' - { [3, 5-ジエトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] 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) - 2H-テトラゾール-2-イル] メチル=2, 2-ジメチルプロパノアート、

(29) 1' - { [3-エトキシ-5-メトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] カルボニル} - 6 - (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) 1' - { [3-エトキシ-5-メトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] カルボニル} - 6 - (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、

(31) 1' - { [3, 5-ジエトキシ-4 - (6-フルオロピリジン-3-イル) フェニル] カルボニル} - 6 - (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

(32) 1' - { [3, 5-ジエトキシ-4-(2-フルオロピリジン-4-イル) フェニル] カルボニル } - 6 - (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' - { [4-(2-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) - 3, 5-ジメトキシフェニル] カルボニル } - 6 - (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、

(34) ナトリウム = 5 - (1' - { [3, 5-ジエトキシ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル) フェニル] 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-3-カルボキシラート、

(35) ナトリウム = 5 - (1' - { [3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] 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-カルボキシラート、

(36) ナトリウム = 2 - (1' - { [3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] 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-4-カルボキシラート、

(37) 4 - (1' - { [3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] 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-4-カルボン酸、

(38) 1' - { [1-(1-メチルエチル) - 6-フェニル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル] カルボニル } - 6 - (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、

(39) 1' - [(1, 3-ジフェニル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] - 6 - (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) 1' - { [1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル) - 1H-インドール-6-イル] カルボニル } - 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、

(42) 1' - { [1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル) - 1H-インドール-6-イル] カルボニル } - 6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(43) 1' - [(3-シクロプロピル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] - 6 - (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、

(44) 1' - { [1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル) - 1H-インドール-6-イル] カルボニル } - 6 - [6-(メチルオキシ) ピリジン-3-イル] スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(45) 1' - { [1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル) - 1H-インドール-6-イル] カルボニル } - 6 - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(47) 1' - [(1, 3-ジフェニル-1H-インダゾール-6-イル) カルボニル] - 6 - (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、

(48) 1' - { [4-メトキシ-1-フェニル-1H-インドール-6-イル] カルボニル } - 6 - (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、

(49) 1' - [(3-フェニル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] - 6 - (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) 1' - [(3-クロロ-1-フェニル-1H-インドール-5-イル) カルボニル] - 6 - (テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -

10

20

30

40

50

4-オン、

(51) 1'-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル)カルボニル]-6-(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、

(52) 1'-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル)カルボニル]-6-(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、

(53) 1'-[(2-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-6-(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

(54) 1'-[(1-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(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-エチル-3-フェニル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル)カルボニル]-6-(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-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(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) 1'-[(3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)カルボニル]-6-(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

(58) ナトリウム=5-{1'-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-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-3-カルボキシラート、

(59) ナトリウム=5-{1'-[(3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-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-3-カルボキシラート、

(60) ナトリウム=4-{1'-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-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-カルボキシラート、

30

(61) 1'-{[3-(ジフルオロメチル)-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル]カルボニル}-6-(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、

(62) メチル=5-{1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-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、

(63) (5-{1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}-2H-テトラゾール-2-イル)メチル=ピバレート、

40

(64) 4-{1'-[(3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-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-ピリジンカルボン酸、

(65) 2-メチル-5-{1'-[(3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-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、

(66) 3-カルボキシ-5-{1'-[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,5-ジエトキシベンゾイル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ピリジニウム・トリフルオロアセタート、

(67) 5-(1'-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イ

50

ル] - 3, 5-ジエトキシベンゾイル} - 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、

(68) 6 - {1' - [3, 5-ジメトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] - 4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル} ニコチンアミド、

(71) ナトリウム = 6 - {1' - [3, 5-ジエトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] - 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、

(72) 6 - (1, 1-ジオキシド-4-チオモルホリニル) - 1' - [3-エトキシ-5-メトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(75) 5 - {1' - [3-エトキシ-5-メトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] - 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、

(76) 6 - (4-アセチル-1-ピペラジニル) - 1' - [3-エトキシ-5-メトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(77) 6 - {1' - [3-エトキシ-5-メトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] - 4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 6-イル} ニコチンアミド、

(79) 1' - [3-エトキシ-5-メトキシ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] - 6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] - 4-オン、

(80) 1' - [(3-メチル-1-フェニル-1H-フロ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] - 6 - (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

(81) ナトリウム = 5 - [3-シクロプロピル-5 - ({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-1-イル] テトラゾリド。

【請求項5】

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

【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 [Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100 (18), 10207-12頁 (2003年) 参照]。

10

20

30

40

50

【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

【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。

30

【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。

【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。

40

【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じ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

50

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、本発明の新規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。

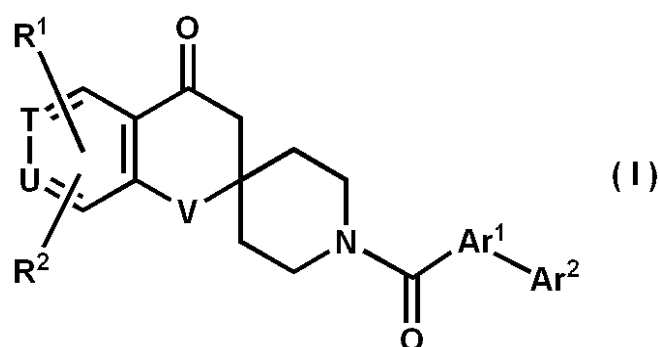
【0009】

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】



【0011】

[式中、Ar¹ はベンゼン、ピラゾール、イソオキサゾール、ピリジン、インドール、1H-インダゾール、1H-フロ[2,3-c]ピラゾール、1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール、ベンゾイミダゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[1,5-a]ピリジン及び1H-ピラゾロ[3,4-b]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、Ar²を有し、更にR³から選択される1又は2以上の置換基を有していてもよい基を意味し；

Ar² はフェニル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、インドリル基及びベンゾ[b]チエニル基からなる群より選択される芳香環基であって、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、C2-C7アルカノイルアミノ基、C1-C6アルキルカルバモイル基、シクロ-C3-C6アルキルカルバモイル基、(C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル)カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルキルスルホニルアミノ基及びテトラゾリル基からなる群より選択される置換基を有していてもよい基を意味し；

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；

ハロゲン原子、水酸基、アジド基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基及び C 1 - C 6 アルキルスルホニル基からなる群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、オキソ基、チオキソ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ - C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 7 アルカノイルオキシ - C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロ - C 1 - C 6 アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C 2 - C 7 アルカノイル基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルスルホニル基及び - CO - N (R^c) R^d 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、C 1 - C 6 アルキル基若しくは C 2 - C 6 アルケニル基を意味し；

10

R³ はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、C 2 - C 6 アルケニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル基若しくは - 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、フェノキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 6 アルキルチオ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルチオ基若しくはシクロ - 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 アルキルオキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルオキシカルボニル基、シクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルコキシ基、シクロ - C 3 - C 6 アルキルチオ基又はシクロ - C 3 - C 6 アルキル - C 1 - C 6 アルキルチオ基中のシクロ - 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；

20

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

30

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、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 (Rⁱ) 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

40

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、C 1 - C 6 アルキル基若しくはハロ - C 1 - C 6 アルキル基を意味し；

R^e 及び R^f 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 C 2 - C 5 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] 。

50

【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、又は除草剤として有用である。

10

【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、式（I）で表される化合物、及びその塩及び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。

20

【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、ブromoメチル基、ヨードメチル基等が挙げられる。

30

【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。

40

【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】

50

「C 1－C 6 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】

「ハロー-C 1－C 6 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 C 1－C 6 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-ジクロロエトキシ基、プロモメトキシ基、ヨードメトキシ基等が挙げられる。

10

【0024】

「C 1－C 6 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】

「C 2－C 7 アルカノイル基」とは、前記 C 1－C 6 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。

20

【0026】

「ハロー-C 2－C 7 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 C 2－C 7 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が挙げられる。

【0027】

「C 2－C 7 アルカノイルアミノ基」とは、前記 C 2－C 7 アルカノイル基にモノ置換又はジ置換、好ましくはモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

30

【0028】

「C 1－C 6 アルキルカルバモイル基」とは、前記 C 1－C 6 アルキル基にモノ置換又はジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチル（メチル）カルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

【0029】

「シクロ-C 3－C 6 アルキルカルバモイル基」とは、前記シクロ-C 3－C 6 アルキル基にモノ置換又はジ置換、好ましくはモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばシクロプロピルカルバモイル基、シクロブチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基等が挙げられる。

40

【0030】

「C 1－C 6 アルコキシ-C 1－C 6 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 の同一又は異なる前記 C 1－C 6 アルコキシ基で置換された前記 C 1－C 6 アルキル基を意味し、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、1-メトキシ-1-メチルエチル基、1, 2-ジメトキシエチル基、3-メトキシプロピル基等が挙げられる。

【0031】

50

「(C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル)カルバモイル基」とは、前記C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル基にモノ置換又はジ置換、好ましくはモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えば(メトキシメチル)カルバモイル基、(エトキシメチル)カルバモイル基、(2-メトキシエチル)カルバモイル基、(2-エトキシエチル)カルバモイル基、(1-メトキシ-1-メチルエチル)カルバモイル基、(1,2-ジメトキシエチル)カルバモイル基、(3-メトキシプロピル)カルバモイル基等が挙げられる。

【0032】

「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。

10

【0033】

「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。

【0034】

「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。

20

【0035】

「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。

【0036】

「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。

30

【0037】

「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が挙げられる。

40

【0038】

「C1-C6アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記C1-C6アルキルスルホニル基にモノ置換又はジ置換、好ましくはモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、イソブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、ペンチルスルホニルアミノ基、イソペンチルスルホニルアミノ基、ヘキシルスルホニルアミノ基、イソヘキシルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0039】

「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

50

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。

【0040】

「アリール基」としては、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0041】

「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C1-C6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。

10

【0042】

「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。

【0043】

「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。

20

【0044】

「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。

30

【0045】

「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, 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、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。

40

【0046】

「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。

【0047】

50

「シクロ-C 3-C 6アルキルオキシカルボニル基」とは、前記シクロ-C 3-C 6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。

【0048】

「シクロ-C 3-C 6アルキル-C 1-C 6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のシクロ-C 3-C 6アルキル基で置換された前記C 1-C 6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。

【0049】

「シクロ-C 3-C 6アルキルチオ基」とは、前記シクロ-C 3-C 6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。

【0050】

「シクロ-C 3-C 6アルキル-C 1-C 6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のシクロ-C 3-C 6アルキル基で置換された前記C 1-C 6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。

【0051】

「シクロ-C 3-C 6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-C 3-C 6アルキル基が、前記シクロ-C 3-C 6アルキル基であるか、又は当該シクロ-C 3-C 6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-C 3-C 6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-C 3-C 6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。

【0052】

「C 1-C 6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。

【0053】

「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。

【0054】

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。

【0055】

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

10

20

30

40

50

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。

【0056】

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。

【0057】

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－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。

【0058】

「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。

【0059】

前記式（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。

【0060】

Ar¹はベンゼン、ピラゾール、イソオキサゾール、ピリジン、インドール、1H－インダゾール、1H－フロ[2，3－c]ピラゾール、1H－チエノ[2，3－c]ピラゾール、ベンゾイミダゾール、1，2－ベンゾイソオキサゾール、イミダゾ[1，2－a]ピリジン、イミダゾ[1，5－a]ピリジン及び1H－ピラゾロ[3，4－b]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、Ar²を有し、更にR³から選択される1又は2以上の置換基を有していてもよい基を意味する。

【0061】

「ベンゼン、ピラゾール、イソオキサゾール、ピリジン、インドール、1H－インダゾール、1H－フロ[2，3－c]ピラゾール、1H－チエノ[2，3－c]ピラゾール、ベンゾイミダゾール、1，2－ベンゾイソオキサゾール、イミダゾ[1，2－a]ピリジン、イミダゾ[1，5－a]ピリジン及び1H－ピラゾロ[3，4－b]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、Ar²に必ず結合して少なくとも2価の基を意味するが、必要に応じ、更にR³から選択される1又は2以上の置換基を有していてもよく、該置換基と結合して3価又は4価以上の

基であってもよい。Ar²及びR³から選択される1又は2以上の置換基は、それぞれ独立して、Ar¹上の結合可能な任意の位置に結合することができる。

【0062】

Ar¹としては、例えばベンゼン、ピリジン、インドール、1H-インダゾール、1H-チエノ[2, 3-c]ピラゾール及びベンゾイミダゾール等の芳香環から形成される基が好適である。

【0063】

Ar²はフェニル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、インドリル基及びベンゾ[b]チエニル基からなる群より選択される芳香環基であって、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、C2-C7アルカノイルアミノ基、C1-C6アルキルカルバモイル基、シクロ-C3-C6アルキルカルバモイル基、(C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル)カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニルアミノ基及びテトラゾリ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。

【0064】

Ar²の芳香環基は無置換であるか、又はハロゲン原子、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、C2-C7アルカノイルアミノ基、C1-C6アルキルカルバモイル基、シクロ-C3-C6アルキルカルバモイル基、(C1-C6アルコキシ-C1-C6アルキル)カルバモイル基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C1-C6アルキルスルホニルアミノ基及びテトラゾリル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1選択される置換基を有する。

【0065】

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。

【0066】

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。

【0067】

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。

【0068】

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。

【0069】

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。

【0070】

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。

【0071】

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。

【0072】

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。

【0073】

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。

【0074】

該置換基のC 2-C 7 アルカノイルアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基等が好適である。

【0075】

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

10

【0076】

該置換基のシクロ-C 3-C 6 アルキルカルバモイル基としては、例えばシクロプロピルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基等が好適である。

【0077】

該置換基の(C 1-C 6 アルコキシ-C 1-C 6 アルキル)カルバモイル基としては、例えば(メトキシメチル)カルバモイル基等が好適である。

【0078】

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。

20

【0079】

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。

【0080】

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

【0081】

該置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、C 1-C 6 アルキル基、C 1-C 6 アルコキシ基、C 2-C 7 アルカノイルアミノ基、(C 1-C 6 アルコキシ-C 1-C 6 アルキル)カルバモイル基、C 2-C 7 アルコキシカルボニル基、C 1-C 6 アルキルスルホニル基、C 1-C 6 アルキルスルホニルアミノ基、テトラゾリル基等が好適である。

30

【0082】

A r²の「芳香環基」それ自体としては、例えばフェニル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、インドリル基等が好適である。

【0083】

A r²の具体例としては、例えばフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、3-ニトロフェニル基、3-シアノフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3-ジフルオロメチルフェニル基、4-ジフルオロメチルフェニル基、3-ヒドロキシメチルフェニル基、4-ヒドロキシメチルフェニル基、3-シクロプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、3-(2-プロペニル)フェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-ジフルオロメトキシフェニル基、4-ジフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-シクロペンチルカルバモイルフェニル基、4-(メトキシメチル)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、4-メトキシカルボニルフェニル基、3-メチルスルホニルフェニル基、4-メチルスルホニル

40

50

アミノフェニル基、4-(5-テトラゾリル)フェニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、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-シクロプロピル-4-ピラゾリル基、1-ジフルオロメチル-4-ピラゾリル基、1-エチル-4-ピラゾリル基、2-チアゾリル基、5-チアゾリル基、2-メチル-5-オキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、5-テトラゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、2-フルオロ-4-ピリジル基、6-フルオロ-3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、2-ピラジニル基、5-ピリミジニル基、2-インドリル基、3-インドリル基、4-インドリル基、5-インドリル基、2-ベンゾ[b]チエニル基等が挙げられ、中でもフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-(5-テトラゾリル)フェニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、4-ピラゾリル基、1-メチル-4-ピラゾリル基、1-エチル-4-ピラゾリル基、5-チアゾリル基、2-メチル-5-オキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5-テトラゾリル基、2-ピリジル基、5-インドリル基等が好適である。

10

【0084】

R³はハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、カルボキシル基、C2-C6アルケニル基、シクロ-C3-C6アルキル基若しくは-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、フェノキシ基、C1-C6アルコキシ基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルチオ基若しくはシクロ-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アルキルオキシ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルチオ基又はシクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルキルチオ基中のシクロ-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；ハロゲン原子、水酸基、シクロ-C3-C6アルキル基及びC1-C6アルコキシ基からなる群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、ニトロ基、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アルコキシ基及びC1-C6アルキルチオ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、フェニル基、1, 2, 4-トリアゾリル基若しくはテトラゾリル基を意味し、Ar¹の置換基として、必要に応じこれらから同一又は異なって1又は2以上選択される。

20

30

【0085】

R³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。

【0086】

R³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。

40

【0087】

R³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。

【0088】

R³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C2-C5アルキレン基を意味する。

【0089】

R^e又はR^f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

50

ある。

【0090】

R^e又はR^f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等が好適である。

【0091】

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C2-C5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、モルホリノ基を形成する。

【0092】

R^e及びR^fとしては、例えばC1-C6アルキル基か、一緒になって前記C2-C5アルキレン基を形成するとき等が好適である。

【0093】

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。

【0094】

R³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、フェノキシ基、C1-C6アルコキシ基、C2-C7アルコキシカルボニル基、C1-C6アルキルチオ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルチオ基若しくはシクロ-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アルキルオキシ基、シクロ-C3-C6アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルコキシ基、シクロ-C3-C6アルキルチオ基又はシクロ-C3-C6アルキル-C1-C6アルキルチオ基中のシクロ-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）」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。

【0095】

R³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。

【0096】

R³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。

【0097】

R³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等が好適である。

【0098】

R³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、シクロブチルオキシ基、3-テトラヒドロフラニルオキシ基等が好適である。

【0099】

R³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、シクロブチルオキシカルボニル基、3-テトラヒドロフラニルオキシカルボニル基等が好適である。

【0100】

10

20

30

40

50

R³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。

【0101】

R³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。

【0102】

R³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。

10

【0103】

R³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、フェノキシ基、C₁-C₆アルコキシ基、C₂-C₇アルコキシカルボニル基、C₁-C₆アルキルチオ基、シクロ-C₃-C₆アルキルオキシ基、シクロ-C₃-C₆アルキルオキシカルボニル基、シクロ-C₃-C₆アルキル-C₁-C₆アルコキシ基、シクロ-C₃-C₆アルキルチオ基若しくはシクロ-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アルコキシ基又はシクロ-C₃-C₆アルキルオキシ基等が好適である。

【0104】

20

R³の「ハロゲン原子、水酸基、シクロ-C₃-C₆アルキル基及びC₁-C₆アルコキシ基からなる群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、シクロ-C₃-C₆アルキル基及びC₁-C₆アルコキシ基からなる群より、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。

【0105】

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。

【0106】

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。

30

【0107】

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。

【0108】

R³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、メトキシメチル基等が好適である。

【0109】

40

R³の「ハロゲン原子、ニトロ基、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アルコキシ基及びC₁-C₆アルキルチオ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、フェニル基、1, 2, 4-トリアゾリル基若しくはテトラゾリル基」とは、無置換のフェニル基、1, 2, 4-トリアゾリル基若しくはテトラゾリル基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有するフェニル基、1, 2, 4-トリアゾリル基若しくはテトラゾリル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、ニトロ基、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アルコキシ基及びC₁-

50

C 6 アルキルチオ基からなる群より、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。

【0110】

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。

【0111】

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。

【0112】

該置換基のハロ-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、2, 2-ジフルオロエチル基等が好適である。

10

【0113】

該置換基のヒドロキシ-C 1 - C 6 アルキル基としては、例えばヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基等が好適である。

【0114】

該置換基のシクロ-C 3 - C 6 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。

【0115】

該置換基の C 2 - C 6 アルケニル基としては、例えばビニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基等が好適である。

【0116】

20

該置換基の 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、イソプロポキシ基等が好適である。

【0117】

該置換基のハロ-C 1 - C 6 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、2, 2-ジフルオロエチル基等が好適である。

【0118】

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、イソプロピルチオ基等が好適である。

【0119】

該置換基としては、例えばハロゲン原子、C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基等が好適である。

30

【0120】

前記置換基を有していてもよいフェニル基としては、例えばフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-メチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基等が挙げられ、中でもフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基等が好適である。

【0121】

前記置換基を有していてもよい 1, 2, 4-トリアゾリル基としては、例えば 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基等が好適である。

40

【0122】

前記置換基を有していてもよいテトラゾリル基としては、例えば 5-テトラゾリル基等が好適である。

【0123】

R³としては、例えばハロゲン原子、シクロ-C 3 - C 6 アルキル基若しくは-N(R^e)R^f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、C 1 - C 6 アルコキシ基若しくはシクロ-C 3 - C 6 アルキル基か；前記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、ニトロ基、水酸基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロ-C 1 - C 6 アルキル基、ヒドロキシ-C 1 - C 6 アルキル基、シクロ-C 3

50

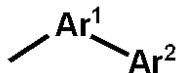
ーC₆アルキル基、C₂ーC₆アルケニル基、C₁ーC₆アルコキシ基、ハローC₁ーC₆アルコキシ基及びC₁ーC₆アルキルチオ基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基、1, 2, 4ーtriaゾリル基若しくはテトラゾリル基が好適である。

【0124】

したがって、本発明化合物中、次式

【0125】

【化2】



10

【0126】

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5ーメトキシー3ービフェニリル基、5ーエトキシー3ービフェニリル基、5ーイソプロピルオキシー3ービフェニリル基、5ー(1ーピロリジニル)ー3ービフェニリル基、3'ーシアノー5ーメトキシカルボニルー3ービフェニリル基、5ーメトキシー3'ーメトキシカルボニルー3ービフェニリル基、3'ーアセチルアミノー3ービフェニリル基、3'ーアセチルアミノー5ーメトキシー3ービフェニリル基、mーテルフェニルー5'ーイル基、5ー(5ーテトラゾリル)ー3ービフェニリル基、6ーメチルー5ー(5ーテトラゾリル)ー3ービフェニリル基、2ーシアノー4ービフェニリル基、2ーメトキシー4ービフェニリル基、2'ーフルオロー2ーメトキシー4ービフェニリル基、2, 6ージエトキシー4ービフェニリル基、2ーエトキシー6ーメトキシー4ービフェニリル基、2ー(2, 2ージフルオロエトキシ)ー6ーメトキシー4ービフェニリル基、2, 3'ージメトキシー4ービフェニリル基、2, 6ージメトキシー4ービフェニリル基、2'ーフルオロー2, 6ージメトキシー4ービフェニリル基、3'ーフルオロー2, 6ージメトキシー4ービフェニリル基、4'ーフルオロー2, 6ージメトキシー4ービフェニリル基、3'ークロロー2, 6ージメトキシー4ービフェニリル基、4'ークロロー2, 6ージメトキシー4ービフェニリル基、3'ーメチルー2, 6ージメトキシー4ービフェニリル基、4'ーメチルー2, 6ージメトキシー4ービフェニリル基、2, 3', 6ートリメトキシー4ービフェニリル基、2, 4', 6ートリメトキシー4ービフェニリル基、2ーエトキシー3'ーメトキシー4ービフェニリル基、2ーエトキシー4'ーメトキシー4ービフェニリル基、2ー(2ーヒドロキシエトキシ)ー4'ーメトキシー4ービフェニリル基、2ー(2ーヒドロキシエトキシ)ー6ーメトキシー4ービフェニリル基、3ー(5ーインドリル)フェニル基、3ー(5ーインドリル)ー5ーメトキシフェニル基、4ー(5ーインドリル)ー3, 5ージメトキシフェニル基、4ー(2ーフリル)ー3, 5ージメトキシフェニル基、4ー(3ーフリル)ー3, 5ージメトキシフェニル基、3, 5ージメトキシー4ー(2ーチエニル)フェニル基、3ーエトキシー4ー(3ーピラゾリル)フェニル基、3, 5ージメトキシー4ー(4ーピラゾリル)フェニル基、3ーメトキシー4ー(1ーメチルー4ーピラゾリル)フェニル基、3, 5ージメトキシー4ー(1ーメチルー4ーピラゾリル)フェニル基、3ーエトキシー4ー(4ーピラゾリル)フェニル基、3, 5ージエトキシー4ー(4ーピラゾリル)フェニル基、3ーエトキシー4ー(1ーメチルー4ーピラゾリル)フェニル基、3, 5ージエトキシー4ー(1ーエチルー4ーピラゾリル)フェニル基、3ー(2ーヒドロキシエトキシ)ー5ーメトキシー4ー(1ーメチルー4ーピラゾリル)フェニル基、3ーエトキシー5ーメトキシー4ー(1ーメチルー4ーピラゾリル)フェニル基、4ー(1ーシクロプロピルー4ーピラゾリル)ー3, 5ージエトキシフェニル基、4ー(1ージフルオロメチルー4ーピラゾリル)ー3, 5ージエトキシフェニル基、3, 5ージメトキシー4ー(2ーチアゾリル)フェニル基、3, 5ージメトキシー4ー(5ーチ

20

30

40

50

アゾリル) フェニル基、3, 5-ジメトキシ-4-(2-メチル-5-オキサゾリル) フェニル基、3, 5-ジエトキシ-4-(4-イソオキサゾリル) フェニル基、3-メトキシ-5-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル基、3-エトキシ-5-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル基、3-モルホリノ-5-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル基、3, 5-ジ-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルフェニル基、3-メトキシ-5-(5-テトラゾリル) フェニル基、3-エトキシ-5-(5-テトラゾリル) フェニル基、3-エトキシ-4-メチル-5-(5-テトラゾリル) フェニル基、3-シクロプロピル-5-(5-テトラゾリル) フェニル基、3-シクロプロピルオキシ-5-(5-テトラゾリル) フェニル基、3-シクロブチルオキシ-5-(5-テトラゾリル) フェニル基、3-モルホリノ-5-(5-テトラゾリル) フェニル基、3-メトキシ-5-(3-ピリジル) フェニル基、3-エトキシ-4-(6-フルオロ-3-ピリジル) フェニル基、3-エトキシ-4-(6-メトキシ-3-ピリジル) フェニル基、3, 5-ジエトキシ-4-(5-ピリミジニル) フェニル基、4-(5-インドリル) フェニル基、3-(1-ピロリジニル)-3-(2-ベンゾ [b] チエニル) フェニル基、5-(2-ベンゾ [b] チエニル) フェニル基、4, 6-ジフェニル-2-ピリジル基、6-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-4-フェニル-2-ピリジル基、2-クロロ-6-フェニル-4-ピリジル基、2-メトキシ-6-フェニル-4-ピリジル基、2-エトキシ-6-フェニル-4-ピリジル基、2-ジフルオロメトキシ-6-フェニル-4-ピリジル基、2-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)-4-ピリジル基、2-メトキシ-6-(3-メトキシフェニル)-4-ピリジル基、2-メトキシ-6-(4-メトキシフェニル)-4-ピリジル基、2-シクロプロピルオキシ-6-フェニル-4-ピリジル基、2-フェノキシ-6-フェニル-4-ピリジル基、2-フェニル-6-(3-テトラヒドロフラニルオキシ)-4-ピリジル基、2-ジメチルアミノ-6-フェニル-4-ピリジル基、2, 6-ジフェニル-4-ピリジル基、2, 6-ビス(4-フルオロフェニル)-4-ピリジル基、2-(4-ブロモフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-4-ピリジル基、2-メトキシ-6-(4-ピラゾリル)-4-ピリジル基、2-フェニル-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-(2-フルオロフェニル)-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-(3-フルオロフェニル)-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-(4-フルオロフェニル)-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-(3-メトキシフェニル)-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-(4-メトキシフェニル)-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-(5-テトラゾリル)-6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-ピリジル基、2-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-(4-シクロペンチルカルバモイルフェニル)-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-[4-(メトキシメチル)カルバモイルフェニル]-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-(3-アセチルアミノフェニル)-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-(4-メチルスルホニルアミノフェニル)-6-(5-テトラゾリル)-4-ピリジル基、2-メトキシ-6-[4-(5-テトラゾリル)フェニル]-4-ピリジル基、2-(5-インドリル)-6-メトキシ-4-ピリジル基、1-フェニル-5-インドリル基、3-クロロ-1-フェニル-5-インドリル基、3-メチル-1-フェニル-5-インドリル基、1-(2-ピリジル)-5-インドリル基、1-(2-ピラジニル)-5-インドリル基、1-シクロプロピル-3-(5-テトラゾリル)-5-インドリル基、3-シクロプロピル-1-(5-テトラゾリル)-5-インドリル基、1-シクロプロピル-7-エトキシ-3-(5-テトラゾリル)-5-インドリル基、1, 3-ジフェニル-5-インドリル基、1-フェニル-6-インドリル基、3-プロモ-1-フェニル-6-インドリル基、1-メチル-3-フェニル-6-インドリル基、4-メトキシ-1-フェニル-6-インドリル基、1, 3-ジフェニル-6-インドリル基、1-シクロプロピル-3-(5-テトラゾリル)-6-インドリル基、1-シクロプロピル-4-エトキシ-3-(5-テ

10

20

30

40

50

トラゾリル) - 6 - インドリル基、1 - シクロプロピル - 4 - (5 - テトラゾリル) - 6 - インドリル基、4 - メトキシ - 1 - (5 - テトラゾリル) - 6 - インドリル基、3 - メチル - 1 - フェニル - 5 - インダゾリル基、1 - メチル - 3 - フェニル - 6 - インダゾリル基、1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル基、1 - メチル - 2 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル基、2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル基、1 - シクロプロピル - 2 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル基、2 - シクロプロピル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル基、1, 2 - ジフェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル基、1 - フェニル - 1 H - ベンゾピラゾール - 5 - イル基、1, 3 - ジフェニル - 1 H - ベンゾピラゾール - 5 - イル基、1, 3 - ジフェニル - 1 H - ベンゾピラゾール - 6 - イル基、3 - フェニル - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 5 - イル基、3 - フェニル - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール - 6 - イル基、3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - フロ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、1 - フェニル - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、3 - メチル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、3 - シクロプロピル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、3 - シクロプロピル - 1 - フェニル - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、3 - メチル - 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、3 - エチル - 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、3 - シクロプロピル - 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、1, 3 - ジフェニル - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、3 - メトキシメチル - 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、1 - フェニル - 3 - (2 - ピリジル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、3 - フェニル - 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、8 - エトキシ - 3 - フェニルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル基、3 - フェニルイミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル基、1 - イソプロピル - 6 - フェニル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル基等が好ましく、中でも、例えば 5 - (5 - テトラゾリル) - 3 - ビフェニル基、2, 6 - ジエトキシ - 4 - ビフェニル基、2, 6 - ジメトキシ - 4 - ビフェニル基、3, 5 - ジエトキシ - 4 - (4 - ピラゾリル) フェニル基、3, 5 - ジエトキシ - 4 - (1 - メチル - 4 - ピラゾリル) フェニル基、3 - エトキシ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 4 - ピラゾリル) フェニル基、3, 5 - ジメトキシ - 4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾリル) フェニル基、1 - フェニル - 5 - インドリル基、1 - メチル - 3 - フェニル - 6 - インドリル基、1 - シクロプロピル - 4 - (5 - テトラゾリル) - 6 - インドリル基、1 - メチル - 3 - フェニル - 6 - インダゾリル基、3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - フロ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、3 - メチル - 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、1, 3 - ジフェニル - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基、3 - フェニル - 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - チエノ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル基等が好適である。

【0127】

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、

10

20

30

40

50

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－C 1－C 6アルキル基、ヒドロキシ－C 1－C 6アルキル基、C 2－C 7アルカノイルオキシ－C 1－C 6アルキル基、C 1－C 6アルコキシ基、ハロ－C 1－C 6アルコキシ基、ホルミル基、カルボキシル基、C 2－C 7アルカノイル基、C 2－C 7アルコキシカルボニル基、C 1－C 6アルキルスルホニル基及び－CO－N(R^c)R^d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、C 1－C 6アルキル基若しくはC 2－C 6アルケニル基を意味する。

10

【0128】

R¹又はR²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。

【0129】

R¹又はR²のC 2－C 6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。

【0130】

R¹又はR²の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、プロポキシ基等が好適である。

【0131】

R¹又はR²のハロ－C 1－C 6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。

20

【0132】

R¹又はR²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。

【0133】

R¹又はR²のハロ－C 2－C 7アルカノイル基としては、例えばジフルオロアセチル基、3－フルオロプロピオニル基等が好適である。

【0134】

R¹又はR²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。

30

【0135】

R¹又はR²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。

【0136】

R¹又はR²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。

【0137】

R¹又はR²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。

【0138】

R¹又はR²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。

40

【0139】

R¹又はR²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。

【0140】

R¹又はR²の－Q¹－N(R^a)－Q²－R^bで表される基において、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、C 2－C 6ア

50

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

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。

【0141】

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。

【0142】

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。

【0143】

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 $-CH_2-$ がより好ましい。

【0144】

R^a 又は R^b のC 2－C 6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。

【0145】

R^a 又は R^b のシクロ－C 3－C 6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。

【0146】

R^a 又は R^b のC 1－C 6アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基等が好適である。

【0147】

R^a 又は R^b のハロ－C 1－C 6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。

【0148】

R^a 又は R^b のシクロ－C 3－C 6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。

【0149】

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。

【0150】

R^a 又は R^b 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、tert－ブトキシカルボニル基等が好適である。

【0151】

R^a 又は R^b の $-N(R^i)R^j$ で表される基において、 R^i 及び R^j 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。

【0152】

R^i 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。

10

20

30

40

50

【0153】

R^a 又は R^b の $-N(R^i)R^j$ 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。

【0154】

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。

10

【0155】

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。

【0156】

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。

【0157】

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。

【0158】

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。

20

【0159】

R^a 又は R^b の前記置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基の「C1-C6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。

【0160】

R^a 又は R^b の前記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、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。

30

【0161】

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、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」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。

【0162】

該複素芳香環基上の置換基である「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」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C1-C6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。

40

【0163】

R^a 又は R^b の前記置換基を有していてもよいC1-C6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。

50

【0164】

R^a又はR^bの前記置換基を有していてもよいC1-C6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。

【0165】

R^a又はR^bとしては、例えば水素原子、C1-C6アルコキシ基、アラルキルオキシ
基、カルバモイル基、C2-C7アルコシカルボニル基、-N(Rⁱ)R^jで表される
基、前記置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基、前記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等が好適である。

【0166】

R¹又はR²の-Q¹-N(R^a)-Q²-R^bで表される基としては、例えばQ¹及
びQ²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、C1-C6ア
ルコキシ基、カルバモイル基及びC2-C7アルコ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
；

Q¹が-CO-で表される基であり、Q²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がカルバモイル基であるときか；又は

Q¹が-CO-で表される基であり、Q²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。

【0167】

R¹又はR²の-Q¹-N(R^a)-Q²-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

10

20

30

40

50

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等が好ましい。

【0168】

R¹又はR²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。

10

【0169】

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。

【0170】

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。

20

【0171】

該置換基のハロー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。

【0172】

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。

【0173】

該置換基のC2-C7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。

【0174】

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。

30

【0175】

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、エチルスルホニル基等が好適である。

【0176】

該置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、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。

【0177】

R¹又はR²の前記置換基を有していてもよいC1-C6アルキル基の「C1-C6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。

40

【0178】

R¹又はR²の前記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、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。

【0179】

50

R¹又はR²の「ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、チオキシ基、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」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、オキシ基、チオキシ基、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、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

【0180】

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。

【0181】

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。

【0182】

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。

20

【0183】

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。

【0184】

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。

【0185】

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。

30

【0186】

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。

【0187】

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。

【0188】

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。

40

【0189】

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。

【0190】

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。

【0191】

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。

50

【0192】

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。

【0193】

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。

【0194】

R^1 又は R^2 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、特にテトラゾリル基等が好ましい。

【0195】

R^1 又は R^2 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、例えばハロゲン原子、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ピリジル基；オキソ基で置換されていてもよいチオモルホリニル基；又は $C2-C7$ アルカノイル基で置換されていてもよいピペラジニル基等、より好ましくは $C2-C7$ 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等が好適である。

【0196】

R^1 又は R^2 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-カルボキシ-4-フルオロフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、1-ピロリル基、1-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、1-メチル-4-ピラゾリル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル基、5-カルバモイル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1-テトラゾリル基、5-テトラゾリル基、1-メチル-5-テトラゾリル基、2-メチル-5-テトラゾリル基、2-ピバロイルオキシメチル-5-テトラゾリル基、2-ジメチルカルバモイル-5-テトラゾリル基、3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジル基、5-カルボキシ-3-ピリジル基、5-カルボキシ-6-メチル-3-ピリジル基、2-カルボキシ-4-ピリジル基、5-カルボキシ-2-ピリジル基、5-カルバモイル-2-ピリジル基、5-カルバモイル-3-ピリジル基、2-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、2-オキソ-1-ピロリジニル基、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル基、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-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

ージヒドロ-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、中でも例えば3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、3-ピラゾリル基、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、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、6-メトキシ-3-ピリジル基、5-カルボキシ-3-ピリジル基、5-カルバモイル-2-ピリジル基、5-カルバモイル-3-ピリジル基、2-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、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、6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-3-ピリジル基等が好適であり、特に5-カルボキシ-3-ピリジル基、2-カルボキシ-4-ピリジル基、5-カルバモイル-3-ピリジル基、5-テトラゾリル基、1-メチル-4-ピラゾリル基、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-イル基等が好ましい。

【0197】

R¹ 又は R² 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。

【0198】

R¹ 及び R² の好ましい態様としては、例えばR¹ 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；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、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

10

20

30

40

50

基であるとき、 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。

【0199】

R^1 としては、例えば $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ 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 $C1-C6$ アルキル基か；又はハロゲン原子、水酸基、オキシ基、チオキシ基、 $C1-C6$ 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、 $C2-C7$ アルカノイルオキシ $C1-C6$ アルキル基、 $C1-C6$ アルコキシ基、ハロー $C1-C6$ 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等が好適である。

10

【0200】

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。

【0201】

T 及び U としてはメチン基が好適である。

【0202】

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。

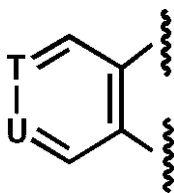
20

【0203】

式 (I) で表される化合物において、 R^1 及び R^2 は次式

【0204】

【化3】



30

【0205】

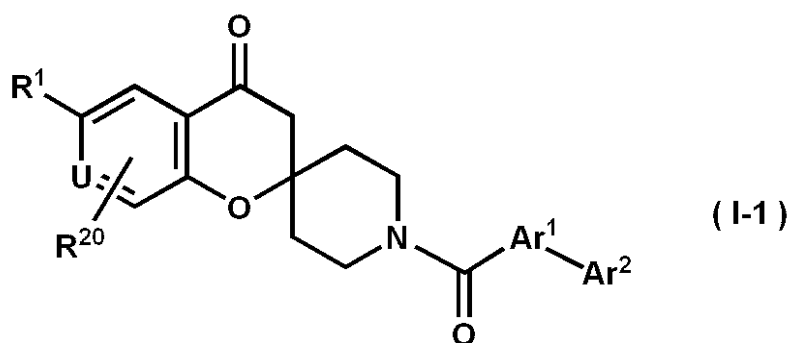
で表される骨格の置換可能な任意の位置に置換することができる。

【0206】

式 (I) の化合物の好ましい態様の1つとしては、例えば一般式 (I-1)

