



KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

A61P 25/22 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

アザ置換スピロ誘導体

技 術 分 野

本発明は、アザ置換スピロ誘導体に関する。

5 背 景 技 術

哺乳動物を始めとする生物において、生理学的に活性な内因性因子であるヒスタミンは、神経伝達物質として機能し、広範囲にわたる薬理活性を有することが知られている（例えば、ライフ・サイエンス (Life Science)、17巻、503頁 (1975年) 参照)。

- 10 免疫組織化学的研究により後視床下部の結節乳頭核にヒスタミン作動性（産生）細胞体が存在し、また、ヒスタミン神経繊維が脳内の非常に広い範囲に投射していることが明らかとなっており、ヒスタミンの多様な薬理作用を裏付けている（例えば、ジャーナル・オブ・コンパラティブ・ニューロロジー (Journal of Comparative Neurology)、273巻、283
- 15 頁参照)。後視床下部の結節乳頭核におけるヒスタミン作動性神経の存在は、脳機能においてヒスタミンが特に視床下部の機能（睡眠、覚醒リズム、内分泌、摂食・摂水行動、性行動など）に関連する生理機能の制御に重要な役割を果たしていることを示唆している（例えば、プログレス・イン・ニューロバイオロジー (Progress in Neurobiology)、63巻、637頁 (2
- 20 001年) 参照)。

- 覚醒状態の維持に関連する脳の領域、例えば大脳皮質への投射が存在することは、覚醒状態又は覚醒-睡眠のサイクルを調整する際の役割を示唆する。また、海馬又は扁桃様複合体のような多くの辺縁構造に対する投射が存在することは、自律神経の調節、情緒、動機づけられた行動の制御及び学習・記憶過程での役割
- 25 を示唆する。

- ヒスタミンは、産生細胞より放出されると細胞膜表面上又は標的細胞内の受容体と称される特定の高分子と作用することによりその薬理作用を発揮し、種々の身体機能の調整を行っている。これまでに4種のヒスタミン受容体が見出されており、特に、ヒスタミンの中枢及び末梢の神経機能に関与する受容体として、ヒ
- 30 スタミンH3受容体の存在が種々の薬理学・生理学的研究により示されてきた（例えば、トレンドズ・イン・ファーマコロジカルサイエンス (Trends in Pharmacological Science)、8巻、24ページ (1

987年) 参照)。また、ヒト及び齧歯類ヒスタミンH3受容体遺伝子が近年同定され、その存在が明らかとされた(例えば、モレキュラー・ファーマコロジー(Molecular Pharmacology)、55巻、1101ページ(1999年)参照)。

- 5 ヒスタミンH3受容体は中枢又は末梢神経細胞のシナプス前膜に存在して自己受容体として機能し、ヒスタミンの放出を制御するとともに、他の神経伝達物質の放出をも制御することが示されている。すなわち、ヒスタミンH3受容体作動薬若しくは拮抗薬又は逆作動薬は、神経終末からのヒスタミン、ノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリン或いはドーパミンなどの遊離を調整していること
- 10 ことが報告されている。例えば、(R) - (α) -メチルヒスタミンのような作動薬によりこれら神経伝達物質の放出は抑制され、またチオペラミド(Thiopramide)のような拮抗剤又は逆作動性薬により促進される(例えば、トレンドズ・イン・ファーマコロジカルサイエンス(Trends in Pharmacological Science)、19巻、177ページ(1998
- 15 年)参照)。