【0207】

【化4】



40

【0208】

[式中、 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； Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 及び U は前記の意味を有する] で表される化合物

50

を挙げることができる。

【0209】

一般式 (I-1) において、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 及び U の好適な態様としては、前記式 (I) における Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 及び U 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。

【0210】

「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。

10

【0211】

本発明の化合物は、その置換基の態様または塩型によって、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。

【0212】

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。

【0213】

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 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。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、

20

(1) $1' - \{ [4 - (\text{ベンゾ} [b] \text{チオフェン} - 2 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{カルボニル} \} - 6 - (\text{テトラゾール} - 5 - \text{イル}) \text{スピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 4 - \text{オン}$ 、

30

(2) $1' - \{ [2, 6 - \text{ビス} (4 - \text{フルオロフェニル}) \text{ピリジン} - 4 - \text{イル}] \text{カルボニル} \} - 6 - (\text{テトラゾール} - 5 - \text{イル}) \text{スピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 4 - \text{オン}$ 、

(3) $1' - \{ [2 - \text{メトキシ} - 6 - \text{フェニルピリジン} - 4 - \text{イル}] \text{カルボニル} \} - 6 - (\text{テトラゾール} - 5 - \text{イル}) \text{スピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 4 - \text{オン}$ 、

(4) $1' - \{ [3 - (1H - \text{インドール} - 5 - \text{イル}) - 5 - \text{メトキシフェニル}] \text{カルボニル} \} - 6 - (\text{テトラゾール} - 5 - \text{イル}) \text{スピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 4 - \text{オン}$ 、

40

(5) $1' - \{ [2, 6 - \text{ジメトキシビフェニル} - 4 - \text{イル}] \text{カルボニル} \} - 6 - (\text{テトラゾール} - 5 - \text{イル}) \text{スピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 4 - \text{オン}$ 、

(6) $1' - \{ [2, 6 - \text{ジメトキシビフェニル} - 4 - \text{イル}] \text{カルボニル} \} - 6 - (\text{テトラゾール} - 5 - \text{イル}) \text{スピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 4 - \text{オン} \cdot \text{ナトリウム塩}$ 、

(7) $1' - \{ [3 - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル} - 5 - (1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 3 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{カルボニル} \} - 6 - (\text{テトラゾール} - 5 - \text{イル}) \text{スピロ} [\text{クロマン} - 2, 4' - \text{ピペリジン}] - 4 - \text{オン} \cdot \text{ナトリウム塩}$ 、

(8) $6 - [(1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 5 - \text{イル}) \text{アミノ}] - 1' - \{ [2 - \text{フェニル} - 6 - (\text{テトラゾール} - 5 - \text{イル}) \text{ピリジン} - 4 - \text{イル}] \text{カルボニル} \} \text{スピロ} [$

50

クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(9) [5-(4-オキソ-1'-{[3-(ピロリジン-1-イル-5-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル]カルボニル}スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)-テトラゾール-2-イル]メチル=2, 2-ジメチルプロパノアート、

(10) [5-(1'-{[2, 6-ジメトキシビフェニル-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)-テトラゾール-2-イル]メチル=2, 2-ジメチルプロパノアート、

(11) 1'-{[3-エトキシ-5-(テトラゾール-5-イル)フェニル]カルボニル}-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・ナトリウム塩、

10

(12) 1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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、

(13) 6-(1-メチルエチル)-1'-{[5-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-イル]カルボニル}スピロ[7-アザクロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(14) 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1'-{[5-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-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

(15) 1'-{[3-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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) 6-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]-1'-{[3-(ピロリジン-1-イル)-5-(テトラゾール-5-イル)フェニル]カルボニル}スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン、

(17) 5-(4-オキソ-1'-{[5-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-イル]カルボニル}-スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド・ナトリウム塩、

(18) 1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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

(19) 1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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、

(20) 1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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、

(21) N-カルバモイルメチル-1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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、

40

(22) 1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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、

(23) 1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-イソオキサゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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、

(24) 5-(1'-{[2, 6-ジメトキシビフェニル-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)ピリジン-3-カルボン酸、

50

(25) 5-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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-3-カルボン酸、

(26) 5-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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-3-カルボン酸・ナトリウム塩、

(27) [5-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル=2, 2-ジメチルプロパノアート、

10

(28) ナトリウム=3-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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)ベンゾアート、

(29) 1'-{[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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) 1'-{[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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、

(31) 1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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

(32) 1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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'-{[4-(2-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル)-3, 5-ジメトキシフェニル]カルボニル}-6-(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、

(34) ナトリウム=5-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]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-3-カルボキシラート、

30

(35) ナトリウム=5-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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-カルボキシラート、

(36) ナトリウム=2-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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-4-カルボキシラート、

(37) 4-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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-4-カルボン酸、

40

(38) 1'-{[1-(1-メチルエチル)-6-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル]カルボニル}-6-(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、

(39) 1'-[(1, 3-ジフェニル-1H-チエノ[2, 3-c]ピラゾール-5-イル)カルボニル]-6-(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) 1'-{[1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-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、

(41) 1'-{[1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-イ

50

ンドール-6-イル] カルボニル} -6-(1-メチルエチル) スピロ [7-アザクロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン、

(42) 1'-{ [1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル) -1H-インドール-6-イル] カルボニル} -6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン、

(43) 1'-[(3-シクロプロピル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] -6-(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、

(44) 1'-{ [1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル) -1H-インドール-6-イル] カルボニル} -6-[6-(メチルオキシ) ピリジン-3-イル] スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン、

10

(45) 1'-{ [1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル) -1H-インドール-6-イル] カルボニル} -6-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン、

(46) 3-(1'-{ [1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル) -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) ベンズアミド、

(47) 1'-[(1, 3-ジフェニル-1H-インダゾール-6-イル) カルボニル] -6-(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

(48) 1'-{ [4-メトキシ-1-フェニル-1H-インドール-6-イル] カルボニル} -6-(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、

(49) 1'-[(3-フェニル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] -6-(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) 1'-[(3-クロロ-1-フェニル-1H-インドール-5-イル) カルボニル] -6-(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、

(51) 1'-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] -6-(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

(52) 1'-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] -6-(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、

(53) 1'-[(2-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) カルボニル] -6-(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、

(54) 1'-[(1-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イル) カルボニル] -6-(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

(55) 1'-[(1-エチル-3-フェニル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] -6-(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-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール-6-イル) カルボニル] -6-(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) 1'-[(3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル) カルボニル] -6-(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

(58) ナトリウム=5- {1'- [(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-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-3-カルボキシラート、

(59) ナトリウム=5- {1'- [(3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-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-3-カルボキシラート、

(60) ナトリウム=4- {1'- [(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-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-カルボキシラート、

(61) 1'- { [3- (ジフルオロメチル) -1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル] カルボニル} -6- (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、

(62) メチル=5- {1'- [3-エトキシ-5-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -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、

(63) (5- {1'- [3-エトキシ-5-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル} -2H-テトラゾール-2-イル) メチル=ピバレート、

(64) 4- {1'- [(3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-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-ピリジンカルボン酸、

(65) 2-メチル-5- {1'- [(3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-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、

(66) 3-カルボキシ-5- {1'- [4- (1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) -3, 5-ジエトキシベンゾイル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル} ピリジニウム・トリフルオロアセタート、

(67) 5- (1'- {4- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3, 5-ジエトキシベンゾイル} -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、

(68) 6- {1'- [3, 5-ジメトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル} ニコチンアミド、

(69) ナトリウム=5- {1'- [3, 5-ジエトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル} -2-フルオロベンゾアート、

(70) ナトリウム=3- {1'- [3-エトキシ-5-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル} -2-ベンゾアート、

(71) ナトリウム=6- {1'- [3, 5-ジエトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -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、

(72) 6- (1, 1-ジオキシド-4-チオモルホリニル) -1'- [3-エトキシ-5-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン、

(73) メチル= {1'- [3-エトキシ-5-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル} カルバメート、

(74) 5- {1'- [3-エトキシ-5-メトキシ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン

10

20

30

40

50

] - 6 - イル} - 2 - フルオロ安息香酸、

(75) 5 - {1' - [3 - エトキシ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 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、

(76) 6 - (4 - アセチル - 1 - ピペラジニル) - 1' - [3 - エトキシ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル] スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン、

(77) 6 - {1' - [3 - エトキシ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 4 - オキソスピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 6 - イル} ニコチンアミド、

(78) N - (2, 2 - ジフルオエチル) - 1' - [3 - エトキシ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 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、

(79) 1' - [3 - エトキシ - 5 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オン、

(80) 1' - [(3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - フロ [2, 3 - c] ピラゾール - 5 - イル) カルボニル] - 6 - (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

(81) ナトリウム = 5 - [3 - シクロプロピル - 5 - ({6 - [(1 - メチル - 1 H - 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) - 1 H - インドール - 1 - イル] テトラゾリド等が挙げられる。

【0214】

次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

【0215】

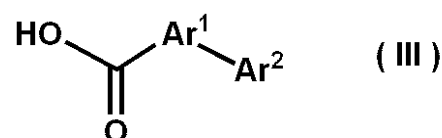
本発明化合物 (I) は、例えば下記の製造法又は実施例・参考例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明化合物 (I) の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

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)

【0216】

【化5】



【0217】

(ここにおいて、Ar¹ 及び Ar² 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。

【0218】

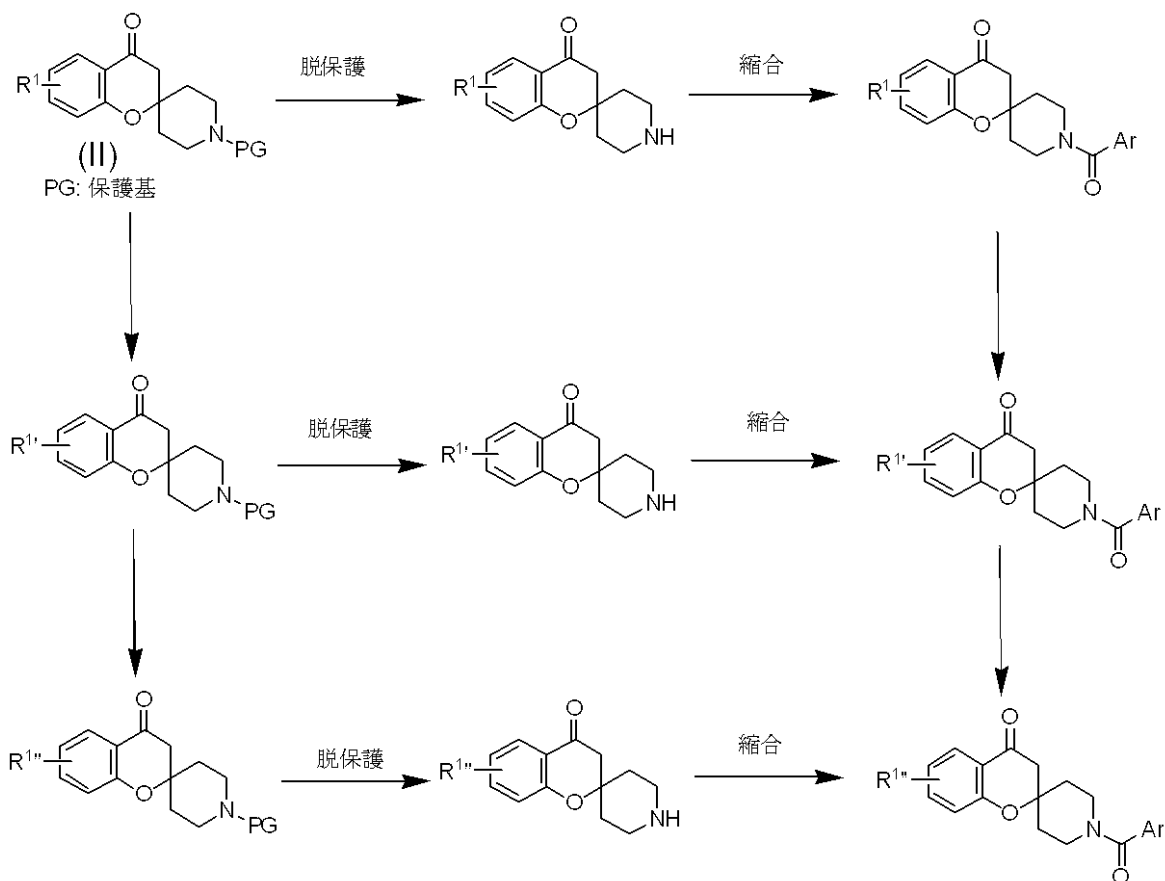
10

20

30

40

【化 6】

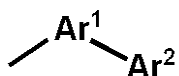


【0219】

(ここにおいて、式中 Ar は次式

【0220】

【化 7】



【0221】

で表される基を意味し、Ar¹ 及び Ar² 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

【0222】

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。

【0223】

「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。

【0224】

「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。

【0225】

「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。

【0226】

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。

【0227】

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。

【0228】

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。

【0229】

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。

【0230】

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。

【0231】

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

【0232】

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。

【0233】

反応温度は、通常、-50℃ないし120℃、好ましくは-20℃ないし80℃である。

【0234】

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。

【0235】

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

【0236】

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。

【0237】

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、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。

【0238】

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

【0239】

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

【0240】

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。

【0241】

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。

【0242】

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。

【0243】

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。

【0244】

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

【0245】

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。

【0246】

反応温度は、通常、-50℃ないし120℃、好ましくは-20℃ないし80℃である。

【0247】

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。

【0248】

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

【0249】

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。

【0250】

式(II)又は(III)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

【0251】

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

【0252】

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、ACC1／2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。

【0253】

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若しくはエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、ACC-1又はACC-2の変調に起因する疾患、病気又は状態の
10 治療法又は予防法を提供することである。

【0254】

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若しくはエステルを、それらを必要とする患者に投与することからなる、ACC-1又はACC-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。

【0255】

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若しくはエステルを、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

【0256】

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若しくはエステルを、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。

【0257】

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若しくはエステルを、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。
30

【0258】

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若しくはエステルを、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。

【0259】

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若しくはエステルを、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

【0260】

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若しくはエステルを、それらを必要とする患者に投与
50

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を提供することである。

【0261】

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若しくはエステルを、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。

【0262】

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若しくはエステルを、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。

10

【0263】

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若しくはエステルを、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。

【0264】

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若しくはエステルを、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。

【0265】

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若しくはエステルを、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。

20

【0266】

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若しくはエステルを、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。

【0267】

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若しくはエステルを、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。

30

【0268】

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若しくはエステルと、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。

【0269】

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若しくはエステルに関する。

40

【0270】

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若しくはエステルの使用に関する。

【0271】

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若しくはエステルの使用に関する。

【0272】

50

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若しくはエステルの使用に関する。

【0273】

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若しくはエステルの使用に関する。

【0274】

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若しくはエステルの使用に関する。

10

【0275】

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若しく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。

20

【0276】

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若しく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若しく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。

30

【0277】

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若しく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。

40

50

【0278】

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若しくはエステルは治療的に有効量と、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)チオフエン-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。

【0279】

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若しくはエステルは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DPP-IV）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薬剤の治療的又は予防的に有効量を、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。

【0280】

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

10

20

30

40

50

されうる塩若しく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、Q n e x a、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薬剤の治療的又は予防的に有効量を、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。

【0281】

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。

【0282】

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。

【0283】

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、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。

10

【0284】

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。

【0285】

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。当該化合物は一日あたり、1~4回、好ましくは一日あたり、1回又は2回の処方により投与することができる。

20

【0286】

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あたり単回若しくは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。

30

【0287】

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。

【0288】

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。

40

【0289】

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

50

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。

【0290】

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。

【0291】

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、ビッグアニド剤、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 ヒドロキシステロイド11 β -HSD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。

【0292】

より具体的には、本発明に係る組成物と組み合わせて、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。

【0293】

(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ッグアニド類、(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、ミグリトール、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

10

20

30

40

50

解酵素阻害剤、(7) テンダミスタット、トレストアチン及びA 1-3 6 8 8等の如き α -アミラーゼ阻害剤、(8) リノグリリド、及びA-4 1 6 6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-DPP-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

20

(b) (1) コレスチラミン、コレセベレム、コレスチポール、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(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

30

40

(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

50

チアジド、インダパミド、及びハイドロク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、ビソプロロール、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) ペナゼプリル、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(A C E)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、A V E 7 6 8 8、E R 4 0 3 0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、A 3 0 8 1 6 5、及びY M 6 2 8 9 9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、及びニコチニ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E X P-3 1 3 7、F I 6 8 2 8 K、及びR N H 6 2 7 0等の如きアンジオテンシンI I レセプター拮抗薬、(9) ニブラジロール、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、W H I P 1 6 4、及びX E N 0 1 0等の如き $\alpha 1$ 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 $\alpha 2$ 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5 H T (セロトニン) 輸送体阻害剤、(2) G W 3 2 0 6 5 9、デスピラミン、タルスプラム、及びノミフェンシンの如きN E (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)、S R-1 4 7 7 7 8 (サノフィシンセラボ社)、B A Y 6 5-2 5 2 0 (バイエル社)、及びS L V 3 1 9 (ソルベ社)、及び米国特許No. 5, 5 3 2, 2 3 7、4, 9 7 3, 5 8 7、5, 0 1 3, 8 3 7、5, 0 8 1, 1 2 2、5, 1 1 2, 8 2 0、5, 2 9 2, 7 3 6、5, 6 2 4, 9 4 1及び6, 0 2 8, 0 8 4、及びW O 9 6/3 3 1 5 9、W O 9 8/3 3 7 6 5、W O 9 8/4 3 6 3 6、W O 9 8/4 3 6 3 5、W O 0 1/0 9 1 2 0、W O 0 1/9 6 3 3 0、W O 9 8/3 1 2 2 7、W O 9 8/4 1 5 1 9、W O 9 8/3 7 0 6 1、W O 0 0/1 0 9 6 7、W O 0 0/1 0 9 6 8、W O 9 7/2 9 0 7 9、W O 9 9/0 2 4 9 9、W O 0 1/5 8 8 6 9、W O 0 2/0 7 6 9 4 9、W O 0 1/6 4 6 3 2、W O 0 1/6 4 6 3 3、W O 0 1/6 4 6 3 4、W O 0 3/0 0 6 0 0 7、及びW O 0 3/0 0 7 8 8 7、W O 0 4/0 4 8 3 1 7、W O 0 5/0 0 0 8 0 9、及びE P O出願No. E P-6 5 8 5 4 6、E P 6 5 6 3 5 4、E P 5 7 6 3 5 7に開示された化合物の如きC B-1 (カンナビノインド-1 レセプター) 拮抗薬/反作動薬、(4) W O 0 1/8 7 3 3 5、及びW O 0 2/0 8 2 5 0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-(1 H-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、G T 2 3 9 4 (グリアテック)、及びA 3 3 1 4 4 0、及びW O 0 2/1 5 9 0 5にお

10

20

30

40

50

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（Kieck-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., Pharmazie, 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／反作用薬、（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）作用薬／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、WO

10

20

30

40

50

96/23515、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シン拮抗薬、(14)[D-Phe6, beta-Ala11, Phe13, Nle14]Bn(6-14)及び[D-Phe6, Phe13]Bn(6-13)プロピルアミド、及びPept. Sci. 2002, Aug; 8(8): 461-75に開示された化合物の如きBRS3(ボムベシンレセプターサブタイプ3)作動薬、(15)AR-R15849、GI181771、JMV-180、A-71378、A-71623、及びSR146131、及び米国特許5,739,106に開示された化合物の如きCCK-A(コレシストキニン-A)拮抗薬、(16)GI-181771(グラクソースミスクライン社)、SR146131(サノフィシンセラボ社)、ブタビンジド、及びPD170292、PD149164(ファイザー社)の如きCNTF(毛様体神経栄養因子)、(17)アクソカイン(レジェネロン)、及びWO94/09134、WO98/22128、及びWO99/43813で開示された化合物の如きCNTF誘導体、(18)NN703、ヘキサレリン、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429及びL-163,255、及び米国特許No. 5,536,716、6,358,951、米国特許出願No. 2002/049196及び2002/022637、及びWO01/56592、及びWO02/32888に開示されたそれらの化合物の如きGHS(成長ホルモン分泌促進レセプター)作動薬、(19)BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、WAY161503、R-1065、及びYM348、及びで米国特許No. 3,914,250、及びWO02/36596、WO02/48124、WO02/10169、WO01/66548、WO02/44152、WO02/51844、WO02/40456、及びWO02/40457で開示された化合物の如き5HT2c(セロトニンレセプター2c)作動薬、(20)Mc3r(メラノコルチン3レセプター)作動薬、(21)CHIR86036(Chiron社)、ME-10142、及びME-10145(メラクキュア)、PT-141及びPT-14(Palatin社)、米国特許No. 6,410,548、6,294,534、6,350,760、6,458,790、6,472,398、6,376,509、及び6,818,658、米国特許出願No. US2002/0137664、US2003/0236262、US2004/009751、US2004/0092501、及びWO99/64002、WO00/74679、WO01/991752、WO01/74844、WO01/70708、WO01/70337、WO01/91752、WO02/059095、WO02/059107、WO02/059108、WO02/059117、WO02/12166、WO02/11715、WO02/12178、WO02/15909、WO02/068387、WO02/068388、WO02/067869、WO03/007949、WO03/009847、WO04/024720、WO04/078716、WO04/078717、WO04/087159、WO04/089307及びWO05/009950に開示された化合物の如きMc4r(メラノコルチン4レセプター)作動薬、(22)シブトラミン(Meridia(商品名)/Reductil(商品名))及びその塩、及び米国特許No. 4,746,680、4,806,570、及び5,436,272、及び米国特許公開No. 2002/0006964、及びWO01/27068、及びWO01/62341に開示された化合物の如きモノアミン再摂取阻害剤、(23)デキスフェンフルアミン、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No. 6,365,633、及びWO01/27060、及びWO01/162341に開示された化合物の如きセロトニン再摂取阻害剤、(24)GLP-1(グルカゴン様ペプチド1)作動薬、(25)トピラメート(Topimax(商品名))、(26)フィトファ

10

20

30

40

50

ーム化合物 57 (CP644, 673)、(27) ACC2 (アセチル-CoAカルボキシラーゼ2) 阻害剤、(28) AD9677/TAK677 (大日本/武田)、CL-316, 243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GW427353、トレカドリン、ゼネカD7114、及びSR59119A、及び米国特許出願No. 5, 705, 515、5, 451, 677、及びWO94/18161、WO95/29159、WO97/46556、WO98/04526、WO98/32753、WO01/74782、WO02/32897に開示された化合物の如きβ3 (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WO02/15845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WO01/90091、WO01/90090、WO01/90092、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11βHSD-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、バリリン 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、WO03/004498、WO03/004496、EP1258476、WO02/083128、WO02/062764、WO03/000250、WO03/002530、WO03/002531、WO03/002553、WO03/002593、WO03/000180、及びWO03/000181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 (DPP-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WO01/77094、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II又はWO99/64002及びWO00/746799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) WO01/21577及びWO01/21169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

10

20

30

40

50

エンフルラミン、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 (Oltivak, 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、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、CSS502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) ゾニザミド、(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/

10

20

30

40

50

2 2 5 2 5、9 5 / 2 3 7 9 8、9 5 / 2 6 3 3 8、9 5 / 2 8 4 1 8、9 5 / 3 0 6 7 4、9 5 / 3 0 6 8 7、9 5 / 3 3 7 4 4、9 6 / 0 5 1 8 1、9 6 / 0 5 1 9 3、9 6 / 0 5 2 0 3、9 6 / 0 6 0 9 4、9 6 / 0 7 6 4 9、9 6 / 1 0 5 6 2、9 6 / 1 6 9 3 9、9 6 / 1 8 6 4 3、9 6 / 2 0 1 9 7、9 6 / 2 1 6 6 1、9 6 / 2 9 3 0 4、9 6 / 2 9 3 1 7、9 6 / 2 9 3 2 6、9 6 / 2 9 3 2 8、9 6 / 3 1 2 1 4、9 6 / 3 2 3 8 5、9 6 / 3 7 4 8 9、9 7 / 0 1 5 5 3、9 7 / 0 1 5 5 4、9 7 / 0 3 0 6 6、9 7 / 0 8 1 4 4、9 7 / 1 4 6 7 1、9 7 / 1 7 3 6 2、9 7 / 1 8 2 0 6、9 7 / 1 9 0 8 4、9 7 / 1 9 9 4 2、9 7 / 2 1 7 0 2 及び 9 7 / 4 9 7 1 0 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) Q n e x a 及び (91) プロピオン等のような抗肥満薬、及び

10

(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 (SPPARMS、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)。

20

【0294】

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。

【0295】

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。

【0296】

糖尿病は空腹時血漿グルコース値が 126 mg/dl 以上であることを特徴とする。糖尿病患者は 126 mg/dl 以上の空腹時血漿グルコース値を有する。前糖尿病は 110 mg/dl 以上 126 mg/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 110 mg/dl 以上 126 mg/dl 以下] か、耐糖能異常 (2 時間血漿グルコース値が 140 mg/dl 以上 200 mg/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

【0297】

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。

40

【0298】

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

50

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。

【0299】

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

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。

【0300】

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。

【0301】

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。

【0302】

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二乗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。

【0303】

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/m^2 以上、 25 kg/m^2 未満の BMI を有する者のことを言う。

【0304】

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。

【0305】

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。

10

【0306】

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。

20

【0307】

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。

30

【発明を実施するための形態】

40

【0308】

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。

【0309】

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、Microma

50

ss 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基準としてテトラメチルシランを用いた。JNM-AL400 (日本電子 (JEOL))、Mercury 400 (400MHz; Varian)、又はInova 400 (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。

【0310】

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

【0311】

s : シングレット	10
d : ダブルレット	
dd : ダブル ダブルレット	
t : トリプレット	
dt : ダブル トリプレット	
q : クアルテット	
m : マルチプレット	
br : ブロード	
br m : ブロードマルチプレット	
J : カップリング定数	
Hz : ヘルツ	20
DMSO-d ₆ : 重ジメチルスルホキシド	
CDCl ₃ : 重クロロホルム	

なお、実施例・参考例中の各略号は以下の意味を有する。

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 ₃ N : トリエチルアミン	
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	30
TEA : トリエチルアミン	
HCl : 塩酸	
Et ₂ O : ジエチルエーテル	
MeOH : メタノール	
THF : テトラヒドロフラン	
TFA : トリフルオロ酢酸	
CHCl ₃ : クロロホルム	
μ L : マイクロリットル	
ml 又は mL : ミリリットル	
mol : モル	40
mmol : ミリモル	
ca : 約	
Et 又は et : エチル	
AcOEt : 酢酸エチル	
Me 又は me : メチル	
N : 規定	
h : 時間	
min : 分	
kg : キログラム	
mg : ミリグラム	50

g : グラム

d i l : 希釈

s a t : 飽和

a q : 水性

t - B u 又は t - b u : t e r t - ブチル

t - B u O H : t e r t - ブタノール

B o c : t e r t - ブトキシ

C D I : カルボニルジイミダゾール

O D S : オクタデシルシリカ

D B U : 1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカー 7 - エン

10

【実施例】

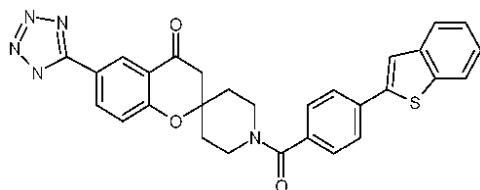
【0312】

実施例 1

1' - { [4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) フェニル] カルボニル } - 6 - (テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンの製造

【0313】

【化 8】



20

【0314】

WSC 塩酸塩 (69 . 0 m g 、 0 . 36 m m o l) を、4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) 安息香酸 (76 . 3 m g 、 0 . 300 m m o l)、6 - (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 (96 . 5 m g 、 0 . 300 m m o l)、H O B T (45 . 9 m g 、 0 . 300 m m o l)、トリエチルアミン (0 . 042 m L 、 0 . 300 m m o l)、及び N M P (1 . 5 m L) の混合物に添加し、そして室温で 20 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を、分取用高速液体クロマトグラフィー (0 . 1 % T F A、水 / アセトニトリル) により精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。¹ H - N M R (400 M H z , D M S O - d₆) δ : 8 . 44 (1 H , d J = 2 . 2 H z)、8 . 25 (1 H , d d , J = 8 . 5 , 2 . 2 H z)、8 . 00 (1 H , d , J = 8 . 3 H z)、7 . 96 (1 H , s)、7 . 89 - 7 . 83 (3 H , m)、7 . 54 (2 H , d , J = 7 . 8 H z)、7 . 44 - 7 . 33 (3 H , m)、4 . 37 - 4 . 18 (1 H , m)、3 . 65 - 3 . 18 (3 H , m)、3 . 00 (2 H , s)、2 . 13 - 1 . 75 (4 H , m)。M S [M - H]⁻ = 520。

30

【0315】

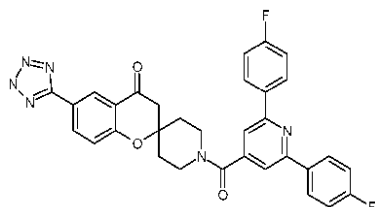
実施例 2

1' - { [2, 6 - ビス (4 - フルオロフェニル) ピリジン - 4 - イル] カルボニル } - 6 - (テトラゾール - 5 - イル) スピロ [クロマン - 2, 4' - ピペリジン] - 4 - オンの製造

40

【0316】

【化 9】



50

【0317】

トリエチルアミン (71.0 μ l、0.51 mol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (35 mg、0.26 mmol)、及び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 (49.0 mg、0.26 mol) を、2,6-ビス(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-カルボン酸 (53.0 mg、0.17 mmol)、及び6-(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 (82.0 mg、0.26 mol) の、N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.5 mL) に添加し、そして60℃で3時間攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮し、そして得られた残渣を、分取用高速液体クロマトグラフィー (0.1% TFA、水/アセトニトリル) により精製し、標題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.42 (1H, d, J=2.0 Hz)、8.31 (4H, dd, J=8.7, 5.7 Hz)、8.25 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz)、7.94 (2H, s)、7.39-7.33 (5H, m)、4.35-4.32 (1H, m)、3.46-3.32 (3H, m)、2.99 (2H, s)、2.13-2.10 (1H, m)、1.91-1.87 (3H, m)。MS [M+H]⁺ = 579。

10

【0318】

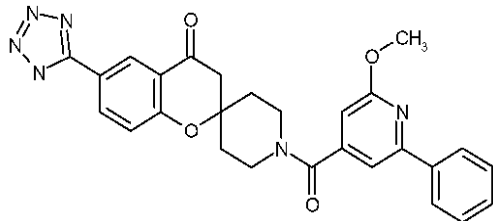
実施例 3

1'-{ [2-メトキシ-6-フェニルピリジン-4-イル] カルボニル } -6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

20

【0319】

【化10】



【0320】

6-(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 (42 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (20 mg)、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 (25 mg)、トリエチルアミン (21 μ L)、及び水 (1 mL/mL) を、この順序で、2-メトキシ-6-フェニルイソニコチン酸 (25 mg) のDMF (3 mL) 溶液に添加し、そして室温で2時間攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された沈澱を濾取し、水で洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.41 (1.0H, d, J=2.0 Hz)、8.23 (1.0H, dd, J=8.6, 2.4 Hz)、8.13 (2.0H, d, J=6.8 Hz)、7.57 (1.0H, br s)、7.51-7.44 (3.0H, m)、7.32 (1.0H, d, J=8.6 Hz)、6.78 (1.0H, br s)、4.31-4.27 (1.0H, m)、3.97 (3.0H, s)、3.40-3.20 (3.0H, m)、2.97 (2.0H, s)、2.10-2.05 (1.0H, m)、1.90-1.83 (3.0H, m)。MS [M-H]⁻ = 495。

30

40

【0321】

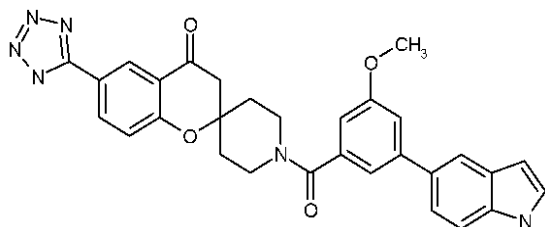
実施例 4

1'-{ [3-(1H-インドール-5-イル)-5-メトキシフェニル] カルボニル } -6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0322】

50

【化 1 1】



【0 3 2 3】

WSC塩酸塩（52.5mg、0.274mmol）を、3-（1H-インドール-5-イル）-5-メトキシ安息香酸（61.0mg、0.228mmol）、6-（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（73.4mg、0.228mmol）、HOBt（34.9mg、0.228mmol）、トリエチルアミン（0.048mL、0.34mmol）、クロロホルム（0.4mL）、及びNMP（0.8mL）の混合物に添加し、そして室温で20時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、そして残渣を、分取用高速液体クロマトグラフィー（0.1% TFA、水／アセトニトリル）により精製し、標題化合物を淡黄色の固体として得た。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ：11.18（1H, s）、8.43（1H, d, J=2.3Hz）、8.25（1H, dd, J=8.8, 2.3Hz）、7.87-7.86（1H, m）、7.47（1H, d, J=8.4Hz）、7.41（1H, dd, J=8.4, 1.7Hz）、7.39（1H, t, J=2.8Hz）、7.35（1H, d, J=8.8Hz）、7.26（1H, dd, J=2.4, 1.5Hz）、7.24（1H, t, J=1.5Hz）、6.87（1H, dd, J=2.4, 1.5Hz）、6.49（1H, ddd, J=2.8, 2.1, 0.7Hz）、4.37-4.23（1H, m）、3.86（3H, s）、3.66-3.18（3H, m）、2.99（2.0H, s）、2.14-1.81（4H, m）。MS [M-H]⁻=533。

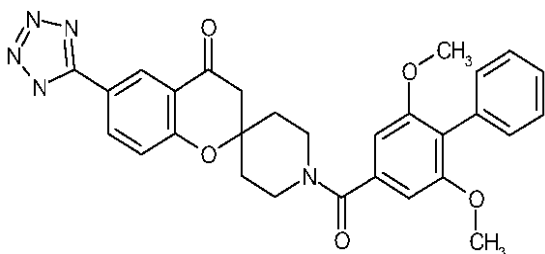
【0 3 2 4】

実施例 5

1'-{〔2,6-ジメトキシビフェニル-4-イル〕カルボニル}-6-（テトラゾール-5-イル）スピロ〔クロマン-2,4'-ピペリジン〕-4-オンの製造

【0 3 2 5】

【化 1 2】



【0 3 2 6】

トリエチルアミン（10.4mL）及び水（100mL）を、2,6-ジメトキシビフェニル-4-カルボン酸（12.0g）、6-（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（16.4g）、WSC（13.4g）、及びHOBt（9.42g）のDMF（300mL）溶液に添加し、そして90℃で1時間攪拌した。これに、室温で水を添加し、白色の沈澱を得た。これを減圧下に乾燥して、標題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR（DMSO-d₆）δ：8.43（1H, d, J=2.2Hz）、8.24（1H, dd, J=8.8, 2.2Hz）、7.37-7.31（3H, m）、7.29-7.24（1H, m）、7.22-7.18（2H, m）、6.75（2H, s）、4.34-4.21（1H, m）、3.68（6H, s）、3.67-3.15（3H, m）、2.99（2H, s）、2.14-1.92

(2H, m)、1.89–1.78 (2H, m)。MS [M+H]⁺ = 526。

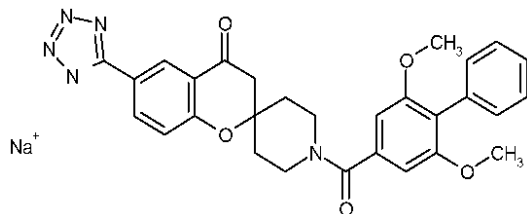
【0327】

実施例6

1'-{[2,6-ジメトキシビフェニル-4-イル]カルボニル}-6-(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・ナトリウム塩の製造

【0328】

【化13】



10

【0329】

1N水酸化ナトリウム水溶液(50mL)を、水(50mL)中の1'-{[2,6-ジメトキシビフェニル-4-イル]カルボニル}-6-(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(21.2g)の懸濁液に添加し、そして室温で30分間攪拌した。次に、これをODS逆相クロマトグラフィー(水/メタノール)により精製して、標題化合物を無色の非晶質物質として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.33 (1H, d, J=2.2Hz)、8.17 (1H, dd, J=8.5, 2.2Hz)、7.37–7.32 (2H, m)、7.29–7.19 (3H, m)、7.11 (1H, d, J=8.5Hz)、6.76 (2H, s)、4.36–4.20 (1H, m)、3.72–3.64 (2H, m)、3.68 (6H, s)、3.35–3.17 (1H, m)、2.90 (2H, s)、2.14–1.89 (2H, m)、1.86–1.75 (2H, m)。MS [M+H]⁺ = 526。

20

【0330】

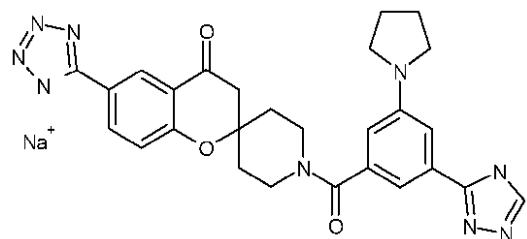
実施例7

1'-{[3-ピロリジン-1-イル-5-(1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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・ナトリウム塩の製造

30

【0331】

【化14】



40

【0332】

WSC塩酸塩(69.0mg、0.36mmol)を、3-(ピロリジン-1-イル)-5-(1,2,4-トリアゾール-3-イル)-安息香酸(80.2mg、0.30mmol)、6-(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(96.5mg、0.30mmol)、HOBt(45.9mg、0.30mmol)、トリエチルアミン(0.063mL、0.45mmol)、クロロホルム(0.5mL)、及びDMF(1.0mL)の混合物に添加し、そして室温で16時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、そして残渣を、分取用高速液体クロマトグラフィー(0.1%TFA、水/アセトニトリル)により精製した。得られた生成物を水中に懸濁し、これに1N水酸化ナトリウム水溶液を、それが溶解するまで添加し、そして次

50

に、ODS逆相クロマトグラフィー（水／メタノール）により精製して、目的化合物を黄色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：8.33–8.29（1H，br. m）、8.31（1H， d $J=2.1\text{Hz}$ ）、8.15（1H， d $J=8.7$ ， 2.1Hz ）、7.25–7.22（2H，m）、7.11（1H， d $J=8.7\text{Hz}$ ）、6.56–6.54（1H，m）、4.33–4.18（1H，m）、3.67–3.09（7H，m）、2.91（2H，s）、2.13–1.69（8H，m）。

MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 524$ 。

【0333】

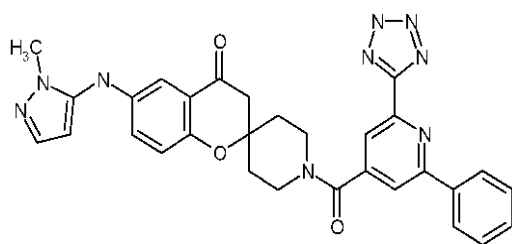
実施例8

10

6-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]-1'-{[2-フェニル-6-(テトラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]カルボニル}スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0334】

【化15】



20

【0335】

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（117mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物（53mg）、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（68mg）、トリエチルアミン（94 μL ）、及び水（1mL）を、この順序で、2-フェニル-6-(テトラゾール-5-イル)-イソニコチン酸（75mg）のDMF（3mL）溶液に添加し、そして60℃で1時間攪拌した。この反応液に水を添加し、得られた沈澱を濾取し、ヘキサン／酢酸エチル=2/1で洗浄し、そして乾燥して、
 標題化合物を黄色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：8.37（2.0H， d $J=6.8\text{Hz}$ ）、8.17（1.0H，s）、8.08（1.0H，br s）、7.93（1.0H，s）、7.61–7.50（3.0H，m）、7.32（1.0H， d $J=2.0\text{Hz}$ ）、7.18–7.12（2.0H，m）、6.99（1.0H， d $J=8.4\text{Hz}$ ）、5.89（1.0H，s）、4.31–4.27（1.0H，m）、3.60（3.0H，s）、3.50–3.20（3.0H，m）、2.82（2.0H，s）、2.12–2.05（1.0H，m）、1.90–1.78（3.0H，m）。MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 560$ 。

30

【0336】

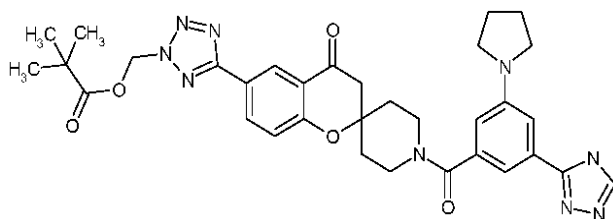
実施例9

40

[5-(4-オキソ-1'-{[3-(ピロリジン-1-イル-5-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル]カルボニル}スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)-テトラゾール-2-イル]メチル=2, 2-ジメチルプロパノートの製造

【0337】

【化 16】



【0338】

WSC塩酸塩（92.0mg、0.48mmol）を、3-（ピロリジン-1-イル）-5-（1,2,4-トリアゾール-3-イル）-安息香酸（103mg、0.40mmol）、[5-（4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル）テトラゾール-2-イル]メチル=2,2-ジメチルプロパノアート塩酸塩（174mg、0.40mmol）、HOBt（61.3mg、0.40mmol）、トリエチルアミン（0.084mL、0.60mmol）、及びDMF（2.0mL）の混合物に添加し、そして室温で12時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、この残渣に水を添加し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ：8.48-8.19（1H, br m）、8.39（1H, d, J=2.3Hz）、8.25（1H, dd, J=8.7, 2.3Hz）、7.31（1H, d, J=8.7Hz）、7.22（2H, s）、6.63（2H, s）、6.55（1H, s）、4.32-4.18（1H, m）、3.64-3.16（7H, m）、2.98（2H, s）、2.12-1.71（8H, m）、1.13（9H, s）。MS [M+H]⁺=640。

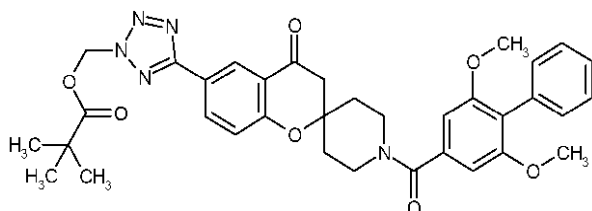
【0339】

実施例10

[5-（1'-{[2,6-ジメトキシビフェニル-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）-テトラゾール-2-イル]メチル=2,2-ジメチルプロパノアートの製造

【0340】

【化 17】



【0341】

トリエチルアミン（0.23mL）及び水（2.0mL）を、2,6-ジメトキシビフェニル-4-カルボン酸（258mg）、[5-（4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル）-テトラゾール-2-イル]メチル=2,2-ジメチルプロパノアート塩酸塩（500mg）、WSC（288mg）、及びHOBt（202mg）のDMF（6.0mL）溶液に添加し、そして90℃で1時間攪拌した。これに、室温で水を添加し、そして白色の沈澱を得た。これを減圧下に乾燥して、標題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ：8.40（1H, d, J=2.2Hz）、8.26（1H, dd, J=8.8, 2.2Hz）、7.38-7.18（6H, m）、6.75（2H, s）、6.64（2H, s）、4.35-4.21（1H, m）、3.68（6H, s）、3.65-3.39（2H, m）、3.29-3.25（1H, m）、2.98（2H, s）、2.14-1.92（2H, m）、1.89-1.78（2H, m）、1.14（9H, s）。MS [M+H]⁺=640。

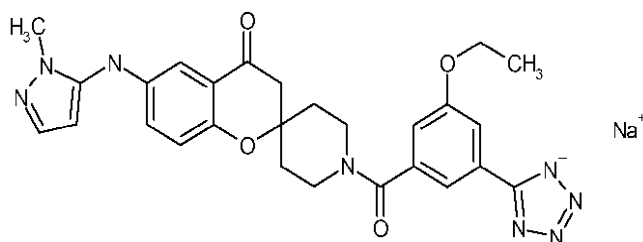
【0342】

実施例11

1'-{[3-エトキシ-5-(テトラゾール-5-イル)フェニル]カルボニル}-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・ナトリウム塩の製造

【0343】

【化18】



10

【0344】

WSC塩酸塩(92.0mg、0.48mmol)を、3-エトキシ-5-(テトラゾール-5-イル)安息香酸(93.7mg、0.40mmol)、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(140mg、0.40mmol)、HOBT(61.3mg、0.40mmol)、トリエチルアミン(0.112mL、0.80mmol)、及びDMF(2.0mL)の混合物に添加し、そして室温で15時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を分取用高速液体クロマトグラフィー(0.1%TFA、水/アセトニトリル)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.93(1H, s)、7.56-7.53(2H, m)、7.33(1H, d, J=1.9Hz)、7.18-7.12(2H, m)、7.01(1H, d, J=8.2Hz)、6.80-6.78(1H, m)、5.91(1H, d, J=1.9Hz)、4.32-4.15(1H, m)、4.09(2H, q, J=6.9Hz)、3.62(3H, s)、3.58-3.11(3H, m)、2.82(2H, s)、2.07-1.66(4H, m)、1.36(3H, t, J=6.9Hz)。MS[M+H]⁺=529。

20

30

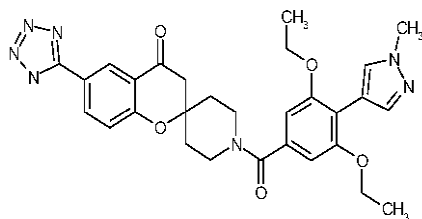
【0345】

実施例12

1'-{[3,5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0346】

【化19】



40

【0347】

Et₃N(38μL)、HOBT(41mg)、及びWSC塩酸塩(52mg)を、3,5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸(65mg)、6-(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(87mg)のDMF(3mL)溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、水及びエーテルで十分に洗浄した。この固体を減圧下に乾燥して、標題化合物を得た。¹H-NMR(400MHz, DM

50

SO-d₆) δ : 8.41 (1H, d, J = 4.0 Hz)、8.23 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz)、8.04 (1H, s)、7.92 (1H, s)、7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz)、6.68 (2H, s)、4.32-4.18 (1H, m)、4.08 (4H, q, J = 8.0 Hz)、3.86 (3H, s)、3.64-3.20 (3H, m)、2.97 (2H, s)、2.10-1.75 (4H, m)、1.37 (6H, t, J = 8.0 Hz)。MS [M+H]⁺ = 558。

【0348】

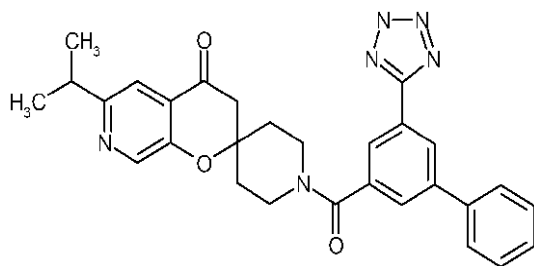
実施例 13

6-(1-メチルエチル)-1'-{[5-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-イル]カルボニル}スピロ[7-アザクロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オンの製造

10

【0349】

【化20】



20

【0350】

6-(1-メチルエチル)スピロ[7-アザクロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩(94mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(36mg)、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(57mg)、トリエチルアミン(73μL)、及び水(1mL)を、この順序で、5-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-カルボン酸(50mg)のDMF(3mL)溶液に添加し、そして90℃で1時間30分攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された沈澱を濾取し、ヘキサン/酢酸エチル=2/1で洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.50 (1.0H, s)、8.38 (1.0H, s)、8.04 (1.0H, s)、7.87 (1.0H, s)、7.79 (2.0H, d, J = 7.6 Hz)、7.54 (2H, t, J = 7.6 Hz)、7.45 (1.0H, t, J = 7.6 Hz)、7.40 (1.0H, s)、4.40-4.22 (1.0H, m)、3.65-3.20 (3.0H, m)、3.01 (1.0H, q, J = 6.8 Hz)、2.97 (2.0H, s)、2.15-2.05 (1.0H, m)、1.95-1.78 (3.0H, m)、1.18 (6.0H, d, J = 6.8 Hz)。MS [M+H]⁺ = 509。

30

【0351】

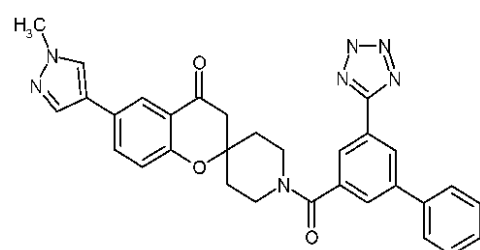
実施例 14

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1'-{[5-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-イル]カルボニル}スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オンの製造

40

【0352】

【化21】



50

【0353】

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩(93mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(36mg)、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(57mg)、トリエチルアミン(0.73mL)、及び水(1mL)を、この順序で、5-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-カルボン酸(50mg)のDMF(3mL)溶液に添加し、そして90℃で2時間30分攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された沈澱を濾取し、ヘキサン/酢酸エチル=3/2で洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.36(1.0H, s)、8.13(1.0H, s)、8.03(1.0H, s)、7.85-7.77(6.0H, m)、7.53(2.0H, d, J=7.2Hz)、7.44(1.0H, t, J=7.2Hz)、7.10(1.0H, d, J=8.4Hz)、4.40-4.22(1.0H, m)、3.83(3.0H, s)、3.65-3.20(3.0H, m)、2.89(2.0H, s)、2.15-2.05(1.0H, m)、1.95-1.78(3.0H, m)。MS [M+H]⁺=546。

10

【0354】

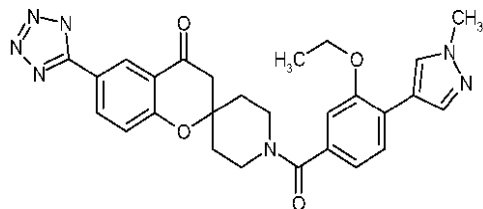
実施例15

1'-{[3-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オンの製造

20

【0355】

【化22】



【0356】

トリエチルアミン(136μL、0.97mol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(99.0mg、0.73mmol)、及び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(140mg、0.73mol)を、3-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸(120mg、0.49mmol)、及び6-(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(204mg、0.63mol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(4.0mL)に添加し、そして90℃で30分間攪拌した。この反応液を室温に冷却し、そしてこれに水を添加した。形成された固体を濾取し、そして減圧下に75℃で一晩乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.41(1H, d, J=2.2Hz)、8.23(1H, dd, J=8.5, 2.2Hz)、8.12(1H, s)、7.93(1H, br s)、7.63(1H, d, J=8.0Hz)、7.32(1H, d, J=8.8Hz)、7.03(1H, br s)、6.97(1H, dd, J=7.9, 1.6Hz)、4.14(2H, q, J=6.9Hz)、3.87(3H, s)、3.31-3.28(4H, m)、2.97(2H, s)、1.92-1.79(4H, m)、1.43(3H, t, J=7.0Hz)。MS [M+H]⁺=514。

30

40

【0357】

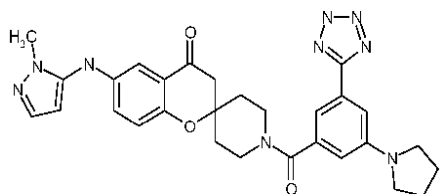
実施例16

6-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ]-1'-{[3-(ピロリジン-1-イル)-5-(テトラゾール-5-イル)フェニル]カルボニル}スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オンの製造

50

【0358】

【化23】



【0359】

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(46mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-水和物(17mg)、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(27mg)、トリエチルアミン(34μL)、及び水(660μL)を、この順序で、3-(ピロリジン-1-イル)-5-(テトラゾール-5-イル)安息香酸(27mg)のDMF(2mL)溶液に添加し、そして90℃で2時間30分攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された沈澱を濾取し、一旦乾燥し、次いで、ヘキサン/酢酸エチル=3/2で洗浄し、そして濾取した。乾燥後、標題化合物を黄色の固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.92(1.0H, s)、7.32(1.0H, d, J=2.0Hz)、7.21(2.0H, s)、7.18-7.13(2.0H, m)、6.99(1.0H, d, J=9.2Hz)、6.67(1.0H, s)、5.89(1.0H, s)、4.30-4.22(1.0H, m)、3.61(3.0H, s)、3.65-3.20(3.0H, m)、2.81(2.0H, s)、2.05-1.85(9.0H, m)、1.85-1.70(3.0H, m)。MS[M+H]⁺=554。

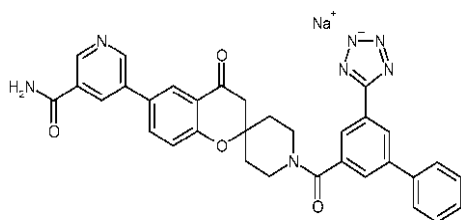
【0360】

実施例17

5-(4-オキソ-1'-{[5-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-イル]カルボニル}-スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)ピリジン-3-カルボキサミド・ナトリウム塩の製造

【0361】

【化24】



【0362】

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-カルボキサミド二塩酸塩(94mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-水和物(36mg)、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(57mg)、トリエチルアミン(73μL)、及び水(660μL)を、この順序で、5-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-3-カルボン酸(50mg)のDMF(2mL)溶液に添加し、そして90℃で2時間攪拌した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-水和物(36mg)、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(57mg)、トリエチルアミン(73μL)をこれに添加し、そして室温で3日間攪拌した。この反応液を濃縮し、そして残渣を、分取用高速液体クロマトグラフィー(0.1%TFA、水/アセトニトリル)により精製し、次いで、水及び1N水酸化ナトリウム水溶液(380μL)をこれに添加し、そしてODS逆相クロマトグラフィー(水/メタノール)により精製して、標題化合物を黄色の固体として得た。¹H-NMR(

400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.00 (1.0H, d, $J=2.0$ Hz)、8.97 (1.0H, d, $J=2.0$ Hz)、8.47 (1.0H, t, $J=2.0$ Hz)、8.29 (1.0H, t, $J=1.6$ Hz)、8.30–8.26 (1.0H, br s)、8.119 (1.0H, d, $J=2.5$ Hz)、8.05 (1.0H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz)、7.97 (1.0H, t, $J=1.6$ Hz)、7.72 (2.0H, d, $J=7.2$ Hz)、7.63–7.61 (1.0H, br s)、7.54 (1.0H, t, $J=1.6$ Hz)、7.51 (2.0H, t, $J=7.2$ Hz)、7.40 (1.0H, t, $J=7.2$ Hz)、7.29 (1.0H, d, $J=8.8$ Hz)、4.40–4.28 (1.0H, m)、3.40–3.20 (3.0H, m)、2.97 (2.0H, s)、2.11–1.90 (1.0H, m)、1.90–1.80 (3.0H, m)。MS $[M+H]^+ = 586$ 。

10

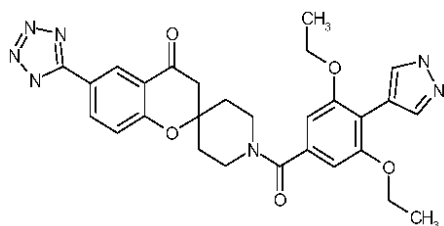
【0363】

実施例18

1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0364】

【化25】



20

【0365】

Et₃N (83 μ L)、HOBT (46 mg)、及びWSC塩酸塩 (58 mg)を、3, 5-ジエトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸 (97 mg)及び6-(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 (70 mg)のDMF (4 mL)溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、そしてこの固体を水及びエーテルで洗浄した。この固体を減圧下に乾燥して、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.41 (1H, d, $J=4.0$ Hz)、8.23 (1H, dd, $J=8.0, 4.0$ Hz)、8.04 (2H, s)、7.32 (1H, d, $J=8.0$ Hz)、6.68 (2H, s)、4.32–4.18 (1H, m)、4.08 (4H, q, $J=8.0$ Hz)、3.64–3.20 (3H, m)、2.97 (2H, s)、2.10–1.75 (4H, m)、1.37 (6H, t, $J=8.0$ Hz)。MS $[M+H]^+ = 544$ 。

30

【0366】

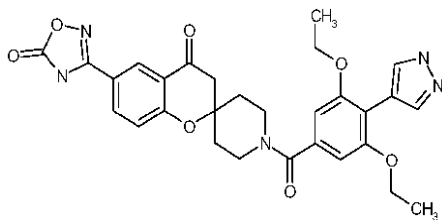
実施例19

1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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-オンの製造

40

【0367】

【化 2 6】



【0 3 6 8】

Et₃N (83 μL)、HOBT (46 mg)、及びWSC塩酸塩 (58 mg) を、3, 5-ジエトキシ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸 (101 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、DMF (4 mL) 溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、そしてこの固体を水及びエーテルで洗浄した。この固体を減圧下に乾燥して、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.96 (1H, s)、8.21 (1H, d, J=4.0 Hz)、8.06 (2H, s)、8.00 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz)、7.30 (1H, d, J=8.0 Hz)、6.68 (2H, s)、4.32-4.18 (1H, m)、4.08 (4H, q, J=8.0 Hz)、3.64-3.20 (3H, m)、2.97 (2H, s)、2.10-1.75 (4H, m)、1.37 (6H, t, J=8.0 Hz)。MS [M+H]⁺ = 560。

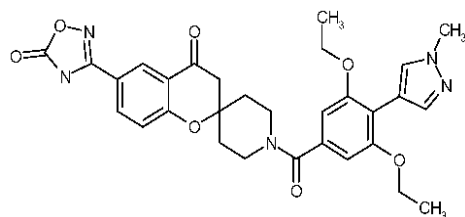
【0 3 6 9】

実施例 20

1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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-オンの製造

【0 3 7 0】

【化 2 7】



【0 3 7 1】

Et₃N (58 μL)、HOBT (32 mg)、及びWSC塩酸塩 (40 mg) を、3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸 (50 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DMF (4 mL) 溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、そしてこの固体を水及びエーテルで充分に洗浄した。この固体を減圧下に乾燥して、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.96 (1H, s)、8.21 (1H, d, J=4.0 Hz)、8.06 (1H, s)、8.00 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz)、7.92 (1H, s)、7.30 (1H, d, J=8.0 Hz)、6.68 (2H, s)、4.32-4.18 (1H, m)、4.08 (4H, q, J=8.0 Hz)、3.86 (3H, s)、3.64-3.20 (3H, m)、2.97 (2H, s)、2.10-1.75 (4H, m)、1.37 (6H, t, J=8.0 Hz)。MS [M+H]⁺ = 574。

【0 3 7 2】

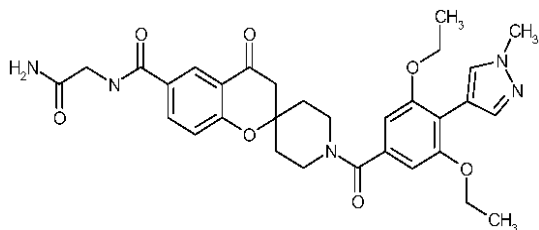
実施例 21

N-カルバモイルメチル-1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピ

ラゾール-4-イル) フェニル] カルボニル} - 4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-
-ピペリジン] - 6-カルボキサミドの製造

【0373】

【化28】



10

【0374】

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)、3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-
ピラゾール-4-イル) 安息香酸 (145 mg)、WSC塩酸塩 (115 mg)、HO
BT (91.2 mg)、及びトリエチルアミン (0.209 mL) を、DMF (3 mL)
中に懸濁し、そして50℃で16時間攪拌した。これに水を添加し、形成された固体を濾
取し、得られた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
) により精製し、そしてクロロホルム/ジエチルエーテルから結晶化させて、標題化合物
を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.75 (1.0H, t, J=5.6 Hz)、8.35-8.28 (1.0H, m)、8.09 (1.0H, dd, J=8.8, 2.2 Hz)、8.04 (1.0H, s)、7.92 (1.0H, s)、7.35 (1.0H, s)、7.17 (1.0H, d, J=8.8 Hz)、7.00 (1.0H, s)、6.68 (2.0H, s)、4.31-4.02 (1.0H, m)、4.08 (4.0H, q, J=7.0 Hz)、3.86 (3.0H, s)、3.77 (2.0H, d, J=5.9 Hz)、3.64-3.02 (3.0H, m)、2.93 (2.0H, s)、2.10-1.72 (4.0H, m)、1.37 (6.0H, t, J=7.0 Hz)。MS [M+H]⁺ = 590。

20

【0375】

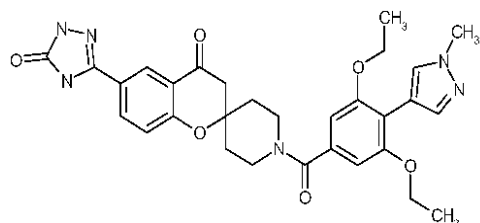
実施例22

30

1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェ
ニル] 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-オンの製造

【0376】

【化29】



40

【0377】

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-オン塩酸塩 (202 mg)、3, 5-
ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸 (145 mg)
、EDCI (115 mg)、HOBT (91.2 mg)、及びトリエチルアミン (0.2
09 mL) を、DMF (3 mL) 中に懸濁し、そして50℃で16時間攪拌した。これに
水を添加し、形成された固体を濾取し、そして得られた固体を、メタノールから再結晶化
させて、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.08-8.04 (2.0H, m)、8.00 (1.0H, dd, J=8.8, 2.2 Hz)

50

、7.93-7.91 (1.0H, m)、7.25 (1.0H, d, $J=8.5$ Hz)、7.22 (2.0H, br s)、6.68 (2.0H, s)、4.37-4.13 (1.0H, m)、4.08 (4.0H, q, $J=6.8$ Hz)、3.86 (3.0H, s)、3.66-3.13 (3.0H, m)、2.95 (2.0H, s)、2.14-1.69 (4.0H, m)、1.37 (6.0H, t, $J=7.0$ Hz)。MS $[M+H]^+ = 573$ 。

【0378】

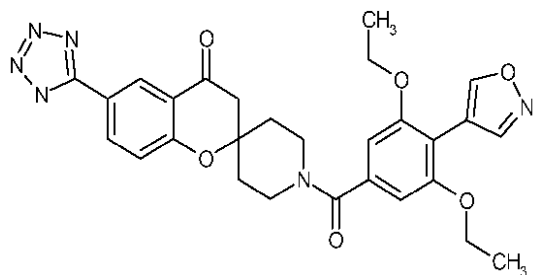
実施例23

1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-イソオキサゾール-4-イル]フェニル}カルボニル}-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オンの製造

10

【0379】

【化30】



20

【0380】

Et₃N (104 μL)、HOBT (57 mg)、及びWSC塩酸塩 (71 mg)を、3, 5-ジエトキシ-4-イソオキサゾール-4-イル安息香酸 (86 mg) 及び6-(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 (119 mg) のDMF (4 mL) 溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、次いで、水及びエーテルで洗浄した。得られた固体を、分取用高速液体クロマトグラフィー (0.1% TFA、水/アセトニトリル) により精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.18 (1H, s)、8.96 (1H, s)、8.42 (1H, d, $J=4.0$ Hz)、8.21 (1H, dd, $J=8.0, 4.0$ Hz)、7.33 (1H, d, $J=8.0$ Hz)、6.74 (2H, s)、4.32-4.18 (1H, m)、4.08 (4H, q, $J=8.0$ Hz)、3.64-3.20 (3H, m)、2.97 (2H, s)、2.10-1.75 (4H, m)、1.37 (6H, t, $J=8.0$ Hz)。MS $[M+H]^+ = 545$ 。

30

【0381】

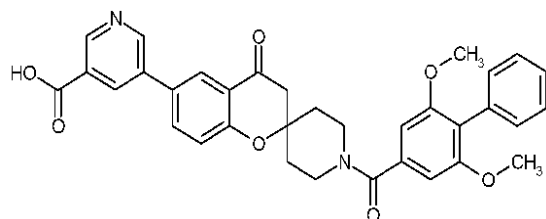
実施例24

5-(1'-{[2, 6-ジメトキシビフェニル-4-イル]カルボニル}-4-オキシスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)ピリジン-3-カルボン酸の製造

40

【0382】

【化31】



【0383】

カルボニルジイミダゾール (81 mg) を、2, 6-ジメトキシビフェニル-4-カル

50

ボン酸 (129 mg) の DMF (2 mL) 溶液に添加し、そして 60 °C で 2.5 時間攪拌した。この反応液に対し、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-カルボン酸二塩酸塩 (246 mg) 及びトリエチルアミン (0.209 mL) を添加し、そしてその温度で 17 時間攪拌した。この反応液に、1 N 塩酸及び水を添加し、そして得られた固体を、分取用高速液体クロマトグラフィー (0.1 % TFA、水/アセトニトリル) により精製した。次に、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) によりさらに精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.06 (1.0H, d, J=2.4 Hz)、9.02 (1.0H, d, J=2.0 Hz)、8.41 (1.0H, dd, J=2.4, 2.0 Hz)、8.12-8.01 (2.0H, m)、7.38-7.32 (2.0H, m)、7.29-7.24 (2.0H, m)、7.23-7.19 (2.0H, m)、6.75 (2.0H, s)、4.36-4.22 (1.0H, br m)、3.69-3.12 (3.0H, m)、3.68 (6.0H, s)、2.95 (2.0H, s)、2.15-1.93 (2.0H, m)、1.91-1.75 (2.0H, m)。MS [M+H]⁺ = 579。

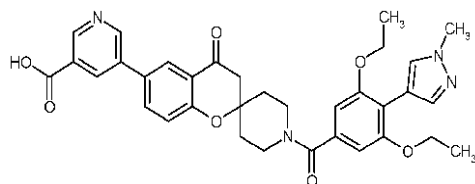
【0384】

実施例 25

5-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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-3-カルボン酸の製造

【0385】

【化 32】



【0386】

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、3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸 (232 mg) の DMF (4 mL) 溶液に添加し、そして 70 °C で 2 時間攪拌した。この反応液に対し、別個に調整済みであった、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-カルボン酸二塩酸塩 (370 mg) 及びトリエチルアミン (0.335 mL) の DMF 懸濁液 (2 mL) を添加し、そしてその温度でさらに 1 時間攪拌した。この反応液に、1 N 塩酸及び水を添加し、得られた固体を濾取し、そしてメタノールから再結晶化させて、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.02 (1.0H, d, J=2.2 Hz)、9.00 (1.0H, d, J=1.7 Hz)、8.40-8.38 (1.0H, m)、8.29 (1.0H, s)、8.06-8.01 (2.0H, m)、7.93-7.91 (1.0H, m)、7.25 (1.0H, dd, J=6.6, 2.7 Hz)、6.68 (2.0H, s)、4.31-4.18 (1.0H, br m)、4.08 (4.0H, q, J=7.0 Hz)、3.86 (3.0H, s)、3.79-3.08 (3.0H, m)、2.94 (2.0H, s)、2.11-1.88 (2.0H, m)、1.85-1.74 (2.0H, m)、1.37 (6.0H, t, J=7.0 Hz)。MS [M+H]⁺ = 611。

【0387】

実施例 26

5-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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-3-カルボン酸・ナトリウム塩の製造

【0388】

10

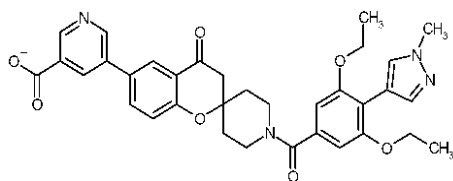
20

30

40

50

【化 3 3】

Na⁺

【0389】

5-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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-3-カルボン酸(285mg)を、水(6mL)中に懸濁し、そして1N水酸化ナトリウム水溶液(0.624mL)を室温でこれに添加し、そして1時間攪拌した。この反応液を、ODS逆相クロマトグラフィー(水/メタノール)により精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.90-8.87(1.0H, m)、8.74-8.72(1.0H, m)、8.28-8.26(1.0H, m)、8.05(1.0H, s)、7.99-7.95(2.0H, m)、7.93-7.92(1.0H, m)、7.22(1.0H, d, J=9.3Hz)、6.69(2.0H, s)、4.35-4.18(1.0H, br m)、4.08(4.0H, q, J=6.8Hz)、3.86(3.0H, s)、3.69-3.17(3.0H, m)、2.93(2.0H, s)、2.15-1.86(2.0H, m)、1.85-1.74(2.0H, m)、1.38(6.0H, t, J=7.0Hz)。MS [M+Na]⁺=633。

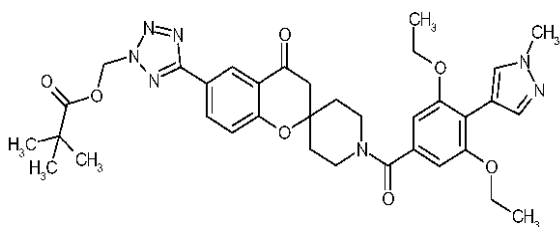
【0390】

実施例 27

5-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]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)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル=2, 2-ジメチルプロパノアートの製造

【0391】

【化 3 4】



【0392】

Et₃N(223μL)、HOBT(123mg)、及びWSC塩酸塩(154mg)を、3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸(194mg)及び[5-(4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル=2, 2-ジメチルプロパノアート塩酸塩(349mg)のDMF(8mL)溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液を、飽和食塩水に注入し、酢酸エチルで抽出し、そして有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)により精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.69(1H, d, J=4.0Hz)、8.32(1H, dd, J=8.0, 4.0Hz)、8.14(1H, s)、7.97(1H, s)、7.17(1H, d, J=8.0Hz)、6.64(2H, s)、6.5

0 (2H, s)、4.32–4.18 (1H, m)、4.08 (4H, q, $J=8.0$ Hz)、3.94 (3H, s)、3.64–3.20 (3H, m)、2.97 (2H, s)、2.10–1.75 (4H, m)、1.37 (6H, t, $J=8.0$ Hz)、1.22 (9H, s)。MS $[M+H]^+ = 672$ 。

【0393】

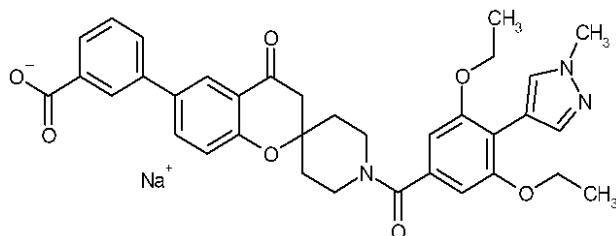
実施例 28

ナトリウム＝3－（1′－{ [3, 5－ジエトキシ－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）フェニル] 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）ベンゾアートの製造

【0394】

10

【化35】



【0395】

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（0.446mL）を、3, 5－ジエトキシ－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）安息香酸（232mg）のDMF（4mL）溶液に添加し、そして70℃で20時間攪拌した。この反応液に、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（374mg）を添加し、そしてこの温度でさらに6時間攪拌した。この反応液に、1N塩酸及び水を添加し、形成された固体を濾取し、そして得られた固体を、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）により精製して、カルボン酸（240mg）を得た。得られたカルボン酸を水（5mL）中に懸濁し、そして1N水酸化ナトリウム水溶液（0.393mL）をこれに添加し、そして室温で30分間攪拌した。得られた溶液を、ODS逆相クロマトグラフィー（水／メタノール）により精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ : 8.10 (1.0H, s)、8.05 (1.0H, s)、7.96–7.91 (2.0H, m)、7.90 (1.0H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz)、7.80 (1.0H, t, $J=4.3$ Hz)、7.55–7.50 (1.0H, m)、7.32 (1.0H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz)、7.18 (1.0H, d, $J=8.5$ Hz)、6.69 (2.0H, s)、4.38–4.16 (1.0H, m)、4.09 (4.0H, q, $J=6.9$ Hz)、3.86 (3.0H, s)、3.68–3.13 (3.0H, m)、2.92 (2.0H, s)、2.13–1.89 (2.0H, br m)、1.85–1.72 (2.0H, m)、1.38 (6.0H, t, $J=6.9$ Hz)。MS $[M+H]^+ = 632$ 。

30

【0396】

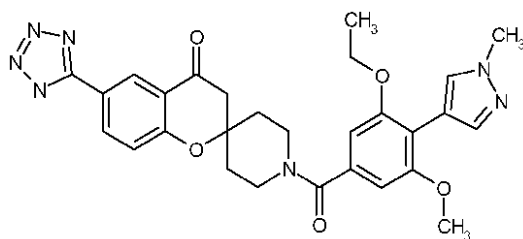
40

実施例 29

1′－{ [3－エトキシ－5－メトキシ－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）フェニル] カルボニル} －6－（テトラゾール－5－イル）スピロ [クロマン－2, 4′－ピペリジン] －4－オンの製造

【0397】

【化 3 6】



【0 3 9 8】

Et₃N (170 μL)、HOBT (94 mg)、及びWSC塩酸塩 (118 mg) を、[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)]安息香酸 (141 mg) 及び6-(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 (196 mg) のDMF (4 mL) 溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、そしてこの固体を水及びエーテルで洗浄した。この固体を減圧下に乾燥して、標題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.41 (1H, d, J=4.0 Hz)、8.23 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz)、8.04 (1H, s)、7.88 (1H, s)、7.30 (1H, d, J=12.0 Hz)、6.70 (2H, s)、4.32-4.18 (1H, m)、4.08 (2H, q, J=8.0 Hz)、3.85 (3H, s)、3.83 (3H, s)、3.64-3.20 (3H, m)、2.97 (2H, s)、2.10-1.75 (4H, m)、1.37 (3H, t, J=8.0 Hz)。MS [M+H]⁺ = 544。

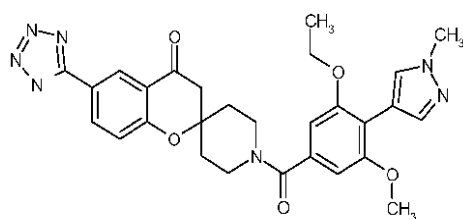
【0 3 9 9】

実施例 30

1'-{[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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・ナトリウム塩の製造

【0 4 0 0】

【化 3 7】



Na⁻

【0 4 0 1】

1'-{[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(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 (257 mg) を、水中に懸濁し、次いでこれに1N水酸化ナトリウム (473 μL) を添加してそれを溶解し、そしてこれをODS逆相クロマトグラフィー (水/メタノール) により精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.30 (1H, d, J=4.0 Hz)、8.16 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz)、8.04 (1H, s)、7.88 (1H, s)、7.10 (1H, d, J=12.0 Hz)、6.71 (2H, s)、4.32-4.18 (1H, m)、4.08 (2H, q, J=8.0 Hz)、3.85 (3H, s)、3.83 (3H, s)、3.64-3.20 (3H, m)、2.89 (2H, s)、2.10-1.75 (4H, m)、1.37 (3H, t, J=8.0 Hz)。MS [M+H]⁺ =

544。

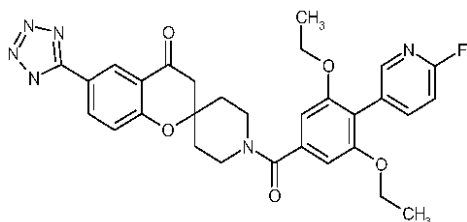
【0402】

実施例31

1'-{[3,5-ジエトキシ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]カルボニル}-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0403】

【化38】



10

【0404】

Et₃N (200 μL)、HOBT (110 mg)、及びWSC塩酸塩 (138 mg) を、3,5-ジエトキシ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)安息香酸 (186 mg) 及び6-(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 (231 mg) のDMF (4 mL) 溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、そしてこの固体を水及びエーテルで洗浄した。この固体を減圧下に乾燥して、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, d, J=4.0 Hz)、8.24 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz)、8.13 (1H, s)、7.89 (1H, dt, J=8.0, 4.0 Hz)、7.32 (1H, d, J=8.0 Hz)、7.18 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz)、6.75 (2H, s)、4.32-4.18 (1H, m)、4.08 (4H, q, J=8.0 Hz)、3.64-3.20 (3H, m)、2.98 (2H, s)、2.10-1.75 (4H, m)、1.17 (6H, t, J=8.0 Hz)。MS [M+H]⁺=573。

20

【0405】

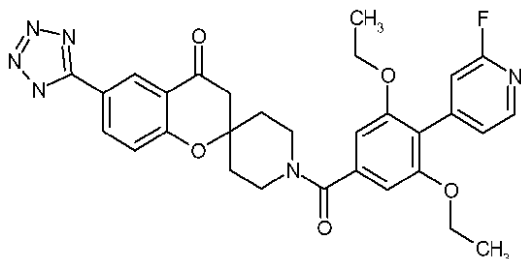
実施例32

1'-{[3,5-ジエトキシ-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)フェニル]カルボニル}-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

30

【0406】

【化39】



40

【0407】

Et₃N (290 μL)、HOBT (160 mg)、及びWSC塩酸塩 (200 mg) を、3,5-ジエトキシ-4-(2-フルオロピリジン-4-イル)安息香酸 (266 mg) 及び6-(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 (325 mg) のDMF (8 mL) 溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、そしてこの固体を水及びエーテルで洗浄した。この固体を減圧下に乾燥して、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, d, J=4.0 Hz)、8.25-8

50

. 20 (2H, m)、7.32 (1H, d, $J=8.0$ Hz)、7.29–7.26 (1H, m)、7.10 (1H, s)、6.76 (2H, s)、4.32–4.18 (1H, m)、4.08 (4H, q, $J=8.0$ Hz)、3.64–3.20 (3H, m)、2.98 (2H, s)、2.10–1.75 (4H, m)、1.17 (6H, t, $J=8.0$ Hz)。MS $[M+H]^+ = 573$ 。

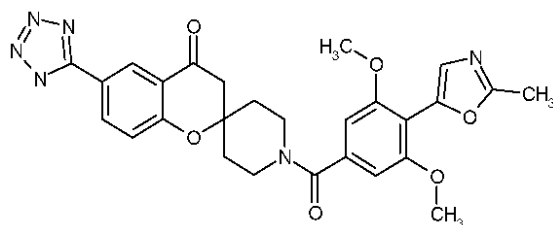
【0408】

実施例 33

1'-{[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)-3,5-ジメトキシフェニル]カルボニル}-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0409】

【化40】



【0410】

Et_3N (28 μ L)、HOBt (15 mg)、及びWSC塩酸塩 (19 mg) を、4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)-3,5-ジメトキシ安息香酸 (22 mg) 及び6-(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 (32 mg) のDMF (3 mL) 溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、そしてこの固体を水及びエーテルで洗浄した。この固体を減圧下に乾燥して、標題化合物を得た。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J=4.0$ Hz)、8.23 (1H, dd, $J=8.0, 4.0$ Hz)、7.32 (1H, d, $J=8.0$ Hz)、7.08 (1H, s)、6.75 (2H, s)、4.32–4.18 (1H, m)、3.79 (6H, s)、3.64–3.20 (3H, m)、2.97 (2H, s)、2.41 (3H, s)、2.10–1.75 (4H, m)。MS $[M+H]^+ = 531$ 。

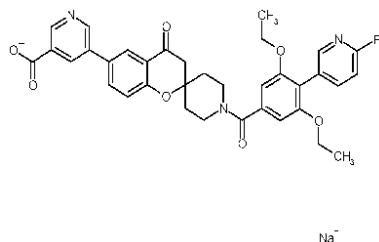
【0411】

実施例 34

ナトリウム=5-(1'-{[3,5-ジエトキシ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]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-3-カルボキシラートの製造

【0412】

【化41】



【0413】

Et_3N (1.42 mL)、HOBt (551 mg)、及びWSC塩酸塩 (691 mg) を、3,5-ジエトキシ-4-(6-フルオロピリジン-3-イル)安息香酸 (930 mg) 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 (1520 mg) のDMF (15 mL)

10

20

30

40

50

溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液を、飽和食塩水に添加し、酢酸エチルで抽出し、そしてこの抽出物を、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、そして残渣を、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）により精製した。得られたアミドを、メタノール及びTHFの混合溶媒中に溶解し、そして1M NaOH水溶液（3mL）をこれに添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮し、そして残渣をODS逆相クロマトグラフィー（水／メタノール）により精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：8.90（1H, s）、8.74（1H, s）、8.29（1H, s）、8.14（1H, s）、8.00–7.95（2H, m）、7.94–7.87（1H, m）、7.23（1H, d, J=8.0 Hz）、7.18（1H, d, J=8.0 Hz）、6.75（2H, s）、4.32–4.18（1H, m）、4.08（4H, q, J=8.0 Hz）、3.64–3.20（3H, m）、2.94（2H, s）、2.10–1.75（4H, m）、1.17（6H, t, J=8.0 Hz）。MS [M+H]⁺=626。

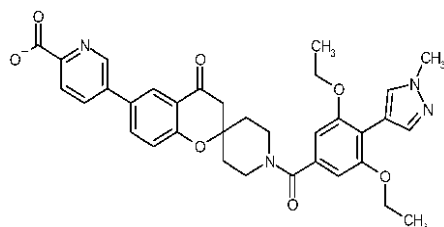
【0414】

実施例35

ナトリウム＝5－（1'－{ [3, 5－ジエトキシ－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）フェニル] 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－カルボキシラートの製造

【0415】

【化42】



Na⁺

【0416】

Et₃N（108 μL）、HOBt（74 mg）、及びWSC塩酸塩（93 mg）を、3, 5－ジエトキシ－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）安息香酸（94 mg）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－2－カルボキシラート二塩酸塩（150 mg）のDMF（3 mL）溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、そして減圧下に乾燥した。得られた固体を、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）により精製した。得られたアミドを、メタノール及びTHFの混合溶媒中に溶解し、そして1M NaOH水溶液（570 μL）をこれに添加し、そして50℃で一晩攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮し、そして残渣をODS逆相クロマトグラフィー（水／メタノール）により精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：8.69（1H, d, J=4.0 Hz）、8.05（1H, s）、8.00–7.90（5H, m）、7.23（1H, d, J=8.0 Hz）、6.69（2H, s）、4.32–4.18（1H, m）、4.08（4H, q, J=8.0 Hz）、3.86（3H, s）、3.64–3.20（3H, m）、2.94（2H, s）、2.10–1.75（4H, m）、1.37（6H, t, J=8.0 Hz）。MS [M+H]⁺=611。

【0417】

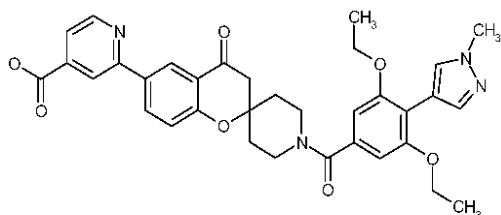
実施例36

ナトリウム＝2－（1'－{ [3, 5－ジエトキシ－4－（1－メチル－1H－ピラゾール

ル-4-イル) フェニル] 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-4-カルボキシラートの製造

【0418】

【化43】



Na⁺

【0419】

Et₃N (142 μL)、HOBT (98 mg)、及びWSC塩酸塩 (122 mg) を、3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸 (124 mg) 及びメチル=2-(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 (200 mg) のDMF (3 mL) 溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、そして減圧下に乾燥した。得られた固体を、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) により精製した。得られたアミドを、メタノール及びTHFの混合溶媒中に溶解し、そして1M NaOH水溶液 (540 μL) をこれに添加し、そして50℃で一晩攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮し、そして残渣をODS逆相クロマトグラフィー (水/メタノール) により精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.53 (1H, d, J=8.0 Hz)、8.40 (1H, d, J=4.0 Hz)、8.30 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz)、8.14 (1H, s)、8.05 (1H, s)、7.92 (1H, s)、7.59 (1H, dd, J=8.0, 4.0 Hz)、7.20 (1H, d, J=8.0 Hz)、6.69 (2H, s)、4.32-4.18 (1H, m)、4.08 (4H, q, J=8.0 Hz)、3.86 (3H, s)、3.64-3.20 (3H, m)、2.94 (2H, s)、2.10-1.75 (4H, m)、1.37 (6H, t, J=8.0 Hz)。MS [M+H]⁺ = 611。

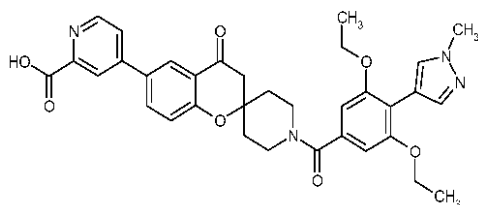
【0420】

実施例37

4-(1'-{[3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] 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-4-カルボン酸の製造

【0421】

【化44】



【0422】

Et₃N (142 μL)、HOBT (98 mg)、及びWSC塩酸塩 (122 mg) を、3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸 (124 mg) 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-3-カルボキシラート二塩酸塩 (200 mg) のDMF (3 mL)

溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に水を添加し、形成された固体を濾取し、そして減圧下に乾燥した。得られた固体を、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）により精製し、アミドを得た（237mg）。このアミドを、メタノール及びTHFの混合溶媒中に溶解し、そして1M NaOH水溶液（570μL）をこれに添加し、そして50℃で一晩攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮し、そして残渣をODS逆相クロマトグラフィー（水／メタノール）により精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ：8.71（1H, d, J=4.0Hz）、8.24（1H, s）、8.14-8.11（2H, m）、8.05（1H, s）、7.94（1H, dd, J=8.0, 4.0Hz）、7.92（1H, s）、7.27（1H, d, J=8.0Hz）、6.68（2H, s）、4.32-4.18（1H, m）、4.08（4H, q, J=8.0Hz）、3.86（3H, s）、3.64-3.20（3H, m）、2.94（2H, s）、2.10-1.75（4H, m）、1.17（6H, t, J=8.0Hz）。MS [M+H]⁺=611。

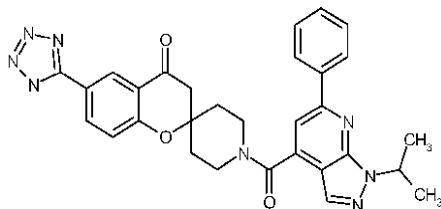
【0423】

実施例38

1'-{[1-(1-メチルエチル)-6-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]カルボニル}-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0424】

【化45】



【0425】

TEA（0.2mL）を、1-(1-メチルエチル)-6-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボン酸、6-(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、EDCI、及びHOBT・H₂OのDMF懸濁液（2mL）に添加し、80℃に加熱し、そして2時間攪拌した。これを室温に冷却し、氷水をそれに添加し、そして、1N HCl溶液をそれに添加して、そのpHを2.5に調整した。得られた結晶を濾取し、水で洗浄し、Et₂Oで洗浄し、そして真空中で70℃において乾燥して、標題化合物を淡褐色の粉末として得た。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ：8.34（1H, d, J=2.2Hz）、8.26-8.21（2H, m）、8.19（1H, s）、8.19（1H, dd, J=8.4, 2.6Hz）、7.82（1H, s）、7.58-7.47（3H, m）、7.20（1H, d, J=8.4Hz）、5.33（1H, sept, J=6.8Hz）、4.45-4.30（1H, m）、3.70-3.00（3H, m）、2.95（2H, s）、2.20-1.70（4H, m）、1.55（6H, d, J=6.8Hz）。MS [M+H]⁺=549。

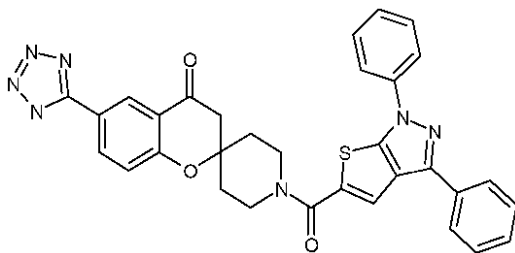
【0426】

実施例39

1'-[(1,3-ジフェニル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル)カルボニル]-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0427】

【化 4 6】



【0 4 2 8】

実施例 38 と同じ方法で、6-（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、及び 1, 3-ジフェニル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-カルボン酸から、標題化合物を淡黄色の粉末として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.33 (1H, d, J=2.2 Hz)、8.18 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz)、8.13-8.09 (2H, m)、7.97 (1H, s)、7.89-7.85 (2H, m)、7.67-7.61 (2H, m)、7.53 (2H, t, J=7.8 Hz)、7.48-7.36 (2H, m)、7.14 (1H, d, J=8.5 Hz)、4.30-4.21 (2H, br m)、3.46 (2H, br s)、2.92 (2H, s)、2.12-2.04 (2H, br m)、1.91-1.80 (2H, m)。

MS [M+H]⁺ = 588。

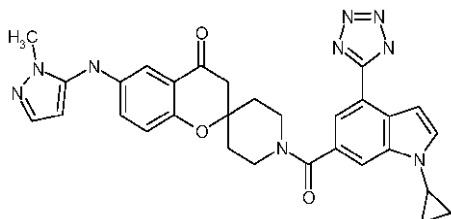
【0 4 2 9】

実施例 40

1'-{ [1-シクロプロピル-4-（テトラゾール-5-イル）-1H-インドール-6-イル] カルボニル} -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-オンの製造

【0 4 3 0】

【化 4 7】



【0 4 3 1】

トリエチルアミン及び水 (1.5 mL) を、1-シクロプロピル-4-（テトラゾール-5-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸 (348 mg)、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、WSC 塩酸塩、及び HOBt の DMF (6 mL) 溶液に添加し、そして 90 °C で 30 分間攪拌した。これに、室温で水を添加して、白色沈澱を得た。これを減圧下に乾燥し、メタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒で洗浄し、そして再度減圧下に乾燥して、標題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.92 (1H, s)、7.83 (2H, d, J=3.2 Hz)、7.64 (1H, d, J=3.2 Hz)、7.32 (1H, d, J=1.7 Hz)、7.17-7.12 (3H, m)、7.00 (1H, d, J=9.0 Hz)、5.90 (1H, d, J=1.7 Hz)、4.45-4.05 (1H, br m)、3.60 (3H, s)、3.60-3.53 (1H, m)、3.47-3.21 (3H, br m)、2.83 (2H, s)、2.14-1.70 (4H, br m)、1.14-0.98 (4H, m)。MS [M+H]⁺ = 564。

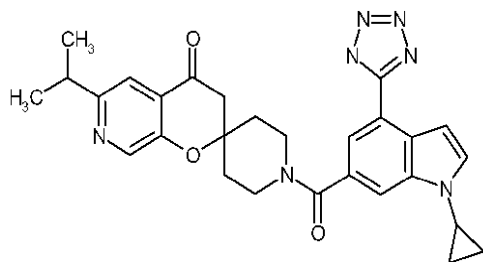
【0 4 3 2】

実施例 41

1'-{[1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-6-(1-メチルエチル)スピロ[7-アザクロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造:

【0433】

【化48】



10

【0434】

実施例40と同じ方法で、6-(1-メチルエチル)スピロ[7-アザクロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン二塩酸塩(166mg)、及びそれに対応する1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸から、標題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.51(1H, s)、7.83(2H, s)、7.64(1H, d, J=3.2Hz)、7.41(1H, s)、7.13(1H, d, J=3.2Hz)、4.41-4.13(1H, br m)、3.82-3.19(4H, br m)、3.07-3.00(1H, m)、2.99(2H, s)、2.10-1.71(4H, br m)、1.20(6H, d, J=7.1Hz)、1.14-0.98(4H, m)。MS [M+H]⁺=512。

20

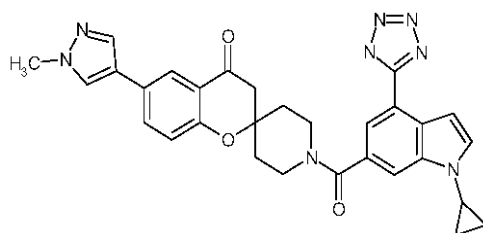
【0435】

実施例42

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

【0436】

【化49】



30

【0437】

実施例40と同じ方法で、6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩(166mg)、及びそれに対応する1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸から、標題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.12(1H, s)、7.85-7.76(5H, m)、7.60(1H, d, J=3.2Hz)、7.16(1H, d, J=3.2Hz)、7.12(1H, d, J=8.5Hz)、4.34-4.17(1H, br m)、3.83(3H, s)、3.58-3.52(1H, m)、3.58-3.18(3H, br m)、2.91(2H, s)、2.11-1.73(4H, br m)、1.14-0.97(4H, m)。MS [M+H]⁺=549。

40

【0438】

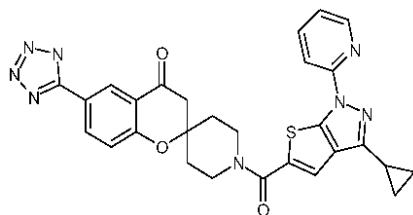
実施例43

50

1'-[(3-シクロプロピル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] -6-(テトラゾール-5-イル) スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オンの製造

【0439】

【化50】



10

【0440】

DMF (5 mL) 及び TEA (0.2 mL) を、3-シクロプロピル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-カルボン酸 (143 mg)、6-(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 (177 mg)、EDCI (119 mg)、及び HOBt (90 mg) に添加し、80℃に加熱し、そして2時間攪拌した。これを室温に冷却し、氷水をそれに添加し、そして、1N HCl 溶液をそれに添加して、その pH を 2.5 に調整した。形成された結晶を濾取し、水で洗浄し、Et₂O で洗浄し、そして真空中で 70℃において乾燥して、標 20
題化合物を淡褐色の粉末として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.54-8.51 (1H, br m)、8.43 (1H, d, J=2.2 Hz)、8.25 (1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz)、8.03-7.97 (1H, m)、7.88 (1H, d, J=8.3 Hz)、7.51 (1H, s)、7.36-7.27 (2H, m)、4.24-4.14 (2H, br m)、3.4-3.6 (2H, br m)、3.00 (2H, s)、2.31-2.22 (1H, m)、2.10-2.02 (2H, br m)、1.93-1.81 (2H, br m)、1.11-1.04 (4H, m)。MS [M+H]⁺ = 553。

【0441】

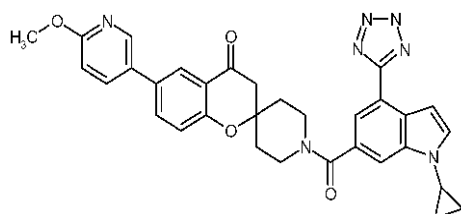
実施例 44

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

30

【0442】

【化51】



40

【0443】

6-[6-(メチルオキシ) ピリジン-3-イル] スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オン二塩酸塩 (238 mg)、1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (135 mg)、EDCI (115 mg)、HOBt (91.2 mg)、及びトリエチルアミン (0.209 mL) を、DMF (3 mL) 中に溶解し、そして 50℃で 16 時間攪拌した。この反応液に、1N 塩酸及び水を添加し、形成された固体を濾取し、そして得られた固体を、メタノールから再結晶させて、標 50
題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.43 (1.0H, d, J=2.7 Hz)、7.98 (1.0H, dd, J=8.7, 2.7 Hz)、7.93-7.88 (2.0H, m)、7.87-7.83 (2.0H, m)、7

． 6 5 (1 . 0 H , d , J = 3 . 2 H z) 、 7 . 2 1 (1 . 0 H , d , J = 8 . 3 H z) 、 7 . 1 2 (1 . 0 H , d , J = 3 . 2 H z) 、 6 . 8 8 (1 . 0 H , d , J = 8 . 3 H z) 、 4 . 5 0 - 3 . 9 7 (1 . 0 H , m) 、 3 . 8 8 (3 . 0 H , s) 、 3 . 8 0 - 3 . 1 7 (4 . 0 H , m) 、 2 . 9 4 (2 . 0 H , s) 、 2 . 1 7 - 1 . 9 1 (2 . 0 H , b r m) 、 1 . 8 9 - 1 . 7 7 (2 . 0 H , m) 、 1 . 1 6 - 1 . 0 9 (2 . 0 H , m) 、 1 . 0 4 - 0 . 9 9 (2 . 0 H , m) 。 MS [M+H]⁺ = 576。

【0444】

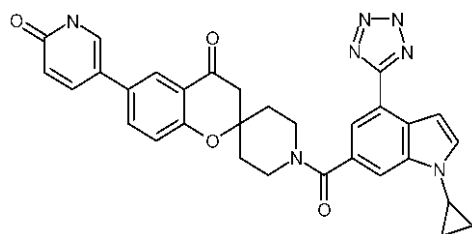
実施例 4 5

1'-{[1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-6-イル]カルボニル}-6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

10

【0445】

【化52】



20

【0446】

6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩(208mg)、1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(135mg)、EDCI(115mg)、HOBT(91.2mg)、及びトリエチルアミン(0.209mL)を、DMF(3mL)中に懸濁し、そして50℃で16時間攪拌した。この反応液に、1N塩酸及び水を添加し、形成された固体を濾取し、そして得られた固体を、メタノールから再結晶させて、標題化合物を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.78(1.0H, s)、7.85-7.82(2.0H, m)、7.81-7.75(3.0H, m)、7.67(1.0H, d, J=2.4Hz)、7.64(1.0H, d, J=3.2Hz)、7.17-7.11(2.0H, m)、6.40(1.0H, d, J=9.5Hz)、4.46-4.12(1.0H, m)、3.93-3.13(4.0H, m)、2.92(2.0H, s)、2.15-1.90(2.0H, m)、1.88-1.75(2.0H, m)、1.16-1.08(2.0H, m)、1.04-0.98(2.0H, m)。MS[M+H]⁺ = 562。

30

【0447】

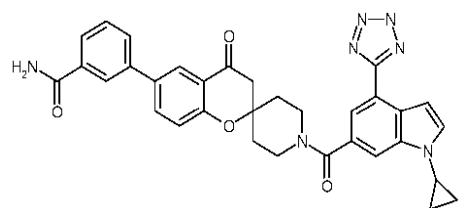
実施例 4 6

3-(1'-{[1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-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)ベンズアミドの製造

40

【0448】

【化53】



【0449】

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

50

ド塩酸塩 (224 mg)、1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (135 mg)、EDCI (115 mg)、HOBt (91.2 mg)、及びトリエチルアミン (0.209 mL) を、DMF (3 mL) 中に溶解し、そして50℃で23時間攪拌した。この反応液に、1N塩酸及び水を添加し、形成された固体を濾取し、そして得られた固体を、シリカゲル薄層カラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.17-8.10 (2.0H, br m)、8.05 (1.0H, d, J=2.2 Hz)、7.99 (1.0H, dd, J=8.5, 2.2 Hz)、7.86-7.78 (4.0H, m)、7.63 (1.0H, d, J=2.9 Hz)、7.52 (1.0H, dd, J=7.7, 7.7 Hz)、7.40 (1.0H, s)、7.25 (1.0H, d, J=8.5 Hz)、7.15-7.13 (1.0H, m)、4.50-4.08 (1.0H, br m)、3.88-3.08 (4.0H, m)、2.96 (2.0H, s)、2.23-1.68 (4.0H, m)、1.15-1.08 (2.0H, m)、1.06-0.96 (2.0H, m)。MS [M+H]⁺ = 588。

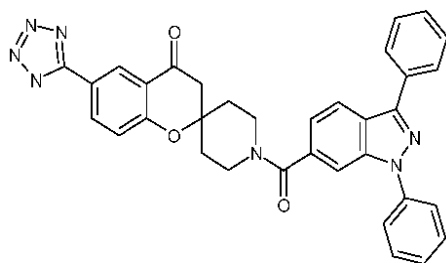
【0450】

実施例47

1'-[(1,3-ジフェニル-1H-インダゾール-6-イル)カルボニル]-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0451】

【化54】



【0452】

実施例40と同じ方法で、1,3-ジフェニル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (131 mg)、及び6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩から、標題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 (2H, dd, J=8.5, 2.2 Hz)、8.05 (2H, d, J=8.5 Hz)、7.87-7.83 (3H, m)、7.64 (2H, dd, J=8.5, 8.5 Hz)、7.58 (2H, dd, J=8.5, 8.5 Hz)、7.51-7.45 (2H, m)、7.38 (1H, dd, J=8.5, 1.2 Hz)、7.32 (1H, d, J=8.5 Hz)、4.36-4.22 (1H, br m)、3.60-3.19 (3H, br m)、2.97 (2H, s)、2.12-1.71 (4H, br m)。MS [M+H]⁺ = 582。

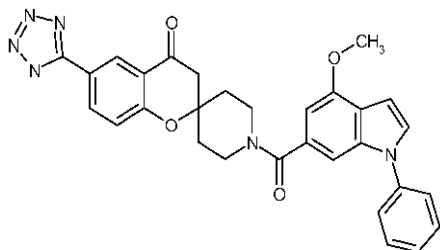
【0453】

実施例48

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

【0454】

【化 5 5】



【0 4 5 5】

実施例 40 と同じ方法で、6-（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、及び 4-メトキシ-1-フェニル-1H-インドール-6-カルボン酸（253mg）から、標題化合物を無色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ : 8.40（1H, d, $J=2.2\text{Hz}$ ）、8.22（1H, dd, $J=8.7, 2.2\text{Hz}$ ）、7.63（1H, d, $J=3.2\text{Hz}$ ）、7.61-7.56（4H, m）、7.45-7.40（1H, m）、7.31（1H, d, $J=8.7\text{Hz}$ ）、7.16（1H, s）、6.71（1H, dd, $J=3.2, 0.7\text{Hz}$ ）、6.67（1H, s）、4.30-4.09（1H, br m）、3.93（3H, s）、3.80-3.17（3H, br m）、2.95（2H, s）、2.05-1.71（4H, br m）。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=535$ 。

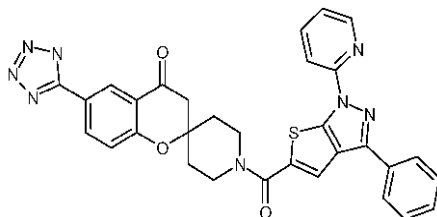
【0 4 5 6】

実施例 49

1'-[(3-フェニル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-イル) カルボニル] -6-（テトラゾール-5-イル）スピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -4-オンの製造

【0 4 5 7】

【化 5 6】



【0 4 5 8】

DMF（10mL）及び Et_3N （1mL）を、3-フェニル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c] ピラゾール-5-カルボン酸（160mg）、6-（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（190mg）、EDCI（120mg）、及び HOBt（90mg）に添加し、50℃に加熱し、そして一晩攪拌した。これをさらに 110℃で 1 時間攪拌し、次いで室温に戻し、水で希釈し、そして、1N HCl 溶液をそれに添加して、その pH を 1.5 に調整した。形成された結晶を濾取し、水で洗浄し、n-ヘキサン及び水で洗浄し、そして真空中で 60℃において乾燥して、標題化合物を淡褐色の粉末として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400MHz, DMSO- d_6 ） δ : 8.62-8.57（1H, m）、8.44（1H, d, $J=2.2\text{Hz}$ ）、8.26（1H, dd, $J=8.0, 2.2\text{Hz}$ ）、8.16-8.06（4H, m）、7.92（1H, s）、7.55（2H, t, $J=8.0\text{Hz}$ ）、7.50-7.45（1H, m）、7.41-7.34（2H, m）、4.30-4.20（2H, br m）、3.53（2H, s）、3.01（2H, s）、2.12-2.04（2H, br m）、1.95-1.84（2H, br m）。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=589$ 。

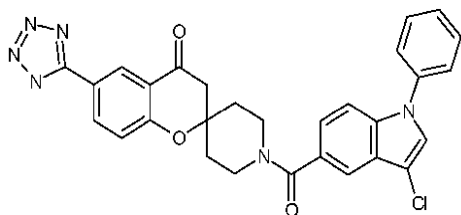
【0 4 5 9】

実施例 50

1'-[(3-クロロ-1-フェニル-1H-インドール-5-イル)カルボニル]-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0460】

【化57】



10

【0461】

実施例40と同じ方法で、3-クロロ-1-フェニル-1H-インドール-5-カルボン酸(136mg)、及び6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩から、標題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=2.2Hz)、8.23(1H, dd, J=8.5, 2.2Hz)、8.02(1H, s)、7.66(1H, s)、7.63-7.58(5H, m)、7.48-7.42(1H, m)、7.37-7.31(2H, m)、4.43-4.05(1H, br m)、3.72-3.18(3H, br m)、2.98(2H, s)、2.10-1.77(4H, br m)。MS [M+H]⁺=539。

20

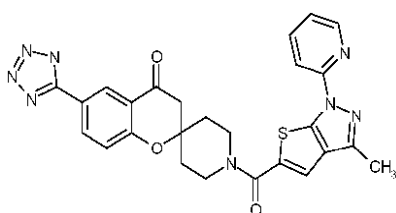
【0462】

実施例51

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

【0463】

【化58】



30

【0464】

6-(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(232mg)、3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボン酸(155mg)、EDCI(153mg)、及びHOBt(122mg)を、Et₃N(1mL)及びDMF(8mL)中に懸濁した。この懸濁液を、加熱下に80℃で1.5時間攪拌し、次いで室温に冷却し、そしてクロロホルム(1.8mL)をこれに添加した。これに1N HCl溶液を添加して、そのpHを2.5に調整し、そしてこれを水で希釈し、そしてEt₂Oをこれに添加した。形成された結晶を濾取し、水及びEt₂O-CHCl₃で洗浄し、そして真空中で乾燥して、標題化合物を淡黄色の粉末として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.53(1H, d, J=4.4Hz)、8.44(1H, s)、8.25(1H, d, J=8.5Hz)、8.01(1H, t, J=7.8Hz)、7.90(1H, d, J=8.5Hz)、7.61(1H, s)、7.37(1H, d, J=8.8Hz)、7.31(1H, t, J=5.9Hz)、6.44(2H, s)、4.20(2H, d, J=12.9Hz)、3.48(2H, br s)、2.52(3H, s)、2.06(2H, d, J=13.7Hz)、1.94-1.81(2H, m)。MS [M+H]⁺=527。

40

50

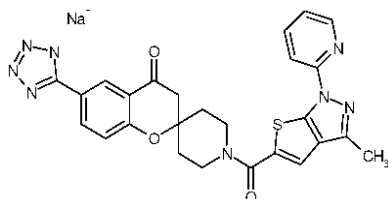
【0465】

実施例52

1'-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル)カルボニル]-6-(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・ナトリウム塩の製造

【0466】

【化59】



10

【0467】

1'-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル)カルボニル]-6-(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(328mg)を、MeOH(10mL)中に懸濁し、そしてこれに1N NaOH(0.68mL)を添加して、それを溶解した。この溶液を、ODS逆相カラムクロマトグラフィー(水/メタノール)により精製して、標題化合物を淡褐色の粉末として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ: 8.56-8.52(1H, m)、8.33-8.30(1H, m)、8.17(1H, dd, J=8.5, 2.2Hz)、8.04-7.98(1H, m)、7.92-7.88(1H, m)、7.61(1H, s)、7.32-7.28(1H, m)、7.13(1H, d, J=8.5Hz)、4.19(2H, d, J=13.4Hz)、3.48(2H, br s)、2.92(2H, s)、2.51(3H, s)、2.05(2H, d, J=13.4Hz)、1.89-1.77(2H, m)。MS [M+Na]⁺=549。

20

【0468】

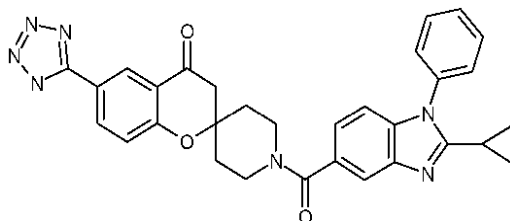
実施例53

1'-[(2-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)カルボニル]-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

30

【0469】

【化60】



【0470】

メチル=2-シクロプロピル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート(194mg, 0.664mmol)を、THF(6mL)及びMeOH(6mL)中に溶解し、そして5N水酸化ナトリウム水溶液(0.66mL, 3.30mmol)をそれに添加し、そして60℃で2時間攪拌した。これを室温に戻し、5N塩酸(0.66mL, 3.30mmol)をそれに添加し、溶媒を減圧下に留去し、そして残渣をトルエンと共沸した。DMF(4mL)及び水(1mL)をそれに添加し、そして、6-(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(256mg, 0.797mmol)、トリエチルアミン(0.14mL, 0.996mmol)、HOBt(135mg, 0.996mmol)、及びWSC塩酸塩(191mg, 0.996mmol)をこれに添加した。この反応液を90℃で2時間攪拌し、室

40

50

温に戻し、そしてそれに水を添加した。沈澱した固体を濾取し、そして減圧下に乾燥して、標題化合物を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J=2.2$ Hz)、8.23 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz)、7.69–7.59 (6H, m)、7.34 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、7.23 (1H, dd, $J=8.4, 1.6$ Hz)、7.14 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、4.50–3.29 (5H, m)、2.98 (2H, s)、2.06–1.77 (4H, m)、1.15–1.11 (2H, m)、1.04–1.00 (2H, m)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546$ 。

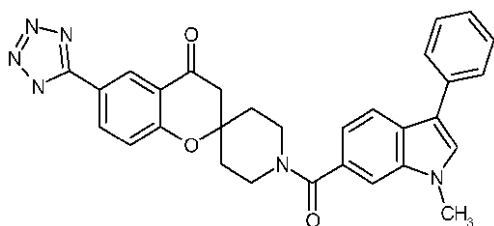
【0471】

実施例 54

1'-[(1-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-イル)カルボニル]-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0472】

【化61】



【0473】

実施例 40 と同じ方法で、6-(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、及び 1-メチル-3-フェニル-1H-インドール-6-カルボン酸 (85 mg) から、標題化合物を無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J=2.2$ Hz)、8.24 (1H, dd, $J=8.5, 2.2$ Hz)、7.89 (1H, d, $J=8.5$ Hz)、7.79 (1H, s)、7.65 (2H, dd, $J=8.5, 1.2$ Hz)、7.60 (1H, s)、7.43 (2H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz)、7.34 (1H, d, $J=8.5$ Hz)、7.24 (1H, dd, $J=8.5, 8.5$ Hz)、7.19 (1H, dd, $J=8.5, 1.2$ Hz)、4.39–4.14 (1H, br m)、3.87 (3H, s)、3.79–3.19 (3H, br m)、2.99 (2H, s)、2.10–1.77 (4H, br m)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519$ 。

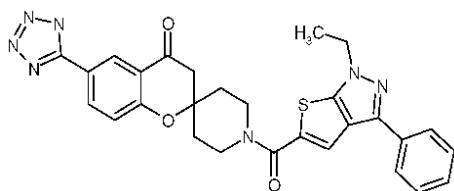
【0474】

実施例 55

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

【0475】

【化62】



【0476】

実施例 43 と同じ方法で、6-(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、及び 1-エチル-3-フェニル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボン酸から、標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400

10

20

30

40

50

MHz, DMSO- d_6) δ : 8.44 (1H, d, $J=2.2$ Hz)、8.31–8.23 (1H, m)、7.94 (2H, d, $J=7.3$ Hz)、7.79 (1H, s)、7.46 (2H, t, $J=7.6$ Hz)、7.39–7.32 (2H, m)、4.33 (2H, q, $J=7.2$ Hz)、4.27–4.15 (2H, m)、3.66–3.43 (2H, br m)、3.00 (2H, s)、2.11–2.00 (2H, br m)、1.93–1.80 (2H, m)、1.47 (3H, t, $J=7.6$ Hz)。MS $[M+H]^+ = 540$ 。

【0477】

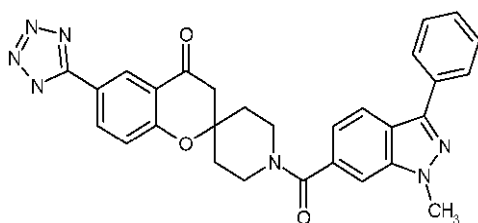
実施例56

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

10

【0478】

【化63】



20

【0479】

実施例40と同じ方法で、1-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール-6-カルボン酸 (549 mg)、及び6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩から、標題化合物を無色の固体として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J=2.2$ Hz)、8.24 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz)、8.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、7.96 (2H, d, $J=7.8$ Hz)、7.78 (1H, s)、7.52 (2H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz)、7.41 (1H, t, $J=7.8$ Hz)、7.34 (1H, d, $J=8.5$ Hz)、7.25 (1H, d, $J=8.5$ Hz)、4.41–4.24 (1H, br m)、4.13 (3H, s)、3.58–3.20 (3H, br m)、2.99 (2H, s)、2.15–1.79 (4H, br m)。MS $[M+H]^+ = 520$ 。

30

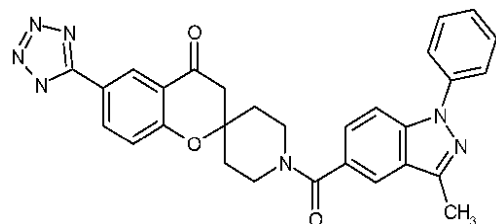
【0480】

実施例57

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

【0481】

【化64】



40

【0482】

実施例40と同じ方法で、3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (561 mg)、及び6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩から、標題化合物を無色の固体として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.42 (1H, d, $J=2.2$ Hz)、8

50

. 24 (1H, dd, $J=8.7$, 2.2 Hz)、7.94 (1H, s)、7.83 (1H, d, $J=8.7$ Hz)、7.74 (2H, d, $J=8.7$ Hz)、7.59–7.52 (3H, m)、7.38 (1H, dd, $J=8.7$, 8.7 Hz)、7.33 (1H, d, $J=8.7$ Hz)、4.43–4.16 (1H, br m)、3.67–3.15 (3H, br m)、2.99 (2H, s)、2.60 (3H, s)、2.09–1.79 (4H, br m)。MS $[M+H]^+ = 520$ 。

【0483】

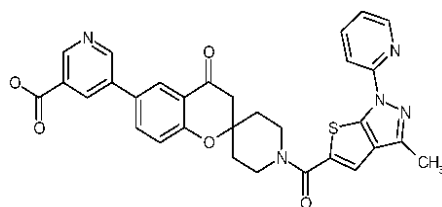
実施例 58

ナトリウム＝5－{1'－[(3－メチル－1－ピリジン－2－イル－1H－チエノ[2, 3－c]ピラゾール－5－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－3－カルボキシラートの製造

10

【0484】

【化65】



Na⁺

20

【0485】

トリエチルアミン (2.78 mL) を、3－メチル－1－ピリジン－2－イル－1H－チエノ[2, 3－c]ピラゾール－5－カルボン酸 (1.03 g)、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 (1.70 g)、WSC塩酸塩 (843 mg)、及びHOBt (674 mg) のDMF (30 mL) 溶液に添加し、そして60℃で1時間攪拌した。室温で、これを酢酸エチルで希釈し、次いで、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水により、この順序で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製して、目的のエステル化合物を得た。5N水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を、このエステル化合物 (2.81 g) のメタノール (25 mL) / THF (25 mL) 溶液に添加し、そして60℃で4時間攪拌した。この有機溶媒を留去し、残渣を水で希釈し、そして次にODS逆相カラムクロマトグラフィー (水/メタノール) により精製して、標題化合物を無色の非晶質物質として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.92 (1H, s)、8.76 (1H, s)、8.53 (1H, s)、8.31 (1H, s)、8.04–7.97 (3H, m)、7.91 (1H, d, $J=8.3$ Hz)、7.62 (1H, s)、7.33–7.24 (2H, br m)、4.25–4.16 (2H, br m)、3.56–3.41 (2H, br m)、2.97 (2H, s)、2.52 (3H, s)、2.12–2.02 (2H, br m)、1.91–1.81 (2H, br m)。MS $[M+H]^+ = 580$ 。

30

40

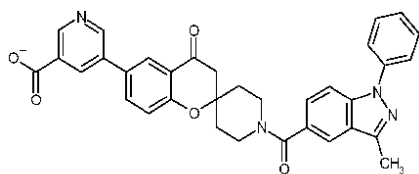
【0486】

実施例 59

ナトリウム＝5－{1'－[(3－メチル－1－フェニル－1H－インダゾール－5－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－3－カルボキシラートの製造

【0487】

【化 6 6】

Na⁺

【0488】

10

実施例 58 と同じ方法で、3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (1.01 g)、及びそれに対応するメチル=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から、標題のナトリウム塩化合物を無色の非晶質物質として得た。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 (1H, dd, J=2.4, 1.7 Hz)、7.99-7.95 (3H, m)、7.84 (1H, d, J=8.8 Hz)、7.75 (2H, d, J=8.8 Hz)、7.57 (2H, dd, J=8.8, 8.8 Hz)、7.55-7.52 (1H, m)、7.38 (1H, t, J=8.8 Hz)、7.24 (1H, d, J=8.8 Hz)、4.41-4.24 (1H, br m)、3.48-3.25 (3H, br m)、2.95 (2H, s)、2.61 (3H, s)、2.13-1.75 (4H, br m)。MS [M+H]⁺ = 573。

20

【0489】

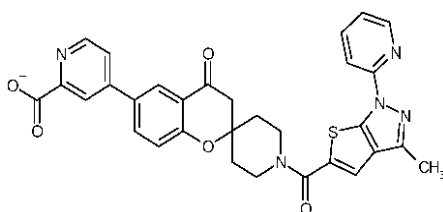
実施例 60

ナトリウム=4-{1'-[(3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c]ピラゾール-5-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-カルボキシラートの製造

【0490】

【化 6 7】

30

Na⁺

【0491】

40

実施例 58 と同じ方法で、3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ [2, 3-c]ピラゾール-5-カルボン酸 (259 mg)、及びそれに対応するメチル=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から、標題化合物を無色の非晶質物質として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.55-8.53 (1H, m)、8.48 (1H, d, J=5.4 Hz)、8.16 (1H, d, J=1.5 Hz)、8.11-7.99 (3H, m)、7.91 (1H, d, J=8.3 Hz)、7.62-7.60 (2H, m)、7.33-7.26 (2H, m)、4.24-4.17 (2H, br m)、3.63-3.36 (2H, br m)、2.98 (2H, s)、2.52 (3H, s)、2.11-2.04 (2H, br m)、1.92-1.82 (2H, br m)。MS [M+S]⁺ = 580。

50

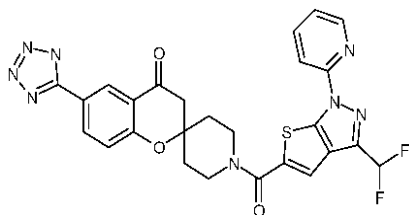
【0492】

実施例61

1'-{[3-(ジフルオロメチル)-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イル]カルボニル}-6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オンの製造

【0493】

【化68】



10

【0494】

実施例38と同じ方法で、6-(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、及び3-(ジフルオロメチル)-1-ピリジン-2-イル-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-カルボン酸から、標題化合物を淡黄色の粉末として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.62(1H, ddd, J=4.9, 2.2, 1.1Hz)、8.44(1H, d, J=2.2Hz)、8.25(1H, dd, J=8.3, 2.2Hz)、8.11(1H, td, J=8.3, 1.5Hz)、8.01(1H, d, J=8.3Hz)、7.59(1H, s)、7.47-7.42(1H, m)、7.39(1.0H, t, J=53.7Hz)、7.36(1H, d, J=8.3Hz)、4.23-4.13(2H, br m)、3.64-3.40(2H, br m)、3.00(2H, s)、2.11-2.02(2H, br m)、1.95-1.82(2H, br m)。MS[M+H]⁺=563。

20

【0495】

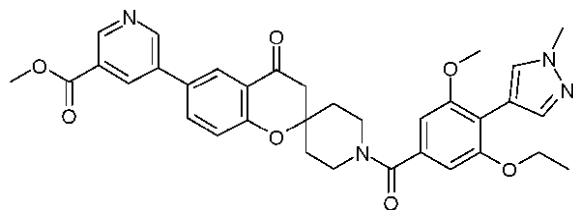
実施例62:

メチル=5-{1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-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

30

【0496】

【化69】



【0497】

TEA(0.209mL、1.500mmol)を、DMF(2mL)中の、HOBT(92mg、0.600mmol)、EDCI(115mg、0.600mmol)、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(233mg、0.600mmol)、及び3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸(138mg、0.5mmol)の懸濁液に添加し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。水(約50mL)をこの混合物に添加し、そして1時間攪拌した。得られた固体を濾取した。この固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH)により精製し、そして次にEtOAc/ヘキサンにより沈澱させて、目的化合物を淡黄色の固体として得た。

40

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ: 9.08(1.0H, d, J=2.3Hz)、9.00(1.0H, d, J=2.0Hz)、8.39(1.0H, dd, J=2.3, 2.

50

0 Hz)、8.04-7.99 (3.0H, m)、7.84 (1.0H, s)、7.22 (1.0H, dd, $J=7.4$, 1.6 Hz)、6.68-6.65 (2.0H, m)、4.31-4.12 (1.0H, m)、4.04 (2.0H, q, $J=7.0$ Hz)、3.87 (3.0H, s)、3.81 (3.0H, s)、3.79 (3.0H, s)、3.61-3.12 (3.0H, br m)、2.90 (2.0H, s)、2.08-1.85 (2.0H, br m)、1.81-1.71 (2.0H, m)、1.33 (3.0H, t, $J=7.0$ Hz)。MS $[M+H]^+ = 611$ 。

【0498】

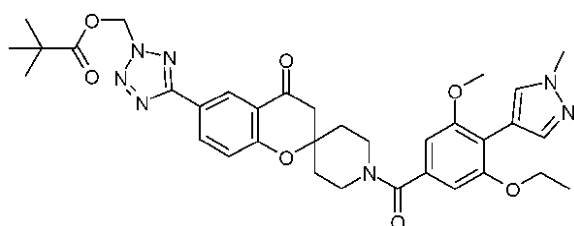
実施例63

(5-{1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}-2H-テトラゾール-2-イル)メチル=ピバレート

10

【0499】

【化70】



20

【0500】

実施例62と同じ方法で、3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸、及び[5-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル=2,2-ジメチルプロパノアート塩酸塩から、標題化合物を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.65 (1.0H, d, $J=2.3$ Hz)、8.30 (1.0H, dd, $J=8.6$, 2.3 Hz)、8.04 (1.0H, s)、7.89 (1.0H, s)、7.13 (1.0H, d, $J=8.6$ Hz)、6.62 (2.0H, d, $J=7.0$ Hz)、6.48 (2.0H, s)、4.59-4.37 (1.0H, br m)、4.06 (2.0H, q, $J=6.9$ Hz)、3.91 (3.0H, s)、3.85 (3.0H, s)、3.82-3.63 (1.0H, br m)、3.59-3.23 (2.0H, br m)、2.79 (2.0H, s)、2.29-1.93 (2.0H, br m)、1.84-1.54 (2.0H, br m)、1.44 (3.0H, t, $J=7.0$ Hz)、1.19 (9.0H, s)。MS $[M+H]^+ = 658$ 。

30

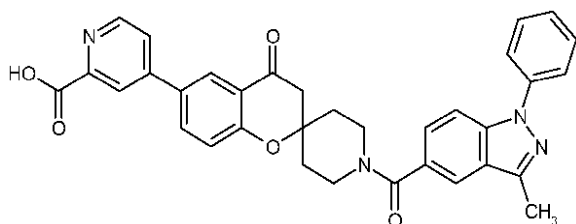
【0501】

実施例64

4-{1'-[(3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-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-ピリジンカルボン酸

【0502】

【化71】



40

【0503】

TEA (0.28 mL) を、EDCI (137 mg)、HOBT (92 mg)、3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (126 mg)、及びメチル

50

= 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 (213 mg) の DMF (3 mL) 懸濁液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。有機溶媒を留去し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物のエステルを無色の非晶質物質として得た。このエステルの、メタノール (5 mL) 及び THF (5 mL) 中の溶液に対し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を添加し、そして室温で一晩攪拌した。有機溶媒を留去し、そして水で希釈した。これに、1 N 塩酸水溶液 (1 mL) を室温で添加し、クロロホルム及びメタノールの混合溶媒で抽出し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過、濃縮、そして、ヘキサン及び EtOAc からの結晶化の後、標題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.74 (1H, d, J=4.4 Hz)、8.25 (1H, d, J=1.5 Hz)、8.18-8.12 (2H, m)、7.96-7.93 (2H, m)、7.84 (1H, d, J=9.3 Hz)、7.79-7.73 (2H, m)、7.61-7.51 (3H, m)、7.41-7.35 (1H, m)、7.29 (1H, dd, J=6.8, 2.9 Hz)、4.40-4.15 (1H, m)、3.73-3.70 (3H, br m)、2.97 (2H, s)、2.60 (3H, s)、1.65-1.65 (4H, m)。MS [M+H]⁺ = 573。

【0504】

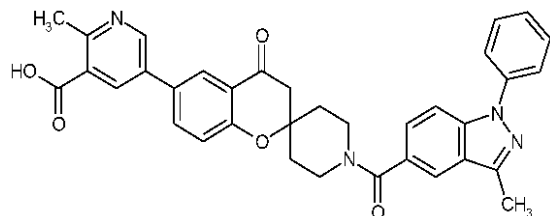
実施例 65

2-メチル-5- {1'- [(3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-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

【0505】

【化72】



【0506】

トリエチルアミン (0.28 mL) を、EDCI (137 mg)、HOBT (92 mg)、3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 (126 mg)、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) ニコチネート二塩酸塩 (220 mg) の DMF (3 mL) 懸濁液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。有機溶媒を留去し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物のエステルを無色の泡沫として得た。このエステルの、メタノール (5 mL) 及び THF (5 mL) 中の溶液に対し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を添加し、そして室温で一晩、次いで 50 °C で一晩攪拌した。有機溶媒を留去し、そして水で希釈した。1 N 塩酸水溶液 (1 mL) を室温でこれに添加し、クロロホルム及びメタノールの混合溶媒で抽出し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過、濃縮、そして、ヘキサン及び EtOAc からの結晶化の後、標題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 13.34 (1H, s)、8.89 (1H, d, J=2.4 Hz)、8.33 (1H, d, J=2.4 Hz)、8.02-7.99 (2H, m)、7.94 (1H, s)、7.84 (1H, d, J=8.8 Hz)、7.74 (2H, dd, J=8.8, 1.2 Hz)、7.60-7.51 (3H, m)、7.40-7.35 (1H, m)、7.24 (1H, dd, J=6.3, 3.4 Hz)、4.42-4.14 (1H, br m)、3.67-3.19 (3H, br m)、2.95 (2H, s)、2.73 (3H, s)、2.60 (3H, s)、2.14-1.77 (4H, br m)。MS [M+H]⁺ = 587

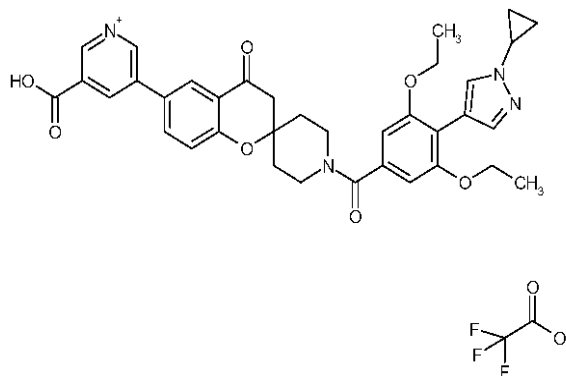
【0507】

実施例 66

3-カルボキシ-5-{1'-[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,5-ジエトキシベンゾイル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ピリジニウム・トリフルオロアセタート

【0508】

【化73】



10

【0509】

DMF中の、4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3,5-ジエトキシ安息香酸(19.3mg)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(31.1mg)の混合物に対し、TEA(20μL)、HOBT(14mg)、及びEDCI(17.5mg)を室温で添加し、この反応混合物を室温で攪拌し、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をH₂Oに注入し、そしてEtOAcで抽出した。合わせた有機層をH₂O、飽和食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を濃縮した後、残渣を分取用TLCにより、(CHCl₃/MeOH)で溶出して精製し、標題化合物を無色の固体として得た。MeOH中の、このエステルの溶液に対し、1N NaOH水溶液(65μl)を室温で添加し、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、そして残渣をp-HPLC(ODS、H₂O/MeCN/0.1%TFA)により精製し、標題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ: 8.91(1H, d, J=2.0Hz)、8.75(1H, d, J=2.0Hz)、8.39(1H, t, J=2.0Hz)、8.11(1H, s)、7.99-7.97(2H, m)、7.92(1H, s)、7.21(1H, d, J=8.0Hz)、6.68(2H, s)、4.30-4.18(1H, m)、4.09(4H, q, J=8.0Hz)、3.78-3.73(1H, m)、3.60-3.15(3H, m)、2.93(2H, s)、2.19-1.74(4H, m)、1.37(6H, t, J=8.0Hz)、1.05-0.95(4H, m)。MS[M+H]⁺=637。

20

30

【0510】

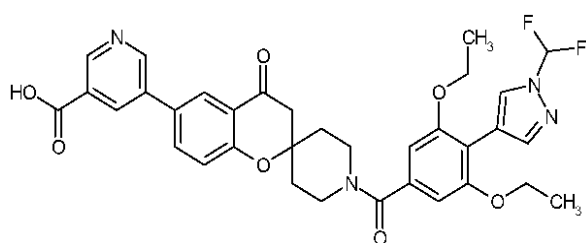
実施例 67

5-(1'-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3,5-ジエトキシベンゾイル}-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

40

【0511】

【化74】



50

【0512】

実施例64と同じ方法で、4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3,5-ジエトキシ安息香酸、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)ニコチネート二塩酸塩から、標題化合物を無色の泡沫として得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.07(1H, d, J=2.0Hz)、9.01(1H, d, J=2.0Hz)、8.44(1H, s)、8.39(1H, t, J=2.0Hz)、8.20(1H, s)、8.04-8.02(2H, m)、7.85(1H, t, J=60.0Hz)、7.23(1H, d, J=8.0Hz)、6.70(2H, s)、4.30-4.18(1H, m)、4.09(4H, q, J=8.0Hz)、3.60-3.15(3H, m)、2.92(2H, s)、2.08-1.74(4H, m)、1.35(6H, t, J=8.0Hz)。MS [M+H]⁺=647。

10

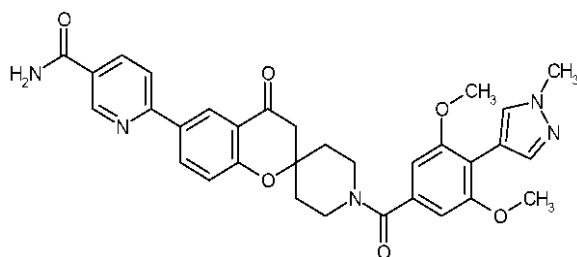
【0513】

実施例68

6-{1'-[3,5-ジメトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチンアミド

【0514】

【化75】



20

【0515】

実施例62と同じ方法で、3,5-ジメトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸、及び6-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)ニコチンアミド二塩酸塩から、標題化合物を無色の泡沫として得た。

30

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ: 9.08(1.0H, dd, J=2.2, 0.7Hz)、8.52(1.0H, d, J=2.2Hz)、8.39(1.0H, dd, J=8.8, 2.4Hz)、8.27(1.0H, dd, J=8.5, 2.4Hz)、8.18(1.0H, s)、8.07(1.0H, d, J=8.5Hz)、8.03(1.0H, s)、7.83(1.0H, d, J=0.7Hz)、7.59(1.0H, s)、7.24(1.0H, d, J=8.7Hz)、6.73(2.0H, s)、4.34-4.20(1.0H, br m)、3.85(3.0H, s)、3.83(6.0H, s)、3.66-3.18(3.0H, br m)、2.95(2.0H, s)、2.13-1.89(2.0H, br m)、1.88-1.72(2.0H, m)。MS [M+H]⁺=582。

40

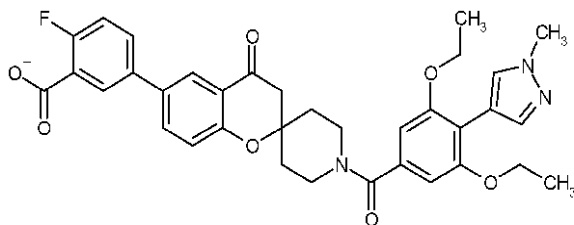
【0516】

実施例69

ナトリウム=5-{1'-[3,5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル}-2-フルオロベンゾアート

【0517】

【化 7 6】

Na⁺

【0 5 1 8】

10

実施例 3 6 と同じ方法で、3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸、及びメチル=2-フルオロ-5-(4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)ベンゾアート塩酸塩から、標題化合物を無色の泡沫として得た。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.05 (1.0H, s)、7.92 (1.0H, d, J=0.5Hz)、7.88 (1.0H, d, J=2.4Hz)、7.85 (1.0H, dd, J=8.5, 2.4Hz)、7.72 (1.0H, dd, J=6.8, 2.7Hz)、7.45 (1.0H, ddd, J=8.5, 4.5, 2.7Hz)、7.17 (1.0H, d, J=8.5Hz)、7.05 (1.0H, dd, J=9.8, 8.5Hz)、6.68 (2.0H, s)、4.30-4.18 (1.0H, br m)、4.08 (4.0H, q, J=7.0Hz)、3.86 (3.0H, s)、3.66-3.15 (3.0H, br m)、2.89 (2.0H, s)、2.11-1.88 (2.0H, br m)、1.83-1.73 (2.0H, m)、1.37 (6.0H, t, J=7.0Hz)。MS [M+H]⁺=628。

20

【0 5 1 9】

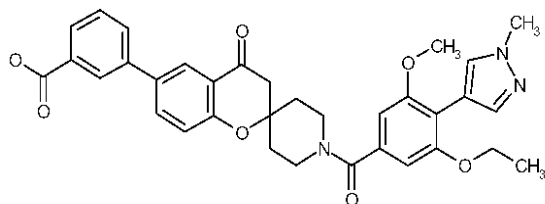
実施例 7 0

ナトリウム=3-{1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}-2-ベンゾアート

【0 5 2 0】

【化 7 7】

30

Na⁺

【0 5 2 1】

40

実施例 3 6 と同じ方法で、3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸、及びメチル=3-(4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)ベンゾアート塩酸塩から、標題化合物を無色の泡沫として得た。¹H-NMR (CD₃OD) δ: 8.20 (1.0H, s)、8.10 (1.0H, d, J=2.7Hz)、8.06 (1.0H, s)、8.01 (1.0H, s)、7.93-7.88 (2.0H, m)、7.66-7.62 (1.0H, m)、7.42 (1.0H, dd, J=7.4, 7.4Hz)、7.18 (1.0H, d, J=8.6Hz)、6.77-6.74 (2.0H, m)、4.55-4.41 (1.0H, br m)、4.13 (2.0H, q, J=7.0Hz)、3.91 (3.0H, s)、3.89 (3.0H, s)、3.78-3.26 (3.0H, br m)、2.95-2.80 (2.0H, m)、2.28-1.99 (2.0H, br m)、1.95-1.72 (2.0H, m)。

50

0 H, br m)、1.45 (3.0 H, t, J=7.0 Hz)。MS [M+H]⁺ = 596。

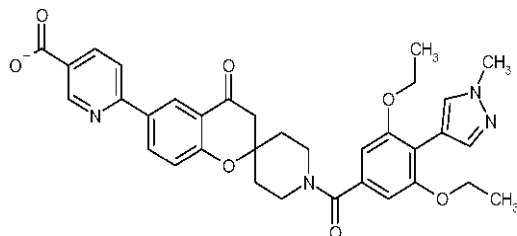
【0522】

実施例 71

ナトリウム＝6－{1'－[3,5－ジエトキシ－4－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)ベンゾイル]－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

【0523】

【化78】



10

【0524】

実施例 36 と同じ方法で、3,5－ジエトキシ－4－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)安息香酸、及びメチル＝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から、標題化合物を淡黄色の泡沫として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.98–8.97 (1.0 H, m)、8.44 (1.0 H, d, J=2.2 Hz)、8.32 (1.0 H, dd, J=8.7, 2.2 Hz)、8.13 (1.0 H, dd, J=8.2, 2.2 Hz)、8.05 (1.0 H, s)、7.92 (1.0 H, d, J=0.5 Hz)、7.82 (1.0 H, d, J=8.2 Hz)、7.19 (1.0 H, d, J=8.8 Hz)、6.68 (2.0 H, s)、4.31–4.19 (1.0 H, br m)、4.08 (4.0 H, q, J=6.9 Hz)、3.86 (3.0 H, s)、3.63–3.15 (3.0 H, br m)、2.93 (2.0 H, s)、2.13–1.88 (2.0 H, br m)、1.85–1.74 (2.0 H, m)、1.37 (6.0 H, t, J=6.9 Hz)。MS [M+H]⁺ = 611。

20

30

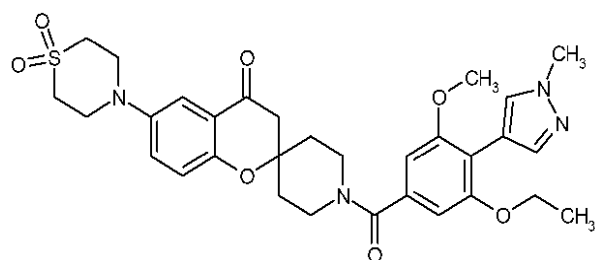
【0525】

実施例 72

6－(1,1－ジオキシド－4－チオモルホリニル)－1'－[3－エトキシ－5－メトキシ－4－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)ベンゾイル]スピロ[クロマン－2,4'－ピペリジン]－4－オン

【0526】

【化79】



40

【0527】

実施例 62 と同じ方法で、3－エトキシ－5－メトキシ－4－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)安息香酸、及び6－(1,1－ジオキシド－4－チオモルホリニル)スピロ[クロマン－2,4'－ピペリジン]－4－オン塩酸塩から、標題化合物を淡黄色の泡沫として得た。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.04 (1.0 H, s)、

50

7. 88 (1. 0H, d, $J=0. 5\text{ Hz}$)、7. 39 (1. 0H, dd, $J=9. 0, 3. 2\text{ Hz}$)、7. 22 (1. 0H, d, $J=3. 2\text{ Hz}$)、7. 02 (1. 0H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$)、6. 70–6. 68 (2. 0H, m)、4. 30–4. 16 (1. 0H, br m)、4. 07 (2. 0H, q, $J=7. 0\text{ Hz}$)、3. 85 (3. 0H, s)、3. 82 (3. 0H, s)、3. 67–3. 61 (5. 0H, m)、3. 59–3. 10 (6. 0H, br m)、2. 82 (2. 0H, s)、2. 05–1. 82 (2. 0H, br m)、1. 80–1. 68 (2. 0H, m)、1. 36 (3. 0H, t, $J=7. 0\text{ Hz}$)。MS $[M+H]^+ = 609$ 。

【0528】

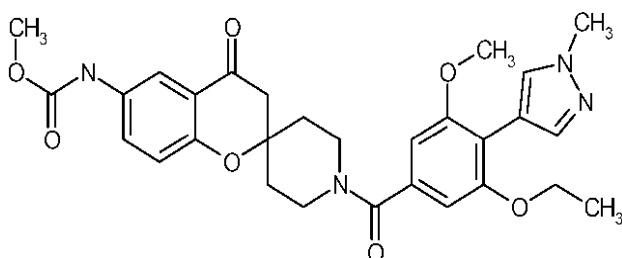
実施例73

10

メチル＝{1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}カルバメート

【0529】

【化80】



20

【0530】

実施例62と同じ方法で、3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸、及びメチル＝(4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)カルバメート塩酸塩から、標題化合物を無色の泡沫として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9. 64 (1. 0H, s)、8. 04 (1. 0H, s)、7. 88 (1. 0H, d, $J=0. 7\text{ Hz}$)、7. 84 (1. 0H, s)、7. 61 (1. 0H, dd, $J=9. 0, 2. 7\text{ Hz}$)、7. 03 (1. 0H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$)、6. 70–6. 68 (2. 0H, m)、4. 32–4. 15 (1. 0H, br m)、4. 07 (2. 0H, q, $J=7. 0\text{ Hz}$)、3. 85 (3. 0H, s)、3. 82 (3. 0H, s)、3. 64 (3. 0H, s)、3. 61–3. 08 (3. 0H, br m)、2. 83 (2. 0H, s)、2. 05–1. 82 (2. 0H, br m)、1. 79–1. 69 (2. 0H, m)、1. 36 (3. 0H, t, $J=7. 0\text{ Hz}$)。MS $[M+H]^+ = 549$ 。

30

【0531】

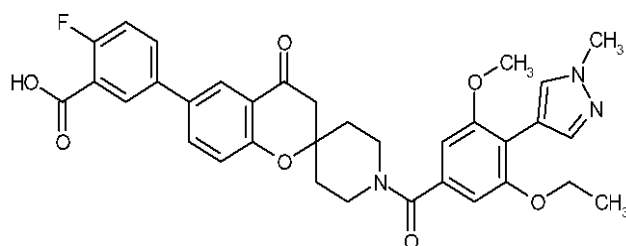
実施例74

5-{1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}-2-フルオロ安息香酸

40

【0532】

【化81】



50

【0533】

TEA (0.209 mL、1.500 mmol) を、DMF (2 mL) 中の、HOBT (92 mg、0.600 mmol)、EDCI (115 mg、0.600 mmol)、メチル=2-フルオロ-5-(4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル) ベンゾアート塩酸塩 (265 mg、0.600 mmol)、及び3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 安息香酸 (138 mg、0.5 mmol) の懸濁液に添加し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。水 (約 50 mL) をこの混合物に添加し、そして1時間攪拌した。得られた沈澱を濾取した。この固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH) により精製し、次いでEtOAc/ヘキサンにより沈澱させて、目的化合物のエステルを淡黄色の泡沫として得た。メタノール (2 mL) 及びTHF (2 mL) 中の、このエステルの溶液に対し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.75 mL) を添加し、室温で一晩攪拌した。有機溶媒を留去し、そして残渣を水で希釈した。これに、1 N HCl 水溶液 (1 mL) を室温で添加し、そして得られた沈澱を収集し、MeOHから再結晶化して、目的化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.04 (1.0H, s)、8.02 (1.0H, dd, J=7.0, 2.6 Hz)、7.95-7.91 (2.0H, m)、7.91-7.86 (2.0H, m)、7.37 (1.0H, dd, J=10.5, 8.8 Hz)、7.21 (1.0H, dd, J=6.0, 3.3 Hz)、6.72-6.70 (2.0H, m)、4.34-4.18 (1.0H, br m)、4.08 (2.0H, q, J=7.0 Hz)、3.85 (3.0H, s)、3.83 (3.0H, s)、3.64-3.10 (3.0H, m)、2.93 (2.0H, s)、2.12-1.88 (2.0H, m)、1.85-1.74 (2.0H, m)、1.37 (3.0H, t, J=7.0 Hz)。MS [M+H]⁺ = 614。

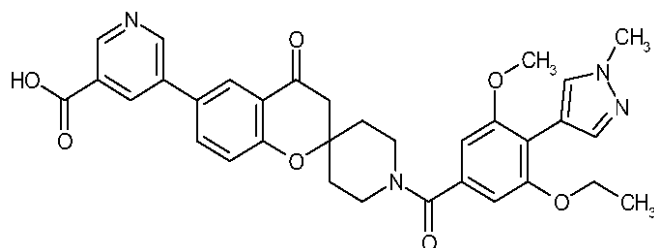
【0534】

実施例 75

5- {1'- [3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -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

【0535】

【化82】



【0536】

1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.75 mL) を、MeOH (2 mL) 及びTHF (2 mL) 中の、メチル=5- {1'- [3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゾイル] -4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル} ニコチネートの溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。有機溶媒を留去し、そして水で希釈した。これに、1 N HCl 水溶液 (1 mL) を室温で添加し、そして得られた固体を収集し、そしてMeOHから再結晶化して、目的化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.08 (1.0H, d, J=2.2 Hz)、9.02 (1.0H, d, J=1.7 Hz)、8.41 (1.0H, dd, J=2.2, 1.7 Hz)、8.07-8.03 (3.0H, m)、7.88 (1.0H, d, J=0.5 Hz)、7.27-7.24 (1.0H, m)、6.72-6.70 (2.0H, m)、4.33-4.19 (1.0H, br m)、4.09 (2.0H, q, J=7.0 Hz)、3.85 (3.0H, s)、3.83 (3.0H, s)、3

. 67-3. 11 (3. 0H, br m)、2. 94 (2. 0H, s)、2. 12-1. 89 (2. 0H, br m)、1. 84-1. 77 (2. 0H, m)、1. 37 (3. 0H, t, J=7. 0Hz)。MS [M+H]⁺=597。

【0537】

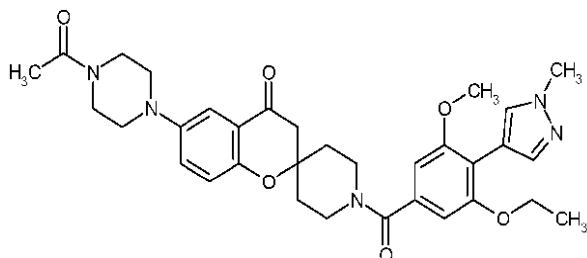
実施例76

6-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン

【0538】

【化83】

10



【0539】

実施例62と同じ方法で、3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸、及び6-(4-アセチル-1-ピペラジニル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩から、標題化合物を黄色の泡沫として得た。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8. 04 (1. 0H, s)、7. 88 (1. 0H, s)、7. 35 (1. 0H, dd, J=9. 1, 3. 0Hz)、7. 15 (1. 0H, d, J=3. 0Hz)、7. 00 (1. 0H, d, J=9. 1Hz)、6. 70-6. 68 (2. 0H, m)、4. 28-4. 16 (1. 0H, br m)、4. 08 (2. 0H, q, J=7. 0Hz)、3. 85 (3. 0H, s)、3. 82 (3. 0H, s)、3. 56-3. 54 (4. 0H, m)、3. 38-3. 18 (3. 0H, m)、3. 07-3. 02 (2. 0H, m)、3. 01-2. 96 (2. 0H, m)、2. 81 (2. 0H, s)、2. 06-1. 83 (2. 0H, br m)、2. 02 (3. 0H, s)、1. 78-1. 68 (2. 0H, m)、1. 36 (3. 0H, t, J=7. 0Hz)。MS [M+H]⁺=602。

20

30

【0540】

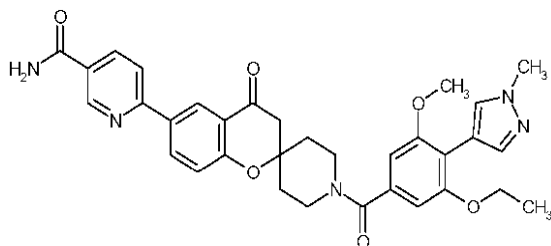
実施例77

6-{1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル}ニコチンアミド

【0541】

【化84】

40



【0542】

実施例62と同じ方法で、3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸、及び6-(4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル)ニコチンアミド二塩酸塩から、標題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9. 08 (1. 0H, dd, J=2. 3, 0. 50

6 Hz)、8.52 (1.0H, d, $J=2.4$ Hz)、8.39 (1.0H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz)、8.27 (1.0H, dd, $J=8.5, 2.3$ Hz)、8.18 (1.0H, s)、8.07 (1.0H, d, $J=8.5$ Hz)、8.04 (1.0H, s)、7.88 (1.0H, d, $J=0.6$ Hz)、7.59 (1.0H, s)、7.24 (1.0H, d, $J=8.8$ Hz)、6.72–6.70 (2.0H, m)、4.33–4.20 (1.0H, br m)、4.08 (2.0H, q, $J=7.0$ Hz)、3.85 (3.0H, s)、3.83 (3.0H, s)、3.65–3.19 (3.0H, br m)、2.95 (2.0H, s)、2.11–1.88 (2.0H, br m)、1.86–1.76 (2.0H, m)、1.37 (3.0H, t, $J=7.0$ Hz)。MS $[M+H]^+ = 596$ 。

10

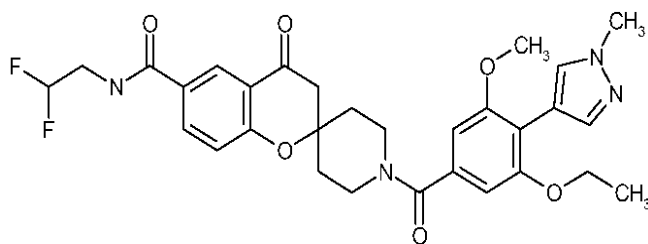
【0543】

実施例78

N-(2,2-ジフルオエチル)-1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-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

【0544】

【化85】



20

【0545】

実施例62と同じ方法で、3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸、及びN-(2,2-ジフルオロエチル)-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から、標題化合物を無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.95 (1.0H, t, $J=6.0$ Hz)、8.32 (1.0H, d, $J=2.4$ Hz)、8.09 (1.0H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz)、8.04 (1.0H, s)、7.88 (1.0H, d, $J=0.7$ Hz)、7.19 (1.0H, d, $J=8.8$ Hz)、6.71–6.69 (2.0H, m)、6.09 (1.0H, tt, $J=56.0, 4.1$ Hz)、4.33–4.16 (1.0H, br m)、4.08 (2.0H, q, $J=7.0$ Hz)、3.85 (3.0H, s)、3.81 (3.0H, d, $J=13.7$ Hz)、3.70–3.58 (2.0H, m)、3.60–3.13 (3.0H, br m)、2.91 (2.0H, s)、2.08–1.86 (2.0H, br m)、1.85–1.73 (2.0H, m)、1.37 (3.0H, t, $J=7.0$ Hz)。MS $[M+H]^+ = 583$ 。

30

【0546】

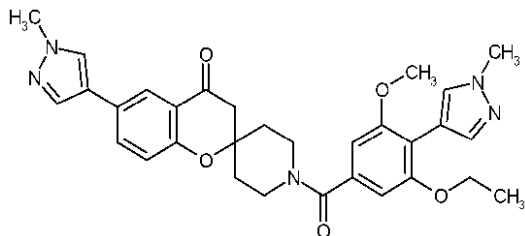
実施例79

1'-[3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾイル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン

40

【0547】

【化 8 6】



【0 5 4 8】

実施例 6 2 と同じ方法で、3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸、及び6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩から、標題化合物を無色の固体として得た。¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.13 (1.0H, s)、8.04 (1.0H, s)、7.88 (1.0H, d, J=0.7Hz)、7.83 (1.0H, d, J=2.2Hz)、7.82 (1.0H, d, J=0.7Hz)、7.78 (1.0H, dd, J=8.5, 2.2Hz)、7.09 (1.0H, d, J=8.5Hz)、6.71-6.69 (2.0H, m)、4.31-4.17 (1.0H, br m)、4.08 (2.0H, q, J=7.0Hz)、3.85 (3.0H, s)、3.83 (3.0H, s)、3.83 (3.0H, s)、3.63-3.14 (3.0H, m)、2.88 (2.0H, s)、2.10-1.87 (2.0H, m)、1.81-1.72 (2.0H, m)、1.37 (3.0H, t, J=7.0Hz)。MS [M+H]⁺=556。

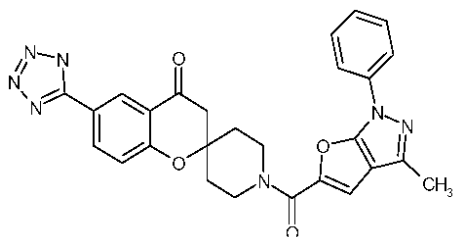
【0 5 4 9】

実施例 8 0

1'-[(3-メチル-1-フェニル-1H-フロ[2, 3-c]ピラゾール-5-イル)カルボニル]-6-(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

【0 5 5 0】

【化 8 7】



【0 5 5 1】

実施例 3 6 と同じ方法で、3-メチル-1-フェニル-1H-フロ[2, 3-c]ピラゾール-5-カルボン酸、及び6-(テトラゾール-5-イル)スピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩から、標題化合物を無色の固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ: 8.44 (1H, d, J=2.2Hz)、8.25 (1H, dd, J=8.6, 2.2Hz)、7.77 (2H, d, J=8.3Hz)、7.54 (2H, s)、7.38-7.25 (3H, m)、4.25-4.16 (2H, br m)、3.60-3.33 (2H, br m)、3.00 (2H, s)、2.39 (3H, s)、2.11-1.80 (4H, m)。MS [M+H]⁺=510。

【0 5 5 2】

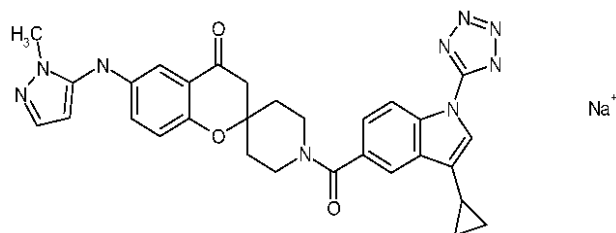
実施例 8 1

ナトリウム=5-[3-シクロプロピル-5-(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'-

ーイル}カルボニル)ー1H-インドール-1-イル]テトラゾリド

【0553】

【化88】



10

【0554】

5N水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を、MeOH中の、メチル=3-シクロプロピル-1-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-5-カルボキシラート(200mg)の溶液に添加し、そして60℃で一晩攪拌した。この反応混合物に5N塩酸水溶液(0.52mL)を添加し、そして溶媒を減圧下に除去した。残渣をDMF(4mL)中に溶解し、そして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(244mg)、トリエチルアミン(0.2mL)、HOBT(128mg)、及びEDCI(160mg)をそれに添加した。この反応混合物を、90℃で1時間攪拌した。これに室温で水を添加し、そして得られた沈澱を収集し、減圧下に乾燥した。この固体を、MeOH及びジエチルエーテルの混合溶媒で洗浄し、そして減圧下に乾燥して、目的化合物を無色の固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.27 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、7.93 (1H, s)、7.82 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$)、7.65 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$)、7.44 (1H, dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$)、7.33 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$)、7.17-7.13 (2H, m)、7.02-6.98 (1H, m)、5.90 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$)、4.35-4.12 (1H, br m)、3.61 (3H, s)、3.47-3.30 (3H, br m)、2.82 (2H, s)、2.10-1.70 (5H, br m)、0.99-0.93 (2H, m)、0.75-0.70 (2H, m)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564$

【0555】

30

参考例

参考例及び実施例における略語は、以下の意味を有する。MeOH: メタノール; MeO: メトキシ; DMF: N, N-ジメチルホルムアミド; $\text{Zn}(\text{CN})_2$: シアン化亜鉛; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0); EtOAc: 酢酸エチル; HCl: 塩化水素又は塩酸; CHCl_3 : クロロホルム; BuOH: ブタノール; 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; DMAP: 4-ジメチルアミノピリジン; NaOH: 水酸化ナトリウム; MgSO_4 : 硫酸マグネシウム; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 酢酸パラジウム(II); DPPF: 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン; AcOK: 酢酸カリウム; Na_2CO_3 : 炭酸ナトリウム; AcOEt: 酢酸エチル; Et_2O : ジエチルエーテル; EtOH: エタノール; EtO: エトキシ; THF: テトラヒドロフラン; NaBH_4 : 水素化ホウ素ナトリウム; NH_4Cl : 塩化アンモニウム; Na_2SO_4 : 硫酸ナトリウム; TBSCl: tert-ブチルジメチルクロロシラン; Et_3N : トリエチルアミン; NaHCO_3 : 炭酸水素ナトリウム; CH_3CN : アセトニトリル; MS-4A: モレキュラーシーブス4A; NMO: 4-メチルモルホリンN-オキシド; TPAP: テトラプロピルアンモニウム過ルテニウム酸塩; K_3PO_4 : 第三リン酸カリウム; DME: 1, 2-ジメトキシエタン; DI Boc: 二炭酸ジ-tert-ブチル; 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; HOBT: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物; TEA: トリエチルアミン; $\text{tBu}_2\text{-P-Ph-Ph}$: 2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル; $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$: 塩化ビス(トリフェ

40

50

ニルホスフィン) パラジウム (I I) ; NaOMe : ナトリウムメトキシド ; DMA : N , N -ジメチルアセトアミド ; Pd₂ (dba)₃ : トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) ; POCl₃ : オキシ塩化リン ; Bu₄NBr : 臭化テトラブチルアンモニウム ; PdCl₂ (dppf) : 1, 1' -ビス (ジフェニルーホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム (I I) ; KHSO₄ : 硫酸水素カリウム ; TBAF ; フッ化テトラブチルアンモニウム ; rt : 室温 ; SEM : トリメチルシリルエトキシメチル ; Bn ; ベンジル。

【0556】

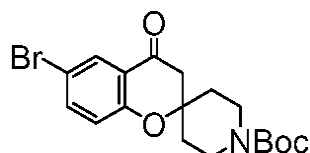
参考例 1

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

10

【0557】

【化89】



【0558】

5-ブロモ-2-ヒドロキシアセトフェノン (104.35 g、485.26 mmol)、N-Boc-ピペリジン-4-オン (98.62 g、494.96 mmol)、ピロリジン 20 mL (17.26 g、242.63 mmol)、及び MeOH 261 mL の混合物を、反応が完了するまで加熱還流した。この混合物を冷却し、次いで 87 mL の H₂O を添加し、そしてこの混合物を濾過及び乾燥して、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。別法として、ピロリジン 10 mL (121.31 mmol) を、この方法に使用してもよい。

20

【0559】

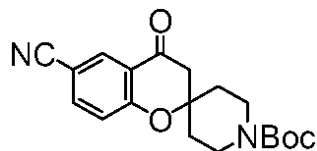
参考例 2

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

30

【0560】

【化90】



【0561】

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) の溶液に対し、Zn(CN)₂ (1947 g、16.6 mol) 及び Pd(PPh₃)₄ (192 g、17 mmol) を添加した。このスラリーを 90℃ で 3 時間加熱し、次いで室温に冷却し、そして濾過した。この濾液に、水 (16 L) を添加した。得られたスラリーを 5℃ に冷却し、1 時間攪拌し、そして濾過した。この固体を、DMF/水 (2:1) で洗浄し、そして真空中に乾燥して、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。

40

【0562】

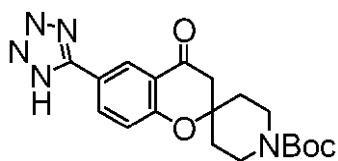
参考例 3

tert-ブチル=4-オキソ-6-(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

50

【0563】

【化91】



【0564】

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 23 g (67.17 mmol)、アジ化ナトリウム 13.10 g (201.52 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩 27.74 g (201.52 mmol)、及び無水DMF 460 mLの溶液を、窒素雰囲気下に100℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、EtOAc 506 mLを、続いて1M HCl 322 mL (322 mmol)を添加した。別法として、0.5M HClをpH=3まで添加してもよい。得られた層を分離し、有機層を水/メタノール(115 mL/46 mL)で洗浄し、そして次に濃縮して、tert-ブチル=4-オキソ-6-(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。

10

【0565】

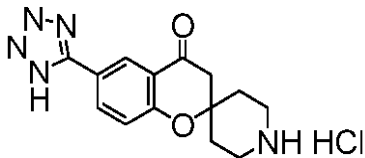
参考例4

6-(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

【0566】

【化92】



【0567】

tert-ブチル=4-オキソ-6-(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 5.08 g (13.18 mmol)、12M HCl 8.8 mL (105.44 mmol)、及びメタノール 8 mLの溶液を、反応が完了するまで50℃に加熱した。得られたスラリーを濾過し、メタノール 25 mLで室温において洗浄し、そして乾燥して、6-(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

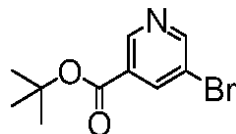
【0568】

参考例5

5-ブロモニコチン酸tert-ブチルエステル

【0569】

【化93】



40

【0570】

5-ブロモニコチン酸 (20.2 g、100 mmol) を、CHCl₃ (200 mL) 及びtert-BuOH (40 mL) 中に溶解し、そしてWSC-HCl (21.1 g、110 mmol) 及びDMAP (21.1 g、110 mmol) を、この順序でこれに添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応混合物をクロロホルムで希釈し、0.5N HCl水溶液 (220 mL)、0.5N NaOH水溶液 (100 mL)、飽和食塩水で

50

洗浄し、そして MgSO_4 及びシリカゲル上で乾燥した。濾過後、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使用した。

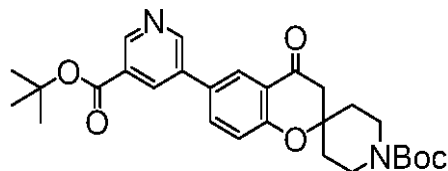
【0571】

参考例6

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

【0572】

【化94】



10

【0573】

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 (ピナコラト) ジボラン (14.0 g、55.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (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) 中に懸濁し、そして 100°C で10時間加熱した。室温に冷却後、この反応混合物に、5-ブロモニコチン酸tert-ブチルエステル (14.2 g、55.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.78 g、5.00 mmol)、及び2M Na_2CO_3 水溶液 (125 mL、250 mmol) を添加し、そして次に 100°C で15時間加熱した。この反応混合物を EtOAc 及び H_2O で希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、そして MgSO_4 上で乾燥した。濾過後、溶媒を真空中で除去し、そして残渣を、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) により精製し、そ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。

20

30

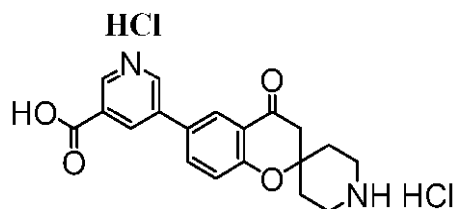
【0574】

参考例7

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

【0575】

【化95】



40

【0576】

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) 中に溶解し、そしてジオキサン中の4N HCl (210 mL) をこれに添加し、そして室温で20時間攪拌した。得られた沈澱を濾過し、そして CHCl_3 及び Et_2O 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。

【0577】

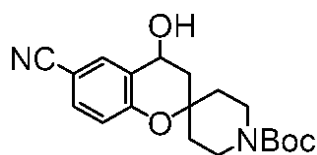
50

参考例 8

t e r t -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

【0578】

【化96】



【0579】

t e r t -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 15 g の、E t O H - T H F 250 m L (1 : 4) 中の溶液に対し、0 °C において、N a B H ₄ を徐々に添加し、そしてこの反応混合物を室温に温めた。1 時間の攪拌の後、この反応混合物に N H ₄ C l 水溶液を添加し、そしてこの水性混合物を A c O E t で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮して、目的化合物を淡黄色の固体として得た。

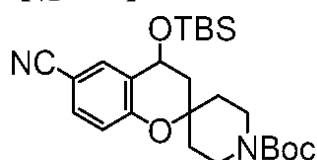
【0580】

参考例 9

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 -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

【0581】

【化97】



【0582】

D M F 中の、t e r t -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 15 . 1 g の溶液に対し、イミダゾール 3 . 6 g 及び T B S C l 7 . 95 g を室温で添加し、そしてこの反応混合物を室温で 1 日攪拌した。この反応混合物に、イミダゾール 598 m g 及び T B S C l 1 . 3 g を室温で添加し、そしてこの反応混合物を室温で 1 日攪拌した。この反応混合物を、氷冷した飽和食塩水に注入し、そしてこの水性混合物を A c O E t で 2 回抽出した。合わせた有機層を、H ₂ O 及び飽和食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン及び A c O E t (100 / 0 - 80 / 20) の混合物を溶出液として使用して精製し、目的化合物を得た。

【0583】

参考例 10

t e r t -ブチル = 6 - [アミノ (ヒドロキシイミノ) 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

【0584】

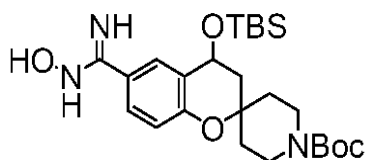
10

20

30

40

【化 9 8】



【0 5 8 5】

EtOH中の、tert-ブチル=4- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } -6-シアノースピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシラート 18. 2 g の溶液に対し、Et₃N 16. 3 mL 及び塩酸ヒドロキシアミン 8. 12 g を室温で添加し、そしてこの反応混合物を 85 °C で 1 日攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、そして減圧下に濃縮した。この残渣に H₂O を添加し、得られた白色固体を濾過し、H₂O で洗浄し、そして真空中で乾燥して、粗生成物を得て、これをさらなる精製なしに次の工程で使用した。

10

【0 5 8 6】

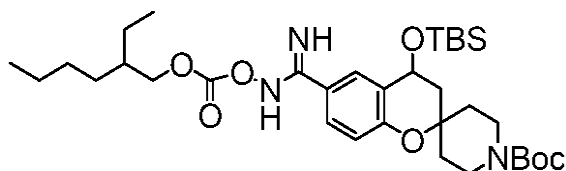
参考例 1 1

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

【0 5 8 7】

20

【化 9 9】



【0 5 8 8】

DMF 80 mL 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対し、ピリジン 3. 78 mL 及び 2-エチルヘキシルクロロホルマート 8. 4 mL を 0 °C で添加し、そしてこの反応混合物を 0 °C で 1. 5 時間攪拌した。この反応混合物を、氷冷した飽和食塩水に注入し、そして AcOEt で 2 回抽出した。合わせた有機層を、H₂O 及び飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして減圧下に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で使用した。

30

【0 5 8 9】

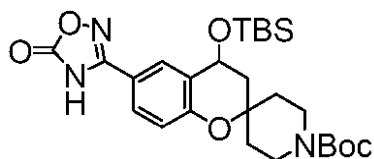
参考例 1 2

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

40

【0 5 9 0】

【化 1 0 0】



【0 5 9 1】

キシレン 100 mL 中の、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 (

50

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。この反応混合物を室温に冷却し、そして減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン-AcOEt (100/1-35/65) の混合物を溶出液として使用して精製し、生成物をオフホワイトの固体として得た。

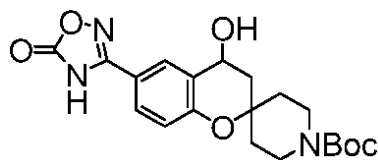
【0592】

参考例13

tert-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

【0593】

【化101】



【0594】

EtOH-THF 200mL (5.5:1) 中の、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'-カルボキシレート 13.4g の溶液に対し、0℃において、1M HCl 水溶液 67mL を滴下添加し、そしてこの反応混合物を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、そしてNaHCO₃ で塩基性化した。この混合物を減圧下に濃縮し、そして残渣を1M HCl 水溶液で酸性化した。この水性混合物を、CHCl₃-MeOH (9:1) の混合物で3回抽出し、そして合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、そして減圧下に濃縮して、生成物を淡褐色の固体として得た。

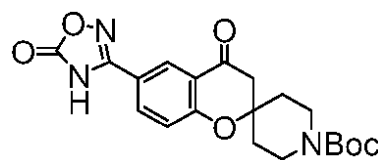
【0595】

参考例14

tert-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

【0596】

【化102】



【0597】

THF-CH₃CN (1:1) 40mL 中の、tert-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 1g の溶液に対し、室温でMS 4A 2.0g、NMO 435mg、及びTPAP 88mg を添加し、そしてこの反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を、セライトパッドを通して濾過し、CHCl₃、及びCHCl₃-MeOH (9:1) で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン-AcOEt (100/0-0/100) の混合物を溶出液として使用して精製し、目的化合物を無色の固体として得た。

【0598】

10

20

30

40

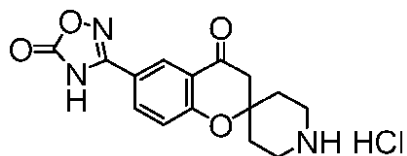
50

参考例 15

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

【0599】

【化103】



10

【0600】

ジオキサン中4N HCl 10mL中の、tert-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437mgの懸濁液を、室温で1日攪拌し、得られた白色固体を濾過し、そしてエーテルで洗浄した。収集した白色固体を、50℃で真空乾燥し、目的化合物を無色の固体として得た。

【0601】

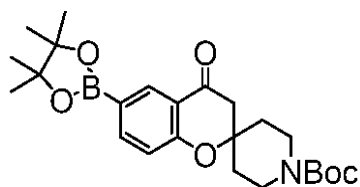
参考例 16

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'-ピペリジン]-4-オン

20

【0602】

【化104】



【0603】

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'-カルボキシレート(99.0g、250mmol)、ビス(ピナコラト)ジボラン(70.2g、275mmol)、Pd(OAc)₂(2.80g、12.5mmol)、DPPF(13.9g、25.0mmol)、及びAcOK(29.1g、300mmol)を、ジオキサン(500mL)中に懸濁し、そして100℃で20時間加熱した。室温に冷却後、MeOH(500mL)を添加し、そしてさらに1時間攪拌した。得られた沈澱を濾過し、そしてケーキをMeOHで洗浄して、目的化合物を淡褐色の固体として得た。

30

【0604】

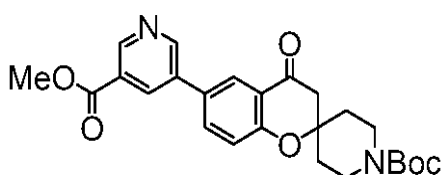
参考例 17

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

40

【0605】

【化105】



【0606】

1'-tert-ブトキシカルボニル-6-(4'',4'',5'',5''-テトラメチル

50

－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（2.00g、4.51mmol）、5－ブロモニコチン酸メチルエステル（1.17g、5.42mmol）、Pd（OAc）₂（50.6mg、0.226mmol）、DPPF（250mg、0.451mmol）、及びK₃PO₄（1.91g、9.02mmol）を、DME（500mL）中に懸濁し、そして100℃で18時間加熱した。この反応混合物を、セライトを通して濾過し、セライト上の残渣をクロロホルムで洗浄し、そして濾液及び洗液を合わせて、減圧下に濃縮した。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）により精製し、目的化合物を淡黄色の泡沫として得た。

【0607】

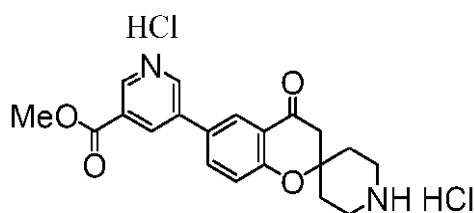
10

参考例18

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

【0608】

【化106】



20

【0609】

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（22.0g、48.6mmol）を、MeOH（110mL）中に懸濁し、そしてジオキサン中の4N HCl（220mL）をこれに添加し、そして室温で14時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして得られた固体を、MeOH／Et₂O（50mL／200mL）で洗浄して、目的化合物を無色の固体として得た。

【0610】

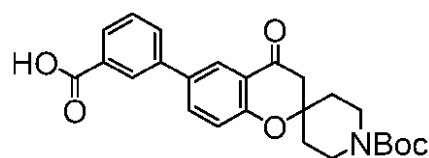
参考例19

30

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}安息香酸

【0611】

【化107】



【0612】

40

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’－カルボキシレート（39.6g、100mmol）、3－カルボキシフェニル硼酸（16.6g、100mmol）、Pd（PPh₃）₄（5.78g、5.00mmol）、及び2M Na₂CO₃水溶液（250mL、500mmol）を、1，4－ジオキサン（400mL）中に懸濁し、そして100℃で18時間加熱した。この反応混合物を、CHCl₃及び希HCl水溶液（1.1mol）で希釈し、水性層をCHCl₃で抽出した。合わせた有機層を、H₂O及び飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。この乾燥剤を濾去し、そして濾液を減圧下に濃縮した。残渣をEtOAcで粉碎し、そして不溶性の固体を濾取して、目的化合物を無色の固体として得た。

【0613】

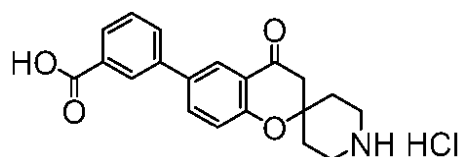
50

参考例 20

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

【0614】

【化108】



10

【0615】

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} 安息香酸を、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使用することを除いて、参考例 18 に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

【0616】

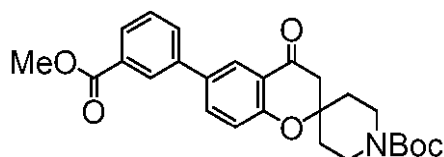
参考例 21

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} ベンゾアート

20

【0617】

【化109】



【0618】

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} 安息香酸 (24.0 g、54.9 mmol) を、CHCl₃ (120 mL) 中に溶解し、そしてこれに、MeOH (24 mL)、WSC-HCl (15.8 g、82.4 mmol)、及び DMAP (10.0 g、82.4 mmol) をこの順序で添加し、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を、CHCl₃ 及び希 HCl 水溶液 (220 mmol) で希釈した。有機層を、0.5 N NaOH 水溶液、飽和食塩水で洗浄し、そして MgSO₄ 及びシリカゲル上で乾燥した。この乾燥剤を濾去し、そして濾液を減圧下に濃縮した。残渣を MeOH で粉碎し、不溶性の固体を濾取して、目的化合物を淡黄色の固体として得た。

30

【0619】

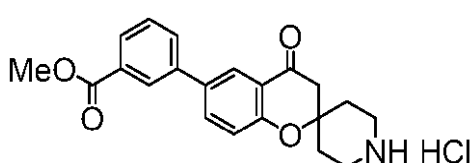
参考例 22

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} ベンゾアート塩酸塩

40

【0620】

【化110】



【0621】

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

50

ン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル} ベンゾアートを、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使用することを除いて、参考例18に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

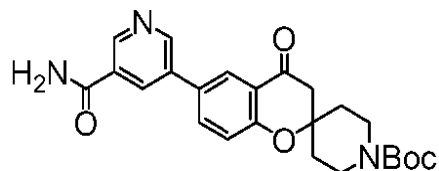
【0622】

参考例23

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} ニコチンアミド

【0623】

【化111】



【0624】

5-ブロモニコチンアミドを、5-ブロモニコチン酸メチルエステルの代わりに使用することを除いて、参考例17に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

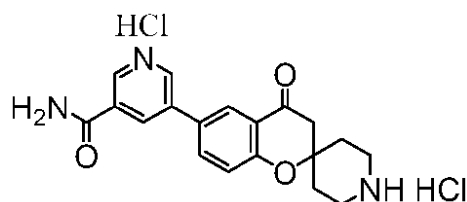
【0625】

参考例24

5"-{4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-イル} ニコチンアミド二塩酸塩

【0626】

【化112】



【0627】

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} ニコチンアミド (1.30 g) を、ジオキサン (10 mL) 中に懸濁し、そしてこれにジオキサン中の 4N HCl (20 mL) を添加して、室温で18時間攪拌した。得られた沈澱を濾過し、ジオキサン及び Et₂O で洗浄して、目的化合物を無色の固体として得た。

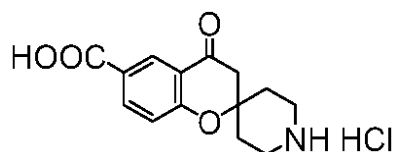
【0628】

参考例25

4-オキソスピロ[クロマン-2, 4'-ピペリジン]-6-カルボン酸塩酸塩

【0629】

【化113】



【0630】

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 (20.0 g、58.5 mmol) を、ジオキサン (50 mL) -6N HCl 水溶液 (200 mL) 中に懸濁し、そして120℃で20時間加熱した。真空中で溶媒を除去した後、残渣を H₂O で粉碎し、そして不溶性の固体を濾取して

10

20

30

40

50

、目的化合物を無色の固体として得た。

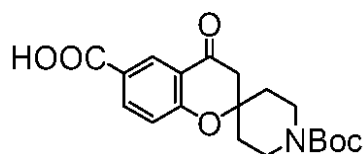
【0631】

参考例 26

tert-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

【0632】

【化114】



10

【0633】

4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-カルボン酸塩酸塩 (15.0 g、50.3 mmol) を、1, 4-ジオキサン (150 mL) 中に溶解し、そしてこれに、 H_2O (150 mL)、 $NaHCO_3$ (10.6 g、126 mmol)、及び $DI BOC$ (13.2 g、60.4 mmol) を、この順序で添加した。室温で13時間攪拌した後、この反応混合物を Et_2O 及び 5N $NaOH$ 水溶液 (12.1 mL) で希釈した。水性層を Et_2O で洗浄し、そして 6N HCl 水溶液で酸性化し (pH=約3)、次いで $CHCl_3$ で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、そして $MgSO_4$ 上で乾燥した。この乾燥剤を濾去し、そして濾液を減圧下に濃縮した。残渣を、 $MeOH-H_2O$ で粉碎し、そして不溶性固体を濾取して、目的化合物を無色の固体として得た。

20

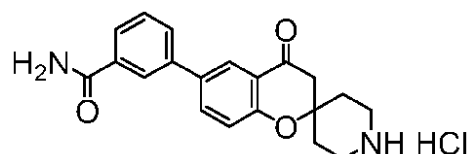
【0634】

参考例 27

3-(4-オキソスピロ [クロマン-2, 4'-ピペリジン] -6-イル) ベンズアミド塩酸塩

【0635】

【化115】



30

【0636】

[3-(アミノカルボニル) フェニル] ボロン酸を、3-カルボキシフェニルボロン酸の代わりに使用することを除いて、参考例 19 及び 24 に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

【0637】

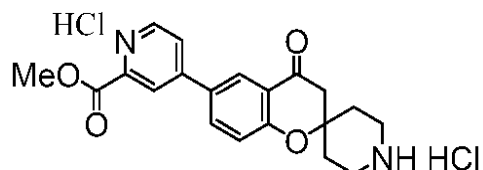
参考例 28

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

40

【0638】

【化116】



【0639】

メチル=4-ブロモピリジン-2-カルボキシラートを、5-ブロモニコチン酸メチルエステルの代わりに使用することを除いて、参考例 17 及び 18 に記載の方法に従い、目

50

的化合物を製造した。

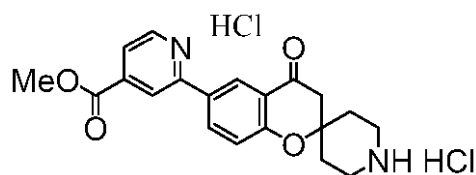
【0640】

参考例 29

メチル＝2－（4－オキソ－〔クロマン－2，4’－ピペリジン〕－6－イル）ピリジン
－4－カルボキシラート二塩酸塩

【0641】

【化117】



10

【0642】

メチル＝2－ブロモピリジン－4－カルボキシラートを、5－ブロモニコチン酸メチル
エステルの代わりに使用することを除いて、参考例 17 及び 18 に記載の方法に従い、目
的化合物を製造した。

【0643】

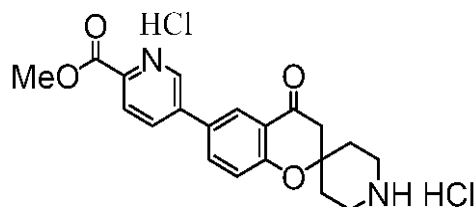
参考例 30

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－2－カルボキシラート二塩酸塩

20

【0644】

【化118】



【0645】

メチル＝5－ブロモピリジン－2－カルボキシラートを、5－ブロモニコチン酸メチル
エステルの代わりに使用することを除いて、参考例 17 及び 18 に記載の方法に従い、目
的化合物を製造した。

30

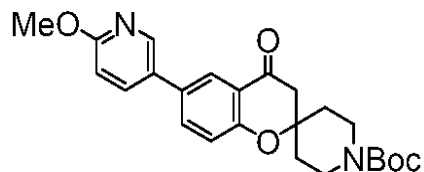
【0646】

参考例 31

t e r t－ブチル＝6－〔6－（メトキシ）ピリジン－3－イル〕－4－オキソ－スピロ
〔クロマン－2，4’－ピペリジン〕－1’－カルボキシラート

【0647】

【化119】



40

【0648】

〔6－（メトキシ）ピリジン－3－イル〕ボロン酸を、3－カルボキシフェニルボロン
酸の代わりに使用することを除いて、参考例 19 に記載の方法に従い、目的化合物を製造
した。

【0649】

参考例 32

6－〔6－（メトキシ）ピリジン－3－イル〕スピロ〔クロマン－2，4’－ピペリジン

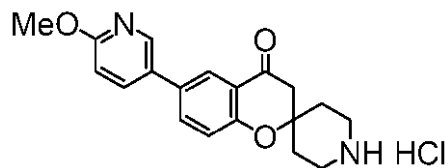
50

] - 4 - オン二塩酸塩

【0650】

【化120】

HCl



【0651】

6-[6-(メトキシ)ピリジン-3-イル]-4-オキソースピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラートを、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}ニコチンアミドの代わりに使用することを除いて、参考例24に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

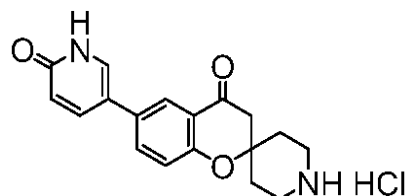
【0652】

参考例33

6-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-4-オン塩酸塩

【0653】

【化121】



【0654】

tert-ブチル=6-[6-(メトキシ)ピリジン-3-イル]-4-オキソースピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート(550mg)を、濃HCl水溶液(10mL)中に懸濁し、そして100度で20時間攪拌した。溶媒の除去後、得られた固体をMeOH及びEt₂Oで洗浄して、目的化合物を無色の固体として得た。

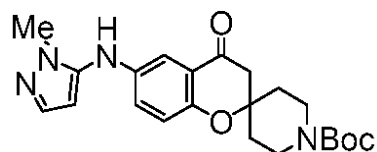
【0655】

参考例34

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

【0656】

【化122】



【0657】

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(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-tert-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)中に懸濁し、そして110℃で5時間加熱還流した。この反応液を、セライトを通して濾過し、セライト上の残渣をクロロホルムで洗浄し、そして濾液を減圧下に濃縮

10

20

30

40

50

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）により精製して、目的化合物を黄色の非晶質固体として得た。

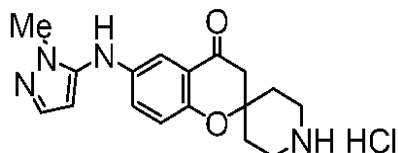
【0658】

参考例 35

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

【0659】

【化123】



10

【0660】

tert-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、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使用することを除いて、参考例18に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

【0661】

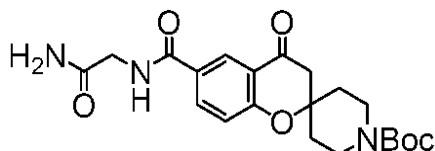
20

参考例 36

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]-カルボン酸カルバモイルメチルアミド

【0662】

【化124】



30

【0663】

tert-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（7.50 g、20.8 mmol）、グリシンアミド塩酸塩（2.76 g、24.9 mmol）、EDCI（4.78 g、24.9 mmol）、HOBT（3.78 g、24.9 mmol）、及びTEA（5.80 mL、41.6 mmol）を、DMF（75 mL）中に懸濁し、そして室温で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。水性層をEtOAcで抽出し、そして合わせた有機層を、飽和NaHCO₃水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。この乾燥剤を濾去し、そして濾液を減圧下に濃縮した。残渣を、MeOH-Et₂Oで粉碎し、そして不溶性固体を濾取して、目的化合物を無色の固体として得た。

40

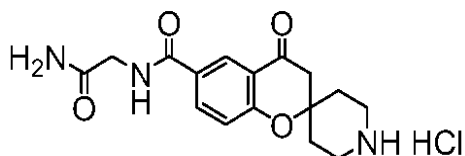
【0664】

参考例 37

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

【0665】

【化 1 2 5】



【0 6 6 6】

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、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使用することを除いて、参考例18に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

10

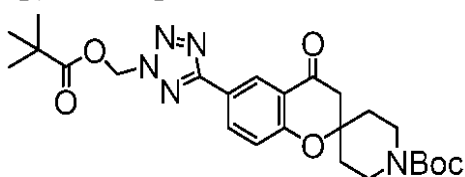
【0 6 6 7】

参考例 38

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

【0 6 6 8】

【化 1 2 6】



20

【0 6 6 9】

DMF (500 mL) 中の、tert-ブチル=4-オキソ-6-(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 (60.0 g) の溶液に対し、カリウムtert-ブトキシド (18.4 g) クロロメチル=2,2-ジメチルプロパノアート (23.6 mL)、ヨウ化カリウム (27.2 g) を、0℃において添加し、そして室温でさらに20時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc及びH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出し、H₂O及び飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥した。濾過後、溶媒を真空中で除去し、そ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)で精製して、目的化合物を淡黄色の泡沫として得た。

30

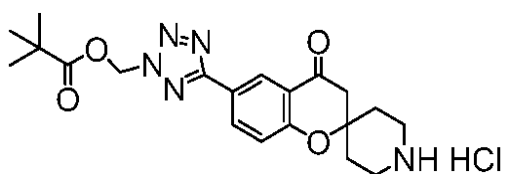
【0 6 7 0】

参考例 39

[5-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)-2H-テトラゾール-2-イル]メチル=2,2-ジメチルプロパノアート塩酸塩

【0 6 7 1】

【化 1 2 7】



40

【0 6 7 2】

EtOAc (1.36 L) 中の、tert-ブチル=6-(2-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル}-2H-テトラゾール-5-イル)-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシラート (68.0 g) の溶液に対し、EtOAc中の4N HCl (340 mL) を、0℃において添加し、そしてこの混合物を、室温でさらに21時間攪拌した。得られた沈澱を濾過し、そしてEtOAc

50

cで洗浄して、目的化合物を淡黄色の固体として得た。

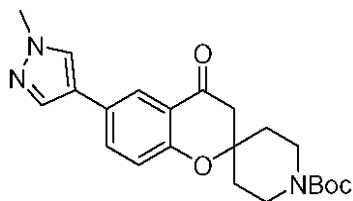
【0673】

参考例40

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

【0674】

【化128】



10

【0675】

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(1g)及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメ
チル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(682mg)を
、窒素雰囲気においてジオキサン中に溶解し、そして2M炭酸ナトリウム水溶液(3.8
mL)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(144mg)をこれに添
加し、そして脱気した。この反応液を100℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、次いでこれ
に水を添加し、そしてセライトを通して濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、そして
有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧下に濃縮し、
そ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/酢酸エチル=100/0
-0/100)により精製して、目的生成物を淡黄色の固体として得た。

20

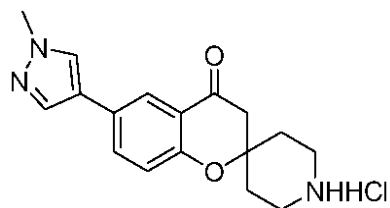
【0676】

参考例41

6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピペリ
ジン]-4-オン塩酸塩:

【0677】

【化129】



30

【0678】

4N塩化水素/ジオキサン溶液を、tert-ブチル=6-(1-メチル-1H-ピラ
ゾール-4-イル)-4-オキソススピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-
カルボキシラート(1.0g)に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液にエー
テルを添加し、固体を濾取し、エーテルで洗浄し、減圧下に乾燥して、目的生成物を白色
固体として得た。

40

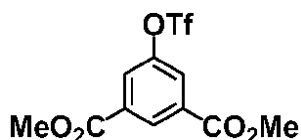
【0679】

参考例42

ジメチル=5-トリフルオロメタンスルホニルオキシイソフタラート

【0680】

【化 1 3 0】



【0 6 8 1】

氷で冷却しながら、無水トリフルオロメタンスルホン酸（4.04 mL、24.0 mmol）を、ジメチル=5-ヒドロキシイソフタレート（4.20 g、20.0 mmol）、トリエチルアミン（6.69 mL、48.0 mmol）、及びクロロホルム（40 mL）の混合物に添加し、そして氷冷しながら1時間攪拌した。この反応混合物をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と共に振盪し、次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色の固体として得た。

10

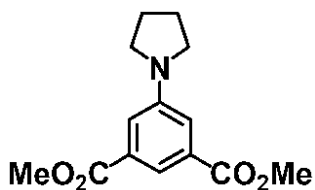
【0 6 8 2】

参考例 4 3

ジメチル=5-（1-ピロリジニル）イソフタレート

【0 6 8 3】

【化 1 3 1】



20

【0 6 8 4】

窒素雰囲気下で、ジメチル=5-トリフルオロメタンスルホニルオキシイソフタレート（1.37 g、4.00 mmol）、ピロリジン（0.50 mL、6.00 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（37 mg、0.040 mmol）、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニル（24 mg、0.080 mmol）、リン酸カリウム（1.19 g、5.60 mmol）、及び1,2-ジメトキシエタン（12 mL）の混合物を、80℃で12時間攪拌した。冷却後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過し、そして濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を黄色の固体として得た。

30

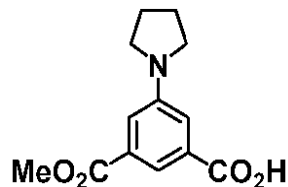
【0 6 8 5】

参考例 4 4

メチル=5-（1-ピロリジニル）イソフタレート

【0 6 8 6】

【化 1 3 2】



40

【0 6 8 7】

1 N水酸化ナトリウム水溶液（1.00 mL、1.00 mmol）を、ジメチル=5-（1-ピロリジニル）イソフタレート（263 mg、1.00 mmol）のテトラヒドロフラン（6 mL）-メタノール（2 mL）溶液に添加し、そして室温で17時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣に水（5 mL）を添加し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。水性層を、5 N塩酸を添加して酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残渣にクロロホルムを添加し、そして濾過し、そして濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を黄色の固体として得

50

た。

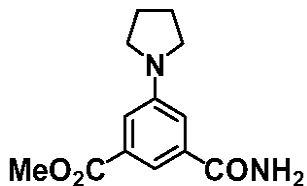
【0688】

参考例 45

3-メトキシカルボニル-5-(1-ピロリジニル)ベンズアミド

【0689】

【化133】



10

【0690】

N, N'-カルボニルイミダゾール (114 mg、0.70 mmol) を、メチル=5-(1-ピロリジニル)イソフタレート (146 mg、0.59 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に添加し、そして室温で1時間攪拌した。塩化アンモニウム (94 mg、1.76 mmol) 及びトリエチルアミン (0.246 mL、1.76 mmol) をこれに添加し、そして室温でさらに13時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣に水を添加し、そして形成された不溶性物質を濾取し、洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。

【0691】

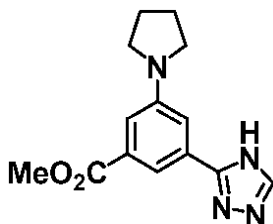
20

参考例 46

メチル=3-(1-ピロリジニル)-5-(1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾアート

【0692】

【化134】



30

【0693】

3-メトキシカルボニル-5-(1-ピロリジニル)ベンズアミド (122 mg、0.49 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド=ジメチル=アセタール (3.0 mL) の混合物を、110℃で30分間攪拌した。この混合物を減圧下に濃縮し、次いで残渣を酢酸 (1.0 mL) 中に溶解し、ヒドラジン水和物 (30 mg、0.59 mmol) の酢酸溶液 (1.0 mL) をこれに添加し、そして90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、次いで、この残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。

40

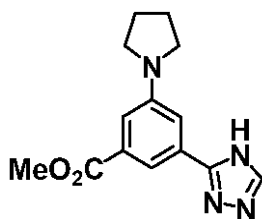
【0694】

参考例 47

3-(1-ピロリジニル)-5-(1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸

【0695】

【化 1 3 5】



【0 6 9 6】

5 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.21 mL、1.05 mmol) を、メチル=3-(1-ピロリジニル)-5-(1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾアート (95.8 mg、0.35 mmol) の THF (0.7 mL) -メタノール (0.7 mL) 懸濁液に添加し、そして室温で18時間攪拌した。この反応混合物に、5 N塩酸 (0.21 mL、1.05 mmol) を添加し、そして減圧下に濃縮した。残渣に、40%メタノール/クロロホルムを添加し、この混合物を濾過し、そして濾液を減圧下に濃縮した。残渣にジエチルエーテルを添加し、形成された不溶性物質を濾取し、洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。

10

【0 6 9 7】

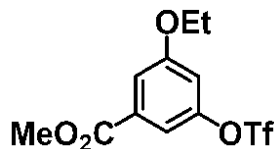
参考例 48

メチル=3-エトキシ-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾアート

【0 6 9 8】

20

【化 1 3 6】



【0 6 9 9】

氷で冷却しながら、炭酸カリウム (152 mg、1.10 mmol) 及びヨードエタン (0.088 mL、1.10 mmol) を、メチル=3-ヒドロキシ-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾアート (300 mg、1.00 mmol) の DMF 溶液 (2.0 mL) に添加し、そして室温で14時間攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル (30 mL) で希釈し、次いで、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色の油として得た。

30

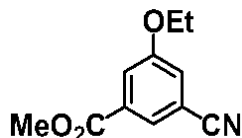
【0 7 0 0】

参考例 49

メチル=3-シアノ-5-エトキシベンゾアート

【0 7 0 1】

【化 1 3 7】



【0 7 0 2】

メチル=3-エトキシ-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾアート (308 mg、0.94 mmol)、シアン化亜鉛 (165 mg、1.41 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (54 mg、0.05 mmol)、及び DMF (2.0 mL) の混合物を、窒素雰囲気下で80℃で12時間攪拌した。冷却後、この反応混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、14%アンモニア水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色の固体として

40

50

得た。

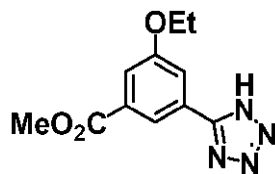
【0703】

参考例50

メチル＝3－エトキシ－5－（テトラゾール－5－イル）ベンゾアート

【0704】

【化138】



10

【0705】

メチル＝3－シアノ－5－エトキシベンゾアート（182mg、0.89mmol）、アジ化ナトリウム（173mg、2.66mmol）、トリエチルアミン塩酸塩（366mg、2.66mmol）、及びDMF（4.4mL）の混合物を、窒素雰囲気下に100℃で12時間攪拌した。冷却後、この反応混合物に、5N水酸化ナトリウム水溶液（0.53mL、2.66mmol）を添加し、そしてクロロホルムで洗浄した。水性層を、5N塩酸によりpH2とし、そしてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色の固体として得た。

20

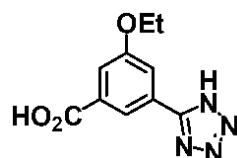
【0706】

参考例51

3－エトキシ－5－（テトラゾール－5－イル）安息香酸

【0707】

【化139】



30

【0708】

5N水酸化ナトリウム水溶液（0.46mL、2.23mmol）を、メチル＝3－エトキシ－5－（テトラゾール－5－イル）ベンゾアート（190mg、0.77mmol）のTHF（2.0mL）－メタノール（2.0mL）溶液に添加し、そして室温で18時間攪拌した。この反応混合物に、5N塩酸（0.46mL、2.23mmol）を添加し、そして減圧下に濃縮した。残渣に、20%メタノール／クロロホルムを添加し、この混合物を濾過し、そして濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を無色の固体として得た。

【0709】

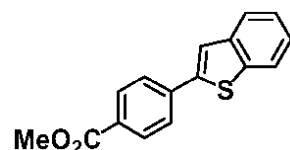
参考例52

メチル＝4－（ベンゾ[b]チオフェン－2－イル）ベンゾアート

40

【0710】

【化140】



【0711】

メチル＝4－ブロモベンゾアート（430mg、2.00mmol）、2－ベンゾ[b]チオフェンボロン酸（392mg、2.20mmol）、酢酸パラジウム（0）（2.2mg、0.010mmol）、炭酸カリウム（691mg、5.00mmol）、臭化

50

テトラブチルアンモニウム（645 mg、2.00 mmol）、及び水（2.2 mL）の混合物を、窒素雰囲気下に70℃で1時間攪拌した。この反応混合物に水を添加し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。

【0712】

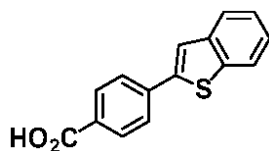
参考例53

4-（ベンゾ[b]チオフェン-2-イル）安息香酸

【0713】

【化141】

10



【0714】

5 N水酸化ナトリウム水溶液（0.28 mL、1.40 mmol）を、メチル=4-（ベンゾ[b]チオフェン-2-イル）ベンゾアート（124 mg、0.462 mmol）のメタノール（2.3 mL）溶液に添加し、そして3時間還流した。冷却後、この反応混合物に5 N塩酸（0.28 mL、1.40 mmol）を添加し、そして減圧下に濃縮した。残渣に対し、20%メタノール/THFを添加し、この混合物を濾過し、そして濾液を減圧下に濃縮した。残渣にジエチルエーテルを添加し、不溶性物質を濾取し、そして乾燥して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。

20

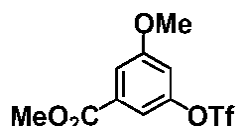
【0715】

参考例54

メチル=3-メトキシ-5-トリフルオロメタンスルホンルオキシベンゾアート

【0716】

【化142】



30

【0717】

氷で冷却しながら、炭酸カリウム（152 mg、1.10 mmol）及びヨードメタン（0.137 mL、2.20 mmol）を、メチル=3-ヒドロキシ-5-トリフルオロメタンスルホンルオキシベンゾアート（300 mg、1.00 mmol）のDMF溶液（3.0 mL）に添加し、そして室温で17時間攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル（30 mL）で希釈し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色の油として得た。

40

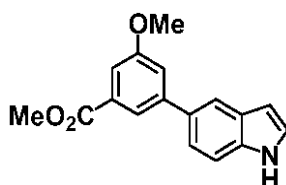
【0718】

参考例55

メチル=3-（インドール-5-イル）-5-メトキシベンゾアート

【0719】

【化143】



【0720】

50

メチル＝3－メトキシ－5－トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾアート（314 mg、1.00 mmol）、5－インドールボロン酸（193 mg、1.20 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（57.8 mg、0.050 mmol）、リン酸カリウム（318 mg、1.50 mmol）、及び1,2－ジメトキシエタン（5.0 mL）の混合物を、窒素雰囲気下に85℃で13時間攪拌した。冷却後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過し、そして濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色の油として得た。

【0721】

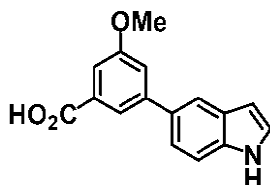
参考例56

10

3－（インドール－5－イル）－5－メトキシ安息香酸

【0722】

【化144】



【0723】

1 N水酸化ナトリウム水溶液（0.38 mL、0.38 mmol）を、メチル＝3－（インドール－5－イル）－5－メトキシベンゾアート（71.9 mg、0.26 mmol）のメタノール（2.0 mL）溶液に添加し、そして室温で18時間攪拌した。この反応混合物に1 N塩酸（0.38 mL、0.38 mmol）を添加し、そして減圧下に濃縮した。残渣に、30%メタノール／クロロホルムを添加し、この混合物を濾過し、そして濾液を減圧下に濃縮した。残渣にヘキサンを添加し、不溶性物質を濾取し、ヘキサンで洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。

20

【0724】

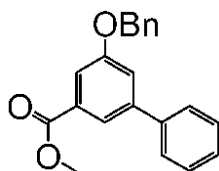
参考例57

メチル＝5－ベンジルオキシビフェニル－3－カルボキシラート

【0725】

30

【化145】



【0726】

メチル＝3－ベンジルオキシ－5－{[(トリフルオロメチル)スルホニル]－オキシ}ベンゾアート（2.5 g）のDME（60 mL）溶液に対し、フェニルボロン酸（1.2 g）、Pd（PPh₃）₄（364 mg）、及びリン酸カリウム（4 g）を、この順序で添加し、そして85℃で7時間攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、減圧下に濃縮し、そして残渣を酢酸エチルで希釈し、これに水を添加し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、標題化合物を無色の油として得た。

40

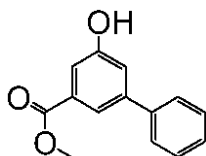
【0727】

参考例58

メチル＝5－ヒドロキシビフェニル－3－カルボキシラート

【0728】

【化 1 4 6】



【0 7 2 9】

窒素雰囲気下に、10%パラジウム-炭素（900mg）を、メチル=5-ベンジルオキシビフェニル-3-カルボキシラート（1.55g）のEtOH（40mL）-THF（8mL）の混合溶液に添加し、そして水素雰囲気下に室温で2時間攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、そして減圧下に濃縮して、標題化合物を白色の粉末として得た。これを、精製せずに次の工程において使用した。

10

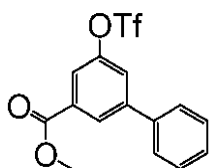
【0 7 3 0】

参考例 5 9

メチル=5-〔〔（トリフルオロメチル）スルホニル〕オキシ〕ビフェニル-3-カルボキシラート

【0 7 3 1】

【化 1 4 7】



20

【0 7 3 2】

水で冷却しながら、ピリジン（1.2mL）及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.2mL）を、メチル=5-ヒドロキシビフェニル-3-カルボキシラートのCHCl₃（40mL）溶液に添加し、そして氷冷しながら30分間攪拌した。この反応液に塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出し、そして有機層を、水、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。これを、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮して、標題化合物を黄色の油として得た。これを、精製せずに次の工程において使用した。

30

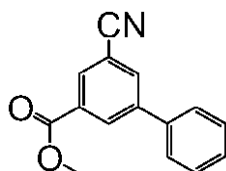
【0 7 3 3】

参考例 6 0

メチル=5-シアノビフェニル-3-カルボキシラート

【0 7 3 4】

【化 1 4 8】



40

【0 7 3 5】

シアン化亜鉛（1.1g）及びPd(PPh₃)₄（281mg）を、メチル=5-〔〔（トリフルオロメチル）スルホニル〕オキシ〕ビフェニル-3-カルボキシラート（1.68g）のDMF（45mL）溶液に添加し、そして90℃で1時間30分攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、溶媒を一部留去し、そして残渣を酢酸エチルで希釈し、これにアンモニア水を添加し、そしてこの溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、標題化合物を白色粉末として得た。

50

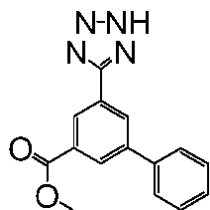
【0736】

参考例 6 1

メチル＝5－（テトラゾール－5－イル）ビフェニル－3－カルボキシラート

【0737】

【化149】



10

【0738】

アジ化ナトリウム（880 mg）及びトリエチルアミン塩酸塩（1.9 g）を、メチル＝5－シアノビフェニル－3－カルボキシラート（1.09 g）のDMF（40 mL）溶液に添加し、そして100℃で9時間攪拌した。氷冷しながら、これに希塩酸を添加し、形成された沈澱を濾取し、水で洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を白色粉末として得た。

【0739】

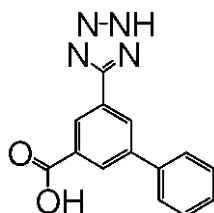
参考例 6 2

5－（テトラゾール－5－イル）ビフェニル－3－カルボン酸

20

【0740】

【化150】



【0741】

2 N水酸化ナトリウム水溶液（4 mL）を、メチル＝5－（テトラゾール－5－イル）ビフェニル－3－カルボキシラート（1.18 g）のMeOH（40 mL）溶液に添加し、そして室温で45分間、そして次に50℃で5時間攪拌した。さらに、2 N水酸化ナトリウム水溶液（2 mL）をこれに添加し、そして50℃で2時間攪拌した。氷冷しながら、これに2 N塩酸（12 mL）及び水を添加し、形成された沈澱を濾取し、水で洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を白色粉末として得た。

30

【0742】

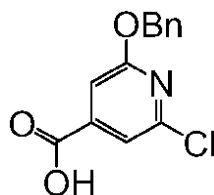
参考例 6 3

2－クロロ－6－ベンジルオキシピリジン－4－カルボン酸

【0743】

【化151】

40



【0744】

氷で冷却しながら、ベンジルアルコール（3.4 mL）を、水素化ナトリウム（3.2 g）のDMF（100 mL）懸濁液に滴下添加した。これをその温度で1時間攪拌し、次いでこの反応溶液に対し、2，6－ジクロロピリジン－4－カルボン酸（6.38 g）の

50

DMF (30 mL) 溶液を、氷冷しながら滴下添加し、そしてその温度で1時間30分、そして次に90℃で一晩攪拌した。氷冷しながら、希塩酸をこれに添加し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮した。残渣に、ヘキサン／酢酸エチル＝2／1の混合溶液を添加し、そして形成された沈澱を除去した。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を黄色の油として得た。これを、精製せずに次の工程において使用した。

【0745】

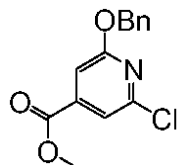
参考例64

メチル＝2-クロロ-6-ベンジルオキシピリジン-4-カルボキシラート

【0746】

10

【化152】



【0747】

氷で冷却しながら、塩化オキサリル (5.8 mL) 及びDMF (3滴) を、2-クロロ-6-ベンジルオキシピリジン-4-カルボン酸のCHCl₃ (40 mL) 溶液に添加し、そしてその温度で1時間攪拌した。DMF (3滴) をこれに添加し、そして室温で一晩攪拌し、次いで、塩化オキサリル (2.9 mL) 及びDMF (3滴) をこれに添加し、そして室温で3時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に対しCHCl₃-MeOHを添加し、そして室温で30分間攪拌した。この反応溶液に炭酸水素ナトリウム水を添加し、クロロホルムで抽出し、そして有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過し、減圧下に濃縮し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) により精製して、標題化合物を黄色の油として得た。

20

【0748】

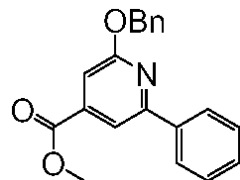
参考例65

メチル＝2-フェニル-6-ベンジルオキシピリジン-4-カルボキシラート

30

【0749】

【化153】



【0750】

メチル＝2-クロロ-6-ベンジルオキシピリジン-4-カルボキシラート (6.5 g) のTHF (200 mL) 溶液に対し、フェニルボロン酸 (3.4 g)、Pd(OAc)₂ (528 mg)、tBu₂-P-Ph-Ph (1.4 g)、及びフッ化カリウム (4.1 g) を、この順序で添加し、そして50℃で一晩攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、そして減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) により精製して、標題化合物を黄色の油として得た。

40

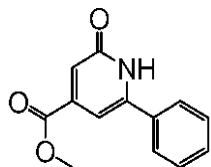
【0751】

参考例66

メチル＝2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボキシラート

【0752】

【化 1 5 4】



【0 7 5 3】

窒素雰囲気下で、10%パラジウム-炭素(3.2g)を、メチル=2-フェニル-6-ベンジルオキシピリジン-4-カルボキシラート(5.3g)のEtOH(50mL)-THF(50mL)混合溶液に添加し、そして水素雰囲気下に、これを室温で9時間攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、減圧下に濃縮し、ヘキサン/酢酸エチル=2/1の混合溶液をこれに添加した。沈澱を濾取し、この溶液で洗浄し、乾燥し、そして標題化合物を白色粉末として得た。濾液を濃縮し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルから、クロロホルム/メタノールへ)により精製し、そして先の粉末と合わせて、標題化合物を白色の粉末として得た。

10

【0 7 5 4】

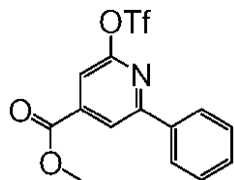
参考例 6 7

メチル=2-フェニル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリジン-4-カルボキシラート

【0 7 5 5】

20

【化 1 5 5】



【0 7 5 6】

水で冷却しながら、無水トリフルオロメタンスルホン酸(3.7mL)を、メチル=2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボキシラート(2.8g)のピリジン(80mL)溶液に添加し、そしてこれを、氷冷しながら10分間、そして次に室温で2時間攪拌した。さらに氷冷しながら、無水トリフルオロメタンスルホン酸(1mL)をこれに添加し、その温度で5分間、そして次に室温で一晩攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮し、次いで酢酸エチルをこれに添加し、そして形成された沈澱を濾去した。濾液に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、そして有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、標題化合物を黄色の粉末として得た。

30

【0 7 5 7】

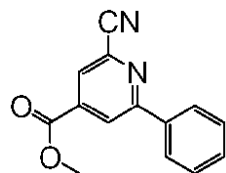
参考例 6 8

メチル=2-シアノ-6-フェニルピリジン-4-カルボキシラート

40

【0 7 5 8】

【化 1 5 6】



【0 7 5 9】

シアン化亜鉛(4g)及びPd(PPh₃)₄(1.16g)を、メチル=2-フェニル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリジン-4-カルボキシラ

50

ート (3.7 g) の DMF (60 mL) 溶液に添加し、そして 90 °C で 3 時間攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、溶媒を一部留去し、そして残渣を酢酸エチルで希釈し、これに水を添加し、そしてこの溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、標題化合物を黄色の粉末として得た。

【0760】

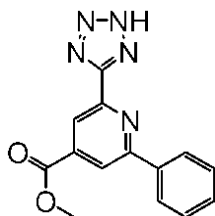
参考例 69

メチル＝2－フェニル－6－（テトラゾール－5－イル）ピリジン－4－カルボキシラート

10

ト
【0761】

【化157】



【0762】

アジ化ナトリウム (1.7 g) 及びトリエチルアミン塩酸塩 (3.5 g) を、メチル＝2－シアノ－6－フェニルピリジン－4－カルボキシラート (2 g) の DMF (80 mL) 溶液に添加し、そして 100 °C で一晩攪拌した。氷冷しながら、これに希塩酸を添加し、そして、クロロホルム/メタノール＝10/1 の混合溶液で抽出した。有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を留去して、標題化合物を褐色の固体として得た。

20

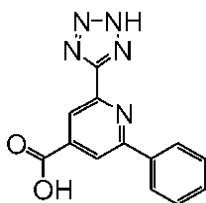
【0763】

参考例 70

2－フェニル－6－（テトラゾール－5－イル）ピリジン－4－カルボン酸

【0764】

【化158】



30

【0765】

2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (8.4 mL) を、メチル＝2－フェニル－6－（テトラゾール－5－イル）ピリジン－4－カルボキシラート (3.19 g) の MeOH (85 mL) 溶液に添加し、そして 50 °C で 4 時間攪拌した。氷冷しながら、2 N 塩酸 (16.8 mL) 及び水をこれに添加し、形成された沈澱を濾取し、水で洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を肌色の粉末として得た。

40

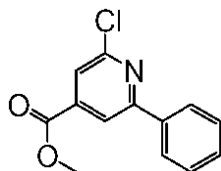
【0766】

参考例 71

メチル＝2－クロロ－6－フェニルピリジン－4－カルボキシラート

【0767】

【化 1 5 9】



【0 7 6 8】

2, 6-ジクロロピリジン-4-カルボン酸 (500 mg) の THF (10 mL) 溶液に対し、フェニルボロン酸 (326 mg)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (84 mg)、及び炭酸セシウム (3.9 g) を、この順序で添加し、そして加熱還流下に 1.5 時間攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、減圧下に濃縮し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、標題化合物の粗生成物を黄色の油として得た。これを、精製せずに次の工程において使用した。

10

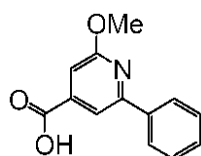
【0 7 6 9】

参考例 7 2

2-メトキシ-6-フェニルピリジン-4-カルボン酸

【0 7 7 0】

【化 1 6 0】



20

【0 7 7 1】

25% NaOMe/メタノール溶液 (92 μL) を、メチル=2-クロロ-6-フェニルピリジン-4-カルボキシレート (100 mg) の MeOH (2 mL) 溶液に添加し、そして室温で 2 時間攪拌した。さらに、25% NaOMe/メタノール溶液 (92 μL) をこれに添加し、そして加熱還流下に 2 時間 30 分攪拌した。DMA (3 mL) をこれに添加し、そして 130 $^{\circ}\text{C}$ で一晩攪拌し、次いで 25% NaOMe/メタノール溶液 (92 μL) をこれに添加し、そして 130 $^{\circ}\text{C}$ で 7 時間攪拌した。氷冷しながら、希塩酸をこれに添加し、形成された沈澱を濾取し、水で洗浄し、乾燥し、逆相高速液体クロマトグラフィー [アセトニトリル/水 + 0.1% トリフルオロ酢酸] により精製して、標題化合物を白色粉末として得た。

30

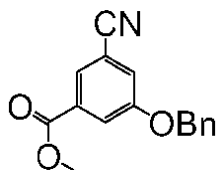
【0 7 7 2】

参考例 7 3

メチル=3-シアノ-5-ベンジルオキシベンゾアート

【0 7 7 3】

【化 1 6 1】



40

【0 7 7 4】

シアン化亜鉛 (1.9 g) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (456 mg) を、メチル=3-ベンジルオキシ-5-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシベンゾアート (3.08 g) の DMF (60 mL) 溶液に添加し、そして 90 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、溶媒を一部留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、これにアンモニア水を添加し、そしてこの溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を留去した

50

。残渣を、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）により精製して、標題化合物を白色粉末として得た。

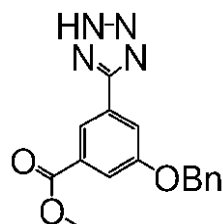
【0775】

参考例74

メチル＝3－ベンジルオキシ－5－（テトラゾール－5－イル）ベンゾアート

【0776】

【化162】



【0777】

アジ化ナトリウム（1.5 g）及びトリエチルアミン塩酸塩（3.2 g）を、メチル＝3－シアノ－5－ベンジルオキシベンゾアート（2.07 g）のDMF（70 mL）溶液に添加し、そして100℃で6時間、そして次に室温で一晩攪拌した。氷冷しながら、これに希塩酸を添加し、沈澱を濾取し、水で洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を白色粉末として得た。

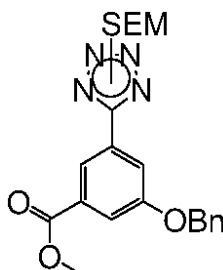
【0778】

参考例75

メチル＝3－ベンジルオキシ－5－〔（〔2－（トリメチルシリル）エチル〕オキシ〕メチル）テトラゾール－5－イル〕ベンゾアート

【0779】

【化163】



【0780】

氷で冷却しながら、ジイソプロピルエチルアミン（1.5 mL）及び塩化トリメチルシリルエトキシメチル（1.6 mL）を、メチル＝3－ベンジルオキシ－5－（テトラゾール－5－イル）ベンゾアート（2.32 g）のCHCl₃（70 mL）溶液に添加し、そして室温で1時間攪拌した。この反応液に炭酸水素ナトリウム水を添加し、そしてクロロホルムで抽出した。有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下に濃縮して、標題化合物を褐色の油として得た。これを、精製せずに次の工程において使用した。

【0781】

参考例76

メチル＝3－ヒドロキシ－5－〔（〔2－（トリメチルシリル）エチル〕オキシ〕メチル）テトラゾール－5－イル〕ベンゾアート

【0782】

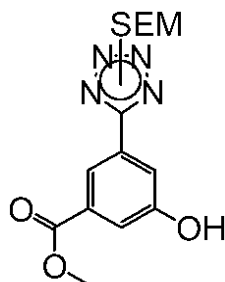
10

20

30

40

【化 1 6 4】



【0 7 8 3】

10

窒素雰囲気下に、10%パラジウム-炭素(2.4g)を、メチル=3-ベンジルオキシ-5-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル)テトラゾール-5-イル]ベンゾアート(4.02g)のEtOH(35mL)-THF(35mL)の混合溶液に添加し、そして水素雰囲気下に、これを室温で2時間攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、減圧下に濃縮し、そして乾燥して、標題化合物を白色の粉末として得た。これを、精製せずに次の工程において使用した。

【0 7 8 4】

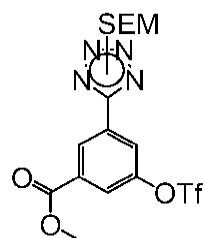
参考例 77

メチル=3-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-5-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル)テトラゾール-5-イル]ベンゾアート

20

【0 7 8 5】

【化 1 6 5】



【0 7 8 6】

30

氷で冷却しながら、無水トリフルオロメタンスルホン酸(480μL)を、メチル=3-ヒドロキシ-5-[(2-(トリメチルシリル)エチル)オキシ]メチル)テトラゾール-5-イル]ベンゾアート(500mg)のピリジン(8mL)溶液に添加し、そしてこれを、氷冷しながら15分間、そして次に室温で15分間攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮し、残渣に塩化アンモニウム水溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、標題化合物を無色の油として得た。

【0 7 8 7】

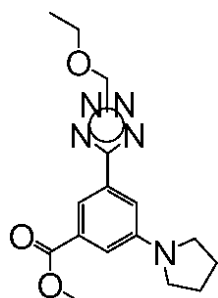
参考例 78

40

メチル=3-{[エトキシメチル]テトラゾール-5-イル}-5-ピロリジン-1-イル]ベンゾアート

【0 7 8 8】

【化 1 6 6】



【0 7 8 9】

10

メチル＝3－{〔（トリフルオロメチル）スルホニル〕オキシ}－5－〔（{〔2－（トリメチルシリル）エチル〕オキシ}メチル）テトラゾール－5－イル〕ベンゾアート（183mg）のDME（5mL）溶液に対し、ピロリジン（41mg）、Pd₂（dba）₃（35mg）、tBu₂－P－Ph－Ph（23mg）、及びリン酸カリウム（241mg）を、この順序で添加し、そして85℃で4時間攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、これに水を添加し、そしてこの溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製して、標題化合物を赤色の油として得た。

【0 7 9 0】

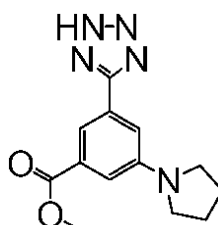
20

参考例 7 9

メチル＝3－ピロリジン－1－イル－5－（テトラゾール－5－イル）ベンゾアート

【0 7 9 1】

【化 1 6 7】



30

【0 7 9 2】

メチル＝3－{〔エトキシメチル〕テトラゾール－5－イル}－5－ピロリジン－1－イルベンゾアート（127mg）のトリフルオロ酢酸（5mL）溶液を、室温で2時間、そして次に80℃で2時間攪拌した。この反応液を減圧下に濃縮し、残渣を、逆相高速液体クロマトグラフィー〔アセトニトリル／水＋0.1％トリフルオロ酢酸〕により精製して、標題化合物を黄色の粉末として得た。

【0 7 9 3】

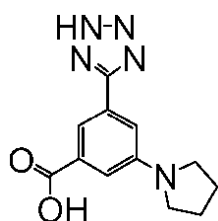
参考例 8 0

3－ピロリジン－1－イル－5－（テトラゾール－5－イル）安息香酸

【0 7 9 4】

40

【化 1 6 8】



【0 7 9 5】

2N水酸化ナトリウム水溶液（1.26mL）を、メチル＝3－ピロリジン－1－イル－5－（テトラゾール－5－イル）ベンゾアート（35.6mg）のMeOH（5mL）溶

50

液に添加し、そして50℃で2時間30分攪拌した。氷冷しながら、2N塩酸(2.52 mL)及び水をこれに添加し、そして形成された沈澱を濾取し、水で洗浄し、そして乾燥して、標題化合物を黄色の粉末として得た。

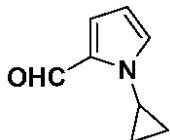
【0796】

参考例81

1-シクロプロピル-1H-ピロール-2-カルバルデヒド

【0797】

【化169】



10

【0798】

500 mLのナス型フラスコ内で、POCl₃(44.46 mL、0.48 mol)を、1-シクロプロピル-1H-ピロール(46.46 g、0.43 mol)のDMF(37 mL、0.48 mol)溶液に対し、氷冷しながら滴下添加し、そして次に室温で一晩攪拌した。この反応混合物を、5N水酸化ナトリウム溶液(336 mL)に、氷冷しながら注入し、そしてこの反応溶液を、5N水酸化ナトリウム溶液をこれに添加して塩基性化した。この混合溶液をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、そして、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ(Biotage) [SiO₂, 75+M]により、ヘキサン/酢酸エチル展開剤系を用いて精製し、標題化合物を無色の油として得た。

20

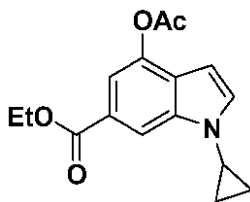
【0799】

参考例82

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

【0800】

【化170】



30

【0801】

2.0リットルのナス型フラスコ内で、金属ナトリウム片(14.57 g、0.63 mol)を、エタノール(400 mL)に対し徐々に添加して、ナトリウムエトキシド溶液を調製した。この溶液に対し、1-シクロプロピル-1H-ピロール-2-カルバルデヒド(38.91 g、0.29 mmol)及びコハク酸ジエチル(48.23 mL、0.29 mol)のエタノール溶液(100 mL)を、50℃において滴下添加し、そして加熱還流しながら一晩攪拌した。氷冷しながら、5N塩酸水溶液(140 mL)をこの反応混合物に添加し、そしてエタノールを減圧下に除去した。得られた混合物をクロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、赤色の油を得た。この粗生成物を、1リットルのナス型フラスコ内で、無水酢酸(400 mL)中に溶解し、そして酢酸ナトリウム(47.40 g、0.56 mol)をこれに添加した。この反応溶液を、加熱還流しながら30分間攪拌し、次いで室温に冷却し、そして濾過した。濾液を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージ[SiO₂, 75+L]により、ヘキサン/酢酸エチル展開剤系を用いて精製し、標題化合物を赤色の油として得た。

40

。

【0802】

50

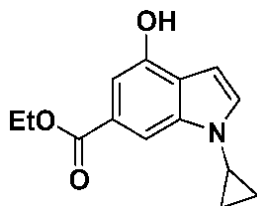
参考例 8 3

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

ト

【0803】

【化171】



10

【0804】

2. 0リットルのナス型フラスコ内で、炭酸カリウム（69.58g、0.50mol）を、エチル＝4－アセトキシ－1－シクロプロピル－1H－インドール－6－カルボキシラート（72.33g、0.25mol）のエタノール（360mL）溶液に添加し、そして室温で4時間攪拌した。この反応溶液から、減圧下にエタノールを除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮して、粗生成物を得た。これを、トルエン及びヘキサンで結晶化し、標題化合物を淡褐色の結晶として得た。

【0805】

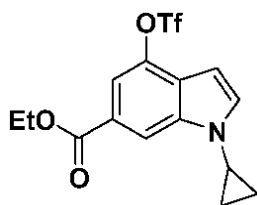
20

参考例 8 4

エチル＝1－シクロプロピル－4－{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}－1H－インドール－6－カルボキシラート

【0806】

【化172】



30

【0807】

500mLのナス型フラスコ内で、無水トリフルオロメタンスルホン酸（6.30mL、37.5mmol）のクロロホルム（50mL）溶液を、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（6.12g、25mmol）及びピリジン（6.06mL、75mmol）のクロロホルム（100mL）溶液に対し、氷冷しながら滴下添加し、そしてその温度で30分間攪拌し、次いで塩酸水溶液に注入し、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。この反応溶液を濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ[SiO₂, 40+M]により、ヘキサン／酢酸エチル展開剤系を用いて精製し、標題化合物を無色の油として得た。

40

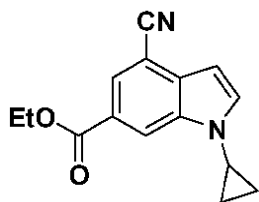
【0808】

参考例 8 5

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

【0809】

【化 1 7 3】



【0 8 1 0】

300 mL のナス型フラスコ内で、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2.31 g、2.0 mmol) を、エチル=1-シクロプロピル-4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-1H-インドール-6-カルボキシラート (7.54 g、2.0 mmol) 及びシアン化亜鉛 (4.70 g、4.0 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に添加し、次いで窒素でパージし、そして 90 °C で 1.5 時間攪拌した。冷却後、酢酸エチル (100 mL) でこれを希釈し、25%アンモニア水 (50 mL) 及び水 (50 mL) をこれに添加し、室温で 30 分間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、そして水及び飽和食塩水により、この順序で洗浄した。この反応溶液を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ [SiO₂, 40 + M] により、ヘキサン/酢酸エチル展開剤系を用いて精製し、標題化合物を黄色の固体として得た。

10

【0 8 1 1】

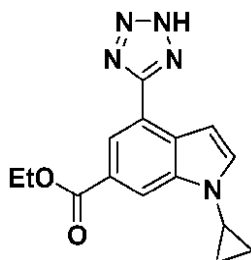
20

参考例 8 6

エチル=1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-6-カルボキシラート

【0 8 1 2】

【化 1 7 4】



30

【0 8 1 3】

100 mL のナス型フラスコ内で、アジ化ナトリウム (486 mg、7.48 mmol) を、エチル=4-シアノ-1-シクロプロピル-1H-インドール-6-カルボキシラート (475 mg、1.87 mmol) 及びトリエチルアミン塩酸塩 (1.03 g、7.48 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に添加し、そして 110 °C で一晩攪拌した。この反応溶液を酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液をそれに添加して酸性化し、そして分離された有機層を、水及び飽和食塩水により、この順序で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物をヘキサンで洗浄して、標題化合物を無色の固体として得た。

40

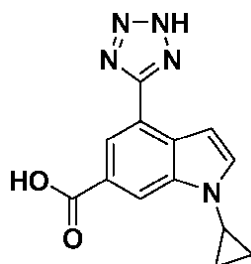
【0 8 1 4】

参考例 8 7

1-シクロプロピル-4-(テトラゾール-5-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸

【0 8 1 5】

【化 1 7 5】



【0 8 1 6】

500 mL のナス型フラスコ内で、5 N 水酸化ナトリウム水溶液（11 mL、55 mmol）を、エチル＝1－シクロプロピル－4－（テトラゾール－5－イル）－1H－インドール－6－カルボキシラート（5.40 g）の MeOH 溶液（70 mL）に添加し、そして 60℃ で 8 時間攪拌した。この反応溶液を冷却し、5 N 塩酸水溶液（12 mL）をこれに添加し、そして形成された沈澱を濾取した。これを水で洗浄し、そして減圧下に乾燥して、標題化合物を無色の固体として得た。

10

【0 8 1 7】

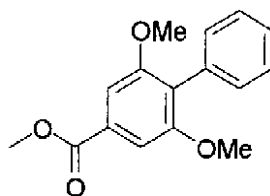
参考例 8 8

メチル＝2，6－ジメトキシビフェニル－4－カルボキシラート

【0 8 1 8】

【化 1 7 6】

20



【0 8 1 9】

PdCl₂ (dppf)（14.8 g）を、メチル＝4－ブロモ－3，5－ジメトキシベンゾアート（25.0 g）、フェニルボロン酸（22.2 g）、Bu₄NBr（5.86 g）、及び K₃PO₄（77.2 g）の CH₃CN（900 mL）溶液に添加し、そして加熱下に 14 時間攪拌した。これを、セライトを通して濾過し、そして濾液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色の固体として得た。

30

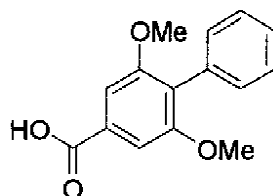
【0 8 2 0】

参考例 8 9

2，6－ジメトキシビフェニル－4－カルボン酸

【0 8 2 1】

【化 1 7 7】



40

【0 8 2 2】

5 N 水酸化ナトリウム水溶液（44 mL）を、メチル＝2，6－ジメトキシビフェニル－4－カルボキシラート（20.0 g）の THF（150 mL）－MeOH（150 mL）溶液に添加し、そして 40℃ で 5 時間攪拌した。この反応溶液を、0.5 M KHSO₄ 溶液に注入し、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮した。残渣を、ヘキサン／酢酸エチルから再結晶化して、標題化合物を無色の結晶として得た。

50

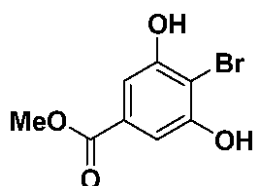
【0823】

参考例90

メチル＝4－ブロモ－3，5－ジヒドロキシベンゾアート

【0824】

【化178】



10

【0825】

2. 0リットルのナス型フラスコ内で、4－ブロモ－3，5－ジヒドロキシ安息香酸（50 g、0.21 mol）の塩酸／メタノール溶液（500 mL）を、加熱還流しながら6時間攪拌した。減圧下にメタノールを除去して、粗結晶を得た。これを、ヘキサン及びクロロホルムで洗浄して、標題化合物を無色の固体として得た。

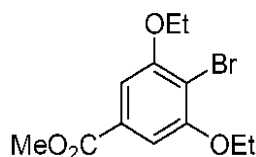
【0826】

参考例91

メチル＝4－ブロモ－3，5－ジエトキシベンゾアート

【0827】

【化179】



20

【0828】

メチル＝4－ブロモ－3，5－ジヒドロキシベンゾアート（10 g）を、DMF（80 mL）中に溶解し、そして炭酸カリウム（13.2 g）及びヨウ化エチル（7.6 mL）をこれに添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液を、氷冷しながら水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過により硫酸ナトリウムを除去し、濾液を減圧下に濃縮し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／0－90／10）により精製して、標題化合物を白色固体として得た。

30

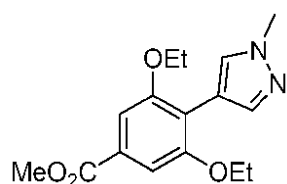
【0829】

参考例92

メチル＝3，5－ジエトキシ－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）ベンゾアート

【0830】

【化180】



40

【0831】

メチル＝4－ブロモ－3，5－ジエトキシベンゾアート（1 g）及び1－メチル－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾール（895 mg）を、窒素雰囲気下でDME中に溶解し、そして、リン酸カリウム（2.1 g）及び塩化1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）－CH₂Cl₂錯体（269 mg）を室温でこれに添加し、そして脱気した。こ

50

の反応液を、90℃で一晩攪拌し、次いで室温に冷却し、そしてこれに水を添加し、そしてセライトを通してこれを濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧下に濃縮し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝100／0－50／50－35／65）により精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。

【0832】

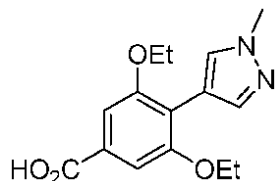
参考例93

3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸

【0833】

【化181】

10



【0834】

3, 5-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)安息香酸メチルエステル(895mg)を、メタノール／THF混合溶液(16mL、5／3)中に溶解し、1M NaOH溶液(6mL)をこれに添加し、そして50℃で5時間攪拌した。この反応液を室温に冷却し、そして1M HCl水溶液(6mL)をこれに添加し、そして溶媒を減圧下に留去した。得られた固体を濾取し、水及びエーテルで洗浄し、そして減圧下に乾燥して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。

20

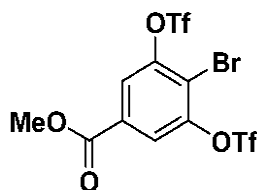
【0835】

参考例94

メチル＝4-ブromo-3, 5-ビス{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンゾアート

【0836】

【化182】



【0837】

無水トリフルオロメタンスルホン酸(28.8mL、176mmol)を、メチル＝4-ブromo-3, 5-ジヒドロキシベンゾアート(19.8g、80mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(60mL、352mmol)のクロロホルム溶液(400mL)に対し、-50℃において滴下添加し、そして氷冷しながら30分間攪拌した。これを再度-50℃に冷却し、そして、ジイソプロピルエチルアミン(21mL、128mmol)及び無水トリフルオロメタンスルホン酸(10.5mL、64mmol)を、この順序でそれに添加し、そしてこの温度で30分間攪拌した。この反応溶液に水を添加し、クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して油を得た。この残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージ[SiO₂, 40+M] x 3）により、ヘキサン／酢酸エチル展開剤系を用いて精製して、標題化合物を含有する褐色の油性粗生成物を得た。

40

【0838】

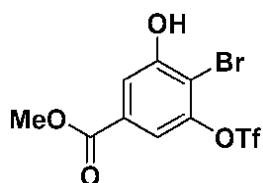
参考例95

メチル＝4-ブromo-3-ヒドロキシ-5-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ベンゾアート

【0839】

50

【化 1 8 3】



【0 8 4 0】

1 リットルのナス型フラスコ内で、炭酸セシウム (24.8 g、76.3 mmol) を、メチル=4-ブロモ-3,5-ビス { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ベンゾアート (26.0 g) の DME (200 mL) 溶液に添加し、そして 60 °C で 3 時間攪拌した。DME を減圧下に除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水により、この順序で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗生成物を褐色の固体として得た。これを、トルエン及びヘキサンの混合溶媒で洗浄して、標題化合物を無色の固体として得た。

10

【0 8 4 1】

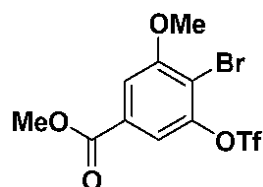
参考例 9 6

メチル=4-ブロモ-3-メトキシ-5- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ベンゾアート

【0 8 4 2】

【化 1 8 4】

20



【0 8 4 3】

1 リットルのナス型フラスコ内で、ヨウ化メチル (6.67 mL、105 mmol) を、メチル=4-ブロモ-3-ヒドロキシ-5- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ベンゾアート (19.9 g) 及び炭酸カリウム (14.5 g、105 mmol) の DMF (200 mL) 溶液に添加し、そして室温で 4 時間攪拌した。この反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗生成物を得た。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージ [SiO₂, 40 + M]) により、ヘキサン/酢酸エチル展開剤系を用いて精製し、標題化合物を無色の固体として得た。

30

【0 8 4 4】

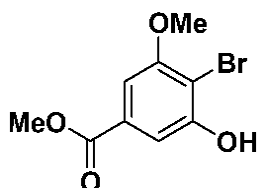
参考例 9 7

メチル=4-ブロモ-3-ヒドロキシ-5-メトキシベンゾアート

【0 8 4 5】

【化 1 8 5】

40



【0 8 4 6】

1.0 リットルのナス型フラスコ内で、1.0 M TBAF-THF 溶液 (86 mL、86 mmol) を、メチル=4-ブロモ-3-メトキシ-5- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ベンゾアート (16.9 g、43 mmol) の THF (200 mL) 溶液に添加し、そして室温で 2 時間攪拌した。THF を減圧下に除去し、残渣をジエチルエーテルで希釈し、リン酸緩衝水溶液 (pH 6.8) 及び飽和食塩水により、この順

50

序で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、標題化合物を含有する粗生成物を得た。

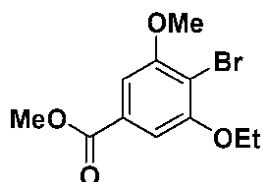
【0847】

参考例 98

メチル＝4－ブロモ－3－エトキシ－5－メトキシベンゾアート

【0848】

【化186】



10

【0849】

1. 0リットルのナス型フラスコ内で、ヨウ化エチル（6.91 mL、86 mmol）を、先に得たメチル＝4－ブロモ－3－ヒドロキシ－5－メトキシベンゾアート及び炭酸カリウム（11.9 g、86 mmol）のDMF（150 mL）溶液に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応溶液に水を添加し、形成された沈澱を濾取し、そして減圧下に乾燥して、標題化合物を無色の固体として得た。

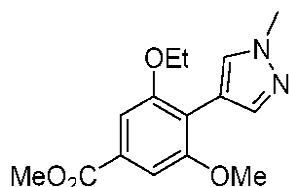
【0850】

参考例 99

メチル＝3－エトキシ－5－メトキシ－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）ベンゾアート

【0851】

【化187】



【0852】

メチル＝3－エトキシ－4－ブロモ－5－メトキシベンゾアート（300 mg）及び1－メチル－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾール（324 mg）を、窒素雰囲気下に、DME中に溶解し、そしてこれに、リン酸カリウム（661 mg）及び塩化1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）－CH₂Cl₂錯体（85 mg）を室温で添加し、そして脱気した。この反応液を、90℃で一晩攪拌し、次いで室温に冷却し、これに水を添加し、そしてセライトを通して濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧下に濃縮し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝100／0－40／60）により精製して、標題化合物を白色固体として得た。

【0853】

参考例 100

3－エトキシ－5－メトキシ－4－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）安息香酸

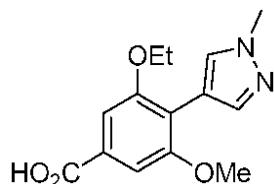
【0854】

20

30

40

【化 1 8 8】



【0 8 5 5】

メチル＝3-エトキシ-5-メトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾアート(157mg)を、メタノール/THF(9mL、1/2)の混合溶媒中に溶解し、そして1M NaOH水溶液(2.1mL)をこれに添加して、室温で5時間攪拌した。1M HCl水溶液(2.1mL)をこれに添加し、そして溶媒を減圧下に濃縮した。得られた固体を濾去し、水及びエーテルで洗浄し、そして減圧下に乾燥して、

10

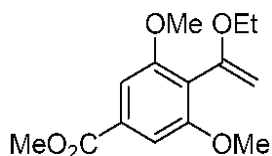
【0 8 5 6】

参考例 1 0 1

メチル＝4-[1-(エトキシ)エテニル]-3,5-ジメトキシベンゾアート

【0 8 5 7】

【化 1 8 9】



20

【0 8 5 8】

メチル＝3,5-ジメトキシ-4-ブロモベンゾアート(500mg)を、窒素雰囲気下にトルエン中に溶解し、そして1-エトキシビニルトリブチルスズ(742μL)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(211mg)をこれに添加し、そして110℃で一晩攪拌した。この反応液を室温に冷却し、次いでフッ化カリウム水溶液をこれに添加し、そして室温で攪拌した。この反応液を、セライトを通して濾過し、セライトを酢酸エチルで洗浄し、濾液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧下に濃縮し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル＝100/0-85/15)により精製して、

30

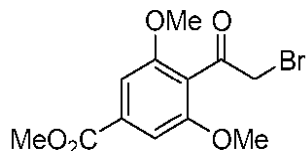
【0 8 5 9】

参考例 1 0 2

メチル＝4-(1-エトキシエテニル)-3,5-ジメトキシベンゾアート

【0 8 6 0】

【化 1 9 0】



40

【0 8 6 1】

メチル＝4-[1-(エトキシ)エテニル]-3,5-ジメトキシベンゾアート(130mg)を、ジオキサン/水混合溶媒(11mL、10/1)中に溶解し、そしてN-ブロモスクシンイミド(87mg)を、0℃においてこれに添加し、そして室温で1時間攪拌した。この反応液を、炭酸水素ナトリウム水に添加し、酢酸エチルで抽出し、そして有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、そして濾液を減圧下に濃縮して、

【0 8 6 2】

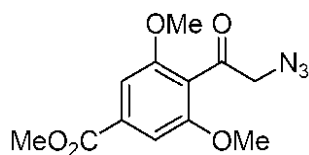
50

参考例 103

メチル＝4－（アジドアセチル）－3，5－ジメトキシベンゾアート

【0863】

【化191】



【0864】

メチル＝4－（ブロモアセチル）－3，5－ジメトキシベンゾアートを、DMF中に溶解し、アジ化ナトリウム（96mg）をこれに添加し、そして室温で1時間攪拌した。この反応液を水に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機層を、水及び飽和食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、そして濾液を減圧下に濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝100／0－60／40）により精製して、標題化合物を得た。

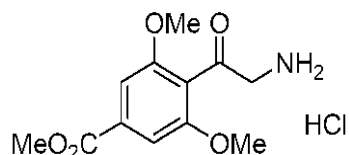
【0865】

参考例 104

メチル＝4－（アミノアセチル）－3，5－ジメトキシベンゾアート塩酸塩

【0866】

【化192】



【0867】

メチル＝4－（アジドアセチル）－3，5－ジメトキシベンゾアート（90mg）を、メタノール中に溶解し、そして窒素雰囲気下に、10％パラジウム－炭素（20mg）をこれに添加し、そして次に水素でパージした。この反応液を室温で4時間攪拌し、次いでセライトを通して濾過し、塩化水素－メタノールを濾液に添加し、そして溶媒を減圧下に留去して、標題化合物を含有する粗生成物を得た。

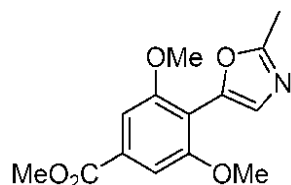
【0868】

参考例 105

メチル＝4－（2－メチル－1，3－オキサゾール－5－イル）－3，5－ジメトキシベンゾアート

【0869】

【化193】



【0870】

メチル＝4－（アミノアセチル）－3，5－ジメトキシベンゾアート塩酸塩を、オルト酢酸トリエチル中に溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物（10mg）をそれに添加し、そして140℃で6時間攪拌した。この反応液を室温に冷却し、次いでオルト酢酸トリエチルを減圧下に留去し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝100／0－30／70）により精製して、標題化合物を得た。

【0871】

参考例 106

10

20

30

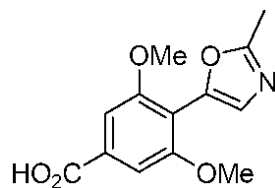
40

50

4- (2-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) -3, 5-ジメトキシ安息香酸

【0872】

【化194】



【0873】

メチル=4- (2-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) -3, 5-ジメトキシベンゾアート (23 mg) を、メタノール中に溶解し、1 M NaOH水溶液 (332 μL) をこれに添加し、そして室温で5時間攪拌した。1 M HCl水溶液 (332 μL) をこれに添加し、そして溶媒を減圧下に濃縮して、標題化合物を含有する粗生成物を得た。

10

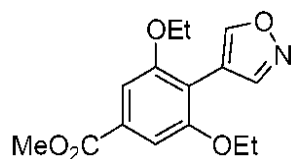
【0874】

参考例107

メチル=3, 5-ジエトキシ-4- (イソオキサゾール-4-イル) ベンゾアート

【0875】

【化195】



20

【0876】

メチル=4-ブromo-3, 5-ジヒドロキシベンゾアート (456 mg) 及び4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] -ジオキサボロラン-2-イル) -イソオキサゾール (438 mg) を、窒素雰囲気下に、THF中に溶解し、そして、リン酸カリウム (954 mg)、酢酸パラジウム (33 mg)、及びジシクロヘキシル- (2', 6'-ジメトキシ-ビフェニル-2-イル) -ホスファン (62 mg) をこれに添加し、そして脱気した。この反応液を、85℃で一晩攪拌し、次いで室温に冷却し、これに水を添加し、そしてセラライトを通してこれを濾過した。濾液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、そして有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、濾液を減圧下に濃縮し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=100/0-80/20) により精製して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。

30

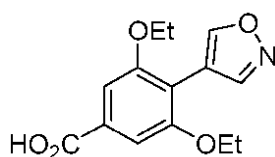
【0877】

参考例108

3, 5-ジエトキシ-4- (イソオキサゾール-4-イル) 安息香酸

【0878】

【化196】



40

【0879】

メチル=3, 5-ジエトキシ-4- (イソオキサゾール-4-イル) ベンゾアート (91 mg) を、メタノール/THF (8 mL、3/5) の混合溶媒中に溶解し、1 M NaOH水溶液 (1.2 mL) をこれに添加し、そして室温で5時間攪拌した。1 M HCl

50

水溶液（１．２ｍＬ）をこれに添加し、そして溶媒を減圧下に濃縮した。形成された固体を濾取し、水で洗浄し、そして減圧下に乾燥して、標題化合物を淡黄色の固体として得た。

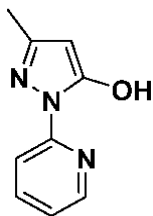
【０８８０】

参考例１０９

３－メチル－１－ピリジン－２－イル－１Ｈ－ピラゾール－５－オール

【０８８１】

【化１９７】



10

【０８８２】

１．０リットルのナス型フラスコ内で、２－ヒドラジノピリジン（１６．３ｇ、０．１５ｍｏｌ）及びエチル＝３－オキソブタノアート（２０．５ｇ、０．１６ｍｏｌ）のエタノール溶液（３００ｍＬ）を、加熱還流しながら一晩攪拌した。反応溶液から、減圧下にエタノールを除去して、標題化合物を褐色の油性の粗生成物として得た。

【０８８３】

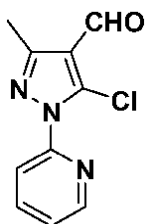
20

参考例１１０

５－クロロ－３－メチル－１－ピリジン－２－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルバルデヒド

【０８８４】

【化１９８】



30

【０８８５】

１．０リットルのナス型フラスコ内で、 POCl_3 （５６ｍＬ、０．６０ｍＬ）を、３－メチル－１－ピリジン－２－イル－１Ｈ－ピラゾール－５－オールのDMF（１７．４ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）溶液に対し、氷冷しながら滴下添加し、そして８０℃で一晩攪拌した。この反応溶液を碎水中に注入し、そして室温で攪拌した。形成された沈澱を濾過し、そして減圧下に乾燥して、標題化合物を淡褐色の固体として得た。

【０８８６】

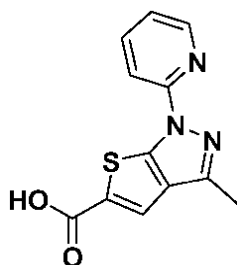
参考例１１１

３－メチル－１－ピリジン－２－イル－１Ｈ－チエノ〔２，３－ｃ〕ピラゾール－５－カルボン酸

40

【０８８７】

【化１９９】



50

【0888】

1. 0リットルのナス型フラスコ内で、メルカプト酢酸（10.3g、0.15mol）及び水酸化カリウム（35.6g、0.54mol）を、5-クロロ-3-メチル-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド（30.0g、0.14mol）のエタノール（600mL）溶液に添加し、そして加熱還流しながら2時間攪拌した。この反応溶液から、減圧下にエタノールを除去し、次いで残渣を水で希釈し、そして5N塩酸水溶液をこれに添加して酸性化し、そして形成された沈澱を濾取し、メタノール及び酢酸エチルにより、この順序で洗浄し、そして減圧下に乾燥して、標題化合物を淡褐色の固体として得た。

【0889】

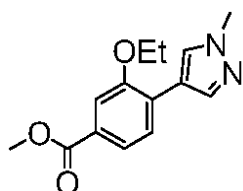
10

参考例112

メチル=3-エトキシ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾアート

【0890】

【化200】



20

【0891】

1-メチル-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール（183mg、0.88mmol）、リン酸カリウム（374mg、1.76mmol）、及びジクロロ（1,1-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）-ジクロロメタン付加物（9.6mg、0.012mmol）を、メチル=4-ブromo-3-エトキシベンゾアート（152mg、0.59mmol）のアセトニトリル溶液（3mL）に添加し、そして100℃で一晩攪拌した。この反応液を室温に冷却し、そしてこれに水を添加した。これを、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を濾過し、そして減圧下に濃縮し、そして得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=50/50）により精製して、標題化合物を白色固体として得た。

30

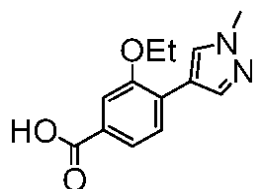
【0892】

参考例113

3-エトキシ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)安息香酸

【0893】

【化201】



40

【0894】

5N水酸化ナトリウム水溶液（0.6mL、3.0mmol）を、メチル=3-エトキシ-4-(1-メチルピラゾール-4-イル)ベンゾアート（149mg、0.57mmol）のメタノール/クロロホルム（1/1）溶液（5mL）に添加し、そして室温で一晩攪拌した。この反応液に5N塩酸水（0.6mL、3.0mmol）を添加した。水性層をクロロホルムで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を濾過し、そして減圧下に濃縮して、標題化合物を白色固体として得た。

【0895】

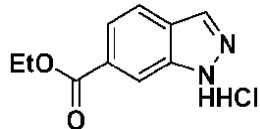
参考例114

50

エチル＝インダゾールー6－カルボキシレート塩酸塩

【0896】

【化202】



【0897】

200 mL のナス型フラスコ内で、無水酢酸（9.46 mL、100 mmol）を、酢酸ナトリウム（5.89 g、60 mmol）及び5－（エトキシ）－2－メチルアニリン（8.96 g、50 mmol）のCHCl₃溶液（200 mL）に添加し、そして加熱還流しながら30分間攪拌した。次に、亜硝酸イソアミル（13.31 mL、100 mmol）及び18－クラウン－6－エーテル（1.32 g、5 mmol）を、この反応溶液に添加し、そして加熱還流しながら一晩攪拌した。これを水で希釈し、CHCl₃で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濾過し、そして濃縮して、粗生成物を得た。これを、塩酸／メタノール溶液中で、60℃において30分間攪拌し、そして濃縮した。形成された固体を、ヘキサン及び酢酸エチルで洗浄して、標題化合物の塩酸塩を淡黄色固体として得た。

10

【0898】

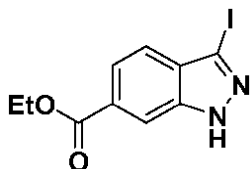
参考例 115

20

エチル＝3－ヨード－インダゾールー6－カルボキシレート

【0899】

【化203】



【0900】

3.0 リットルのナス型フラスコ内で、ヨウ素（6.09 g、24 mmol）及びKOH（4.49 g、68 mmol）を、エチル＝1H－インダゾールー6－カルボキシレート（4.52 g、20 mmol）のDMF溶液（60 mL）に添加し、そして室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水をこれに添加し、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水により、この順序で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。この反応溶液を濾過し、濃縮し、そして得られた固体を、ヘキサン及び酢酸エチルの混合溶液で洗浄して、標題化合物を黄色の固体として得た。

30

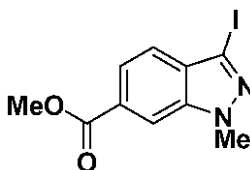
【0901】

参考例 116

メチル＝3－ヨード－1－メチル－1H－インダゾールー6－カルボキシレート

【0902】

【化204】



【0903】

100 mL のナス型フラスコ内で、MeI（381 μL、6 mmol）を、エチル＝3－ヨード－1H－インダゾールー6－カルボキシレート（948 mg、3 mmol）及びK₂CO₃（830 mg、6 mmol）のDMF溶液（10 mL）に添加し、そして室温

40

50

で一晩中攪拌した。さらに、 K_2CO_3 (830 mg、6 mmol) 及びヨウ化メチル (381 μ L、6 mmol) をこれに添加し、そして50℃で1時間攪拌した。出発物質が消失した後、この反応溶液にメタノールを添加し、そしてその温度で30分間攪拌した。これを、ヘキサン及び酢酸エチルの混合溶媒で希釈し、そして水及び飽和食塩水により、この順序で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を無色の固体として得た。

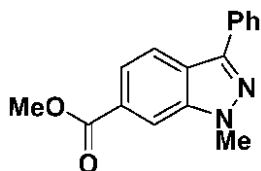
【0904】

参考例117

メチル=1-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール-6-カルボキシレート

【0905】

【化205】



【0906】

100 mL のナス型フラスコ内で、 $PdCl_2(dppf)$ (178 mg、0.22 mmol) を、メチル=3-ヨード-1-メチル-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (690 mg、2.2 mmol)、フェニルボロン酸 (399 mg、3.27 mmol) 及び K_2CO_3 (1.35 g、9.81 mmol) の THF (20 mL) - 水 (2 mL) 混合溶液に添加し、そしてアルゴン雰囲気下に、80℃で一晩攪拌した。これを、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

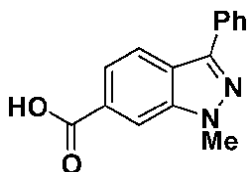
【0907】

参考例118

1-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール-6-カルボン酸

【0908】

【化206】



【0909】

50 mL のナス型フラスコ内で、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 mL、6.5 mmol) を、メチル=1-メチル-3-フェニル-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (604 mg、2.2 mmol) の THF (5 mL) - メタノール (5 mL) 混合溶液に添加し、そして60℃で一晩攪拌した。氷冷しながら、5 N 塩酸水溶液 (1.3 mL、6.5 mmol) を、この反応溶液に添加し、そして濃縮して、標題化合物と塩との混合物を、無色の固体として得た。

【0910】

参考例119

tert-ブチル=6-クロロ-5-(メトキシカルボニル)-3-ピリジニル]-4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-1'-カルボキシレート

【0911】

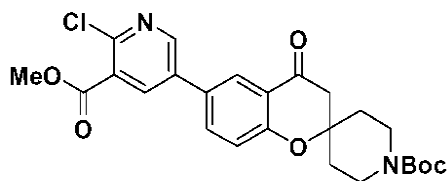
10

20

30

40

【化 2 0 7】



【0 9 1 2】

DME (17 mL) 中の、メチル＝5－ブロモ－2－クロロニコチネート (1.10 g)、Pd (PPh₃)₄ (0.23 g)、K₃PO₄ (2.55 g)、及び 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'-ピペリジン]－4-オン (1.77 g) の混合物を、マイクロ波照射下に、150℃で15分間攪拌した。冷却された反応混合物を、CHCl₃で希釈し、水で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) により精製し、そしてメタノールから結晶化して、標題化合物を無色の固体として得た。

10

【0 9 1 3】

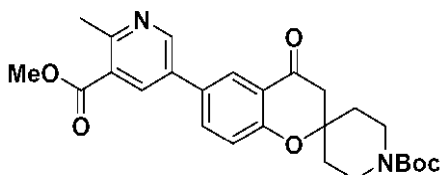
参考例 1 2 0

tert-ブチル＝6－[5－(メトキシカルボニル)－6－メチル－3－ピリジニル]－4-オキソスピロ [クロマン－2, 4'-ピペリジン]－1'-カルボキシラート

20

【0 9 1 4】

【化 2 0 8】



【0 9 1 5】

ジオキサン (13 mL) 中の、テトラメチルスズ (1.14 mL)、及び PdCl₂ (PPh₃)₂ (97 mg)、tert-ブチル＝6－[6-クロロ－5－(メトキシカルボニル)－3-ピリジニル]－4-オキソスピロ [クロマン－2, 4'-ピペリジン]－1'-カルボキシラート (1.35 g) の混合物を、マイクロ波照射下に、180℃で15分間攪拌した。この反応混合物を蒸発させ、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、目的化合物を得た。

30

【0 9 1 6】

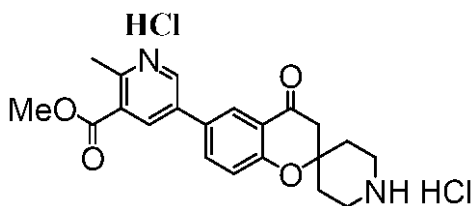
参考例 1 2 1

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

【0 9 1 7】

【化 2 0 9】

40



【0 9 1 8】

tert-ブチル＝6－[5－(メトキシカルボニル)－6－メチル－3-ピリジニル]－4-オキソスピロ [クロマン－2, 4'-ピペリジン]－1'-カルボキシラートを除いて、参考例 1 8に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

50

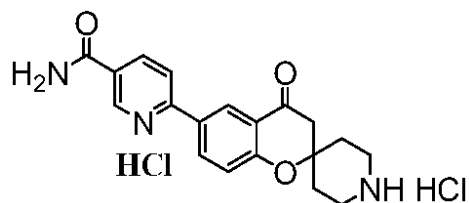
【0919】

参考例122

6-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-6-イル)ニコチンアミ
ド二塩酸塩

【0920】

【化210】



10

【0921】

6-クロロニコチンアミドを、5-ブロモニコチン酸メチルエステルの代わりに使用する
ことを除いて、参考例17及び24に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

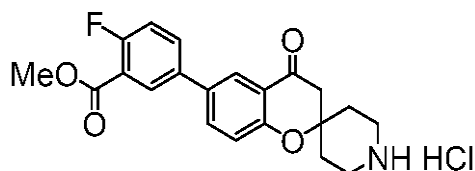
【0922】

参考例123

メチル=2-フルオロ-5-(4-オキソスピロ[クロマン-2,4'-ピペリジン]-
6-イル)ベンゾアート塩酸塩

【0923】

【化211】



20

【0924】

5-(ジヒドロキシボリル)-2-フルオロ安息香酸を、3-カルボキシフェニルボロ
ン酸の代わりに使用することを除いて、参考例19、21、及び22に記載の方法に従い
、目的化合物を製造した。

30

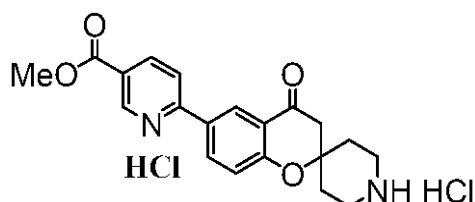
【0925】

参考例124

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)ピリ
ジン-3-カルボキシラート二塩酸塩

【0926】

【化212】



40

【0927】

5-(ジヒドロキシボリル)-2-フルオロ安息香酸を、3-カルボキシフェニルボロ
ン酸の代わりに使用することを除いて、参考例17及び18に記載の方法に従い、目的化
合物を製造した。

【0928】

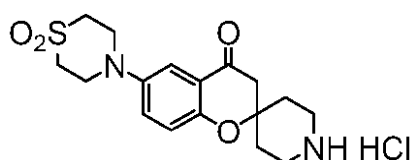
参考例125

6-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)スピロ[クロマン-2,4'-ピ
ペリジン]-4-オン塩酸塩

50

【0929】

【化213】



【0930】

チオモルホリン＝1，1－ジオキシドを、5－アミノ－1－メチル－1H－ピラゾールの代わりに使用することを除いて、参考例34及び18に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

10

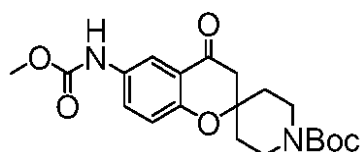
【0931】

参考例126

tert－ブチル＝6－[(メトキシカルボニル)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

【0932】

【化214】



20

【0933】

メチル＝クロリドカルボナートを、ピリジン中の、tert－ブチル＝6－アミノ－4－オキソスピロ[クロマン－2，4’－ピペリジン]－1’－カルボキシラートの溶液に添加し、そして室温で6時間攪拌した。この溶媒を減圧下に除去し、そ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）により精製して、目的化合物を淡黄色の泡沫として得た。

【0934】

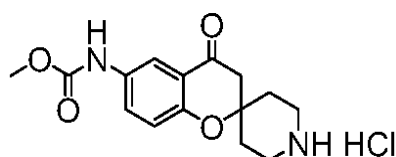
参考例127

メチル＝(4－オキソスピロ[クロマン－2，4’－ピペリジン]－6－イル)カルバメート塩酸塩

30

【0935】

【化215】



【0936】

tert－ブチル＝6－[(メトキシカルボニル)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、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}ニコチンアミドの代わりに使用することを除いて、参考例24に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

40

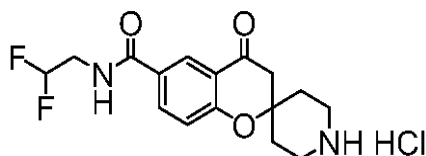
【0937】

参考例128

N－(2，2－ジフルオロエチル)－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

【0938】

【化 2 1 6】



【 0 9 3 9 】

2, 2-ジフルオロエタンアミンを、グリシンアミド塩酸塩の代わりに使用することを除いて、参考例 3 6 及び 2 4 に記載の方法に従い、目的化合物を製造した。

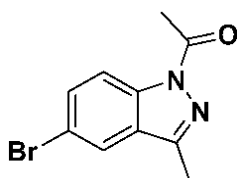
【 0 9 4 0 】

参考例 1 2 9

1-アセチル-5-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール

【 0 9 4 1 】

【化 2 1 7】



【 0 9 4 2 】

無水酢酸（４．７３ｍＬ）を、 CHCl_3 （７０ｍＬ）中の、４－ブromo－２－エチルアニリン（５．０ｇ）及び KOAc （２．９４ｇ）の混合物に添加し、そして還流下に３０分間攪拌した。次いで、この反応混合物に、亜硝酸イソアミル（６．６５ｍＬ）及び１８－クラウン－６－エーテル（６６０ｍｇ）を添加し、そして還流下に１２時間攪拌した。この反応混合物を CHCl_3 で希釈し、水で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製し、そして、ヘキサン及び CHCl_3 の混合溶媒から結晶化して、標題化合物を黄色の固体として得た。

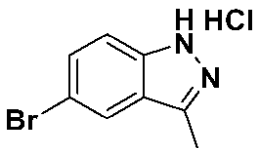
【 0 9 4 3 】

参考例 130

5-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール塩酸塩

【 0 9 4 4 】

【化 2 1 8】



【 0 9 4 5 】

1-アセチル-5-ブromo-3-メチル-1H-インダゾール (1.23 g) を、メタノール (30 mL) 中の塩酸塩の溶液に添加し、そして60℃で30分間攪拌した。この混合物を減圧下に濃縮し、そして残渣を、ヘキサン及びEtOAcの混合溶媒から結晶化して、標題化合物を黄色の固体として得た。

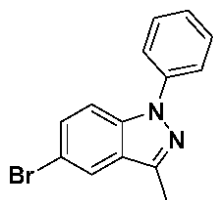
【 0 9 4 6 】

参考例 1 3 1

5-ブromo-3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール

【 0 9 4 7 】

【化 2 1 9】



【0 9 4 8】

ジクロロメタン（20 mL）中の、5-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール塩酸塩（999 mg）、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ （1.13 g）、ピリジン（978 μL ）、及びフェニル硼酸（982 mg）の混合物を、室温で一晩攪拌した。この混合物をセライトパッドで濾過し、そして濾液を減圧下に蒸発させた。緑色の残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）により精製して、目的化合物を褐色の油として得た。

10

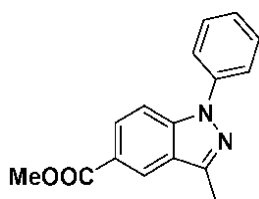
【0 9 4 9】

参考例 1 3 2

メチル=3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-カルボキシラート

【0 9 5 0】

【化 2 2 0】



20

【0 9 5 1】

DMF（5 mL）-MeOH（5 mL）中の、5-ブロモ-3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール（642 mg）、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （52 mg）、DPPF（123 mg）、ジイソプロピルエチルアミン（1.14 mL）の混合物を、COでパージし、そしてCO雰囲気下に、70℃で一晩攪拌した。冷却された反応混合物を蒸発させ、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）により精製して、標題化合物を褐色の固体として得た。

30

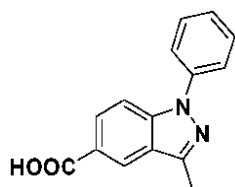
【0 9 5 2】

参考例 1 3 3

3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-カルボン酸

【0 9 5 3】

【化 2 2 1】



40

【0 9 5 4】

5N NaOH水溶液（6 mL）を、メタノール30 mL中の、メチル=3-メチル-1-フェニル-1H-インダゾール-5-カルボキシラート（2.66 g）の溶液に添加し、そして50℃で一晩攪拌した。冷却された反応混合物を、1N HCl水溶液（33 mL）でクエンチし、白色の沈澱を収集し、真空中で60℃において乾燥して、標題化合物を無色の固体として得た。

【0 9 5 5】

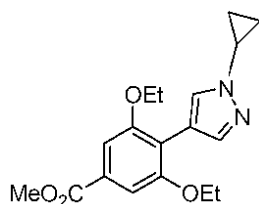
50

参考例 134

メチル＝4－（1－シクロプロピル－1H－ピラゾール－4－イル）－3，5－ジエトキシベンゾアート

【0956】

【化222】



10

【0957】

THF（2 mL）中の、メチル＝3，5－ジエトキシ－4－（1H－ピラゾール－4－イル）ベンゾアート（20 mg）、シクロプロピルボロン酸（24 mg）の混合物に対し、Cu（OAc）₂（37 mg）、ピリジン（45 μ l）、及びTEA（48 μ l）を、室温において添加し、そしてマイクロ波を120℃で15分間照射した。室温に冷却後、この混合物をEtOAcで希釈し、セライトパッドを通して濾過し、そして濾液を減圧下に蒸発させた。残渣を、p-TLC（ヘキサン／EtOAc）により精製して、標題生成物を無色の固体として得た。

【0958】

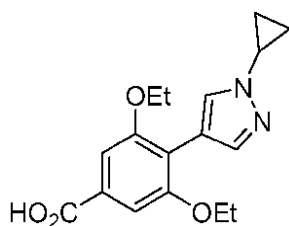
20

参考例 135

4－（1－シクロプロピル－1H－ピラゾール－4－イル）－3，5－ジエトキシ安息香酸

【0959】

【化223】



30

【0960】

MeOH（3 mL）中の、メチル＝4－（1－シクロプロピル－1H－ピラゾール－4－イル）－3，5－ジエトキシベンゾアート（20 mg）の溶液に対し、1N NaOH水溶液（240 μ l）を、室温で添加し、そしてこの反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を減圧下に濃縮し、そして残渣に、1N HCl（240 μ l）水溶液を添加した。この混合物を減圧下に濃縮し、そして真空中で乾燥して、粗標題化合物を得て、これをさらなる精製なしに次の工程において使用した。

【0961】

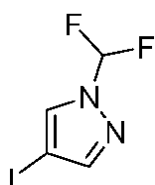
参考例 136

40

1－（ジフルオロメチル）－4－ヨード－1H－ピラゾール

【0962】

【化224】



【0963】

DMF（80 mL）中の、4－ヨード－1H－ピラゾール（3 g）の混合物に対し、H

50

H_2O (16 mL)、炭酸カリウム (6.41 g)、及びジクロロ酢酸 (7.81 mL) を室温で添加し、そしてこの反応混合物を 100°C で一晩攪拌した。次いでこの反応混合物に、追加の炭酸カリウム (6.41 g) 及びジクロロ酢酸 (7.81 mL) を添加し、そしてこの混合物を 100°C でさらに8時間攪拌した。室温に冷却後、この混合物を H_2O に注入し、EtOAcで抽出し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) により精製して、標題化合物を無色の油として得た。

【0964】

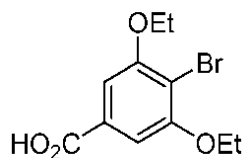
参考例 137

4-ブロモ-3, 5-ジエトキシ安息香酸

10

【0965】

【化225】



【0966】

THF (25 mL) 及び MeOH (10 mL) の混合物中の、メチル=4-ブロモ-3, 5-ジエトキシベンゾアート (3 g) の攪拌溶液に対し、1N NaOH水溶液 (20 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で6時間攪拌した。この混合物を減圧下に濃縮し、残渣を H_2O 及びジエチルエーテルで希釈した。水性層を、1N HCl水溶液で酸性化し、この混合物を CHCl_3 で抽出し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣を真空中で乾燥して、標題化合物を無色の固体として得た。このようにして得た粗生成物を、さらなる精製なしに、次の工程において使用した。

20

【0967】

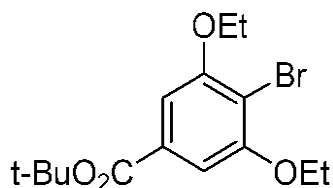
参考例 138

tert-ブチル=4-ブロモ-3, 5-ジエトキシベンゾアート

【0968】

【化226】

30



【0969】

DMF (25 mL) 中の、4-ブロモ-3, 5-ジエトキシ安息香酸 (2.8 g) の混合物に対し、CDI (1.8 g) を室温において添加し、そしてこの混合物を 40°C で2時間攪拌した。この反応混合物に、t-BuOH (1.85 mL) 及び DBU (1.752 mL) を添加し、そしてさらに 40°C で一晩攪拌した。室温に冷却後、この混合物を氷- H_2O に注入し、そして EtOAc で抽出した。有機層を H_2O 、飽和食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) により精製して、標題化合物を無色の固体として得た。

40

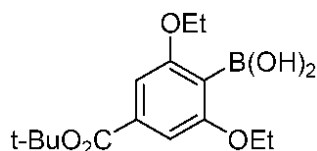
【0970】

参考例 139

[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 6-ジエトキシフェニル] ボロン酸

【0971】

【化 2 2 7】



【0 9 7 2】

THF (20 mL) 中の、tert-ブチル=4-ブromo-3,5-ジエトキシベンゾアート (1 g) の、攪拌溶液に対し、n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M、3.6 mL) を、アルゴン雰囲気下に、-78℃において添加し、そして同じ温度で1時間攪拌した。この混合物に対し、B(OMe)₃ (777 μl) を、-78℃において添加し、そしてこの混合物を室温に温めた。さらに1時間攪拌した後、この混合物を氷-HCl水溶液に注入し、EtOAcで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) により精製して、標題化合物を無色の固体として得た。

10

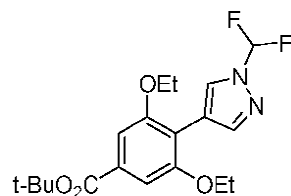
【0 9 7 3】

参考例 1 4 0

tert-ブチル=4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3,5-ジエトキシベンゾアート

【0 9 7 4】

【化 2 2 8】



20

【0 9 7 5】

[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,6-ジエトキシフェニル] ボロン酸 (50 mg)、4-ヨードピラゾール (59 mg)、K₃PO₄ (103 mg)、S-phos (6.6 mg)、Pd(OAc)₂、及びH₂Oを、N₂雰囲気下にTHF (3 mL) 中に懸濁し、そしてこの混合物を90℃で一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、そしてH₂Oで希釈した。この混合物をEtOAcで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過及び濃縮の後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) により精製して、標題化合物を無色の固体として得た。

30

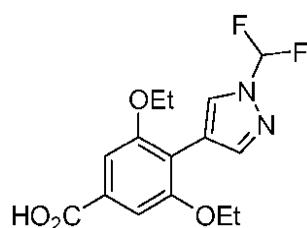
【0 9 7 6】

参考例 1 4 1

4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3,5-ジエトキシ安息香酸

【0 9 7 7】

【化 2 2 9】



【0 9 7 8】

CHCl₃ (1.5 mL) 中の、tert-ブチル=[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3,5-ジエトキシベンゾアート (35 mg) の攪拌溶液

50

に対し、T F A (1 . 5 m L) を添加し、そしてこの反応混合物を、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、そして残渣に C H C l ₃ を添加した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を真空中で乾燥して、粗標題化合物を淡褐色の固体として得た。このようにして得た粗生成物を、さらなる精製なしに、次の工程において使用した。

【 0 9 7 9 】

本発明化合物の、医薬としての有用性は、例えば、以下の薬理学試験実施例により実証される。

【 0 9 8 0 】

生物学的アッセイ

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

試験化合物をジメチルスルホキシド (D M S O) に、 1 0 m M 濃度に溶解し、 D M S O で希釈し、目的のアッセイ濃度に比べ 1 0 0 倍濃度の化合物の溶液を得る。 A C C 酵素活性阻害試験は、 T h a m p y 及び W a k i l ' s 法 (J . B i o l . C h e m . , V o l . 2 6 0 , p p . 6 3 1 8 - 6 3 2 3 (1 9 8 5)) 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 (P e r k i n E l m e r O p t i P l a t e) の各 9 6 ウェルにそれぞれ加え、次いで、 4 0 μ L の基質溶液 (5 0 m M H e p e s ナトリウム (p H 7 . 5) 、 2 m M D T T 、 1 0 m M A T P 、 5 0 0 μ M アセチル C o A 、 0 . 1 7 m M N a H [¹⁴ C] O ₃ (5 8 m C i / m m o l 、 A m e r s h a m 製) 、 8 m M N a H C O ₃) を各ウェルに加え、 4 0 μ L の酵素溶液 (1 ~ 2 n M ヒト A C C 1 又はヒト A C C 2 、 5 0 m M H e p e s ナトリウム (p H 7 . 5) 、 2 m M D T T 、 4 0 m M M g C l ₂ 、 4 0 m M クエン酸三カリウム、 1 m g / m L 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 3 7 ° C に 4 0 分間インキュベートする。次いで、 2 0 μ L の 1 N H C l 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 N a H [¹⁴ C] O ₃ を除去する。次いで、 1 0 0 μ L のシンチレータ (P e r k i n E l m e r ' s M i c r o s c i n t i 4 0) 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 (P e r k i n E l m e r ' s T o p c o u n t) 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 D M S O 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 A C C 1 及びヒト A C C 2 酵素阻害活性を計算する。

【 0 9 8 1 】

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、 A C C 1 及び A C C 2 の両方を阻害した。結果は、以下の表に示される。

【 0 9 8 2 】

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 5	94%	97%
実施例 12	100%	99%
実施例 25	100%	99%
実施例 29	99%	99%
実施例 37	100%	99%
実施例 42	98%	99%
実施例 51	98%	89%
実施例 56	99%	98%
実施例 63	93%	97%
実施例 68	99%	99%
実施例 71	99%	99%
実施例 77	99%	99%
実施例 79	99%	99%

10

【0983】

実施例 1～81 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。

20

【0984】

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。

【0985】

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。

30

【0986】

約 8 週齢のオスの KKAY 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 ACC1/2 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 2 3 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 ACC1/2 阻害剤は、ACC1/2 阻害剤で処理された KKAY 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。

40

【0987】

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

50

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。

【0988】

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。

10

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。

【0989】

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

20

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 錠にハイコート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。

【0990】

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

30

【0991】

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。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/12	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
			A 6 1 P	29/00	
			A 6 1 K	31/496	
			A 6 1 K	31/541	

(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
〒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 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 栗原 秀樹
〒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 中村 昌幸
〒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 新山 健治
〒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 渡辺 ひとみ
〒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 小川 由美

- (56)参考文献 国際公開第2006/040329 (WO, A1)
国際公開第2004/092179 (WO, A1)
国際公開第2006/117669 (WO, A1)
特開平04-217960 (JP, A)
特表2010-511035 (JP, A)
特表2010-515733 (JP, A)
国際公開第2008/102749 (WO, A1)
特表2009-602785 (JP, A)
国際公開第2007/011811 (WO, A1)
特開2005-119987 (JP, A)
特開平07-097367 (JP, A)
特表2001-516330 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
A61K
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)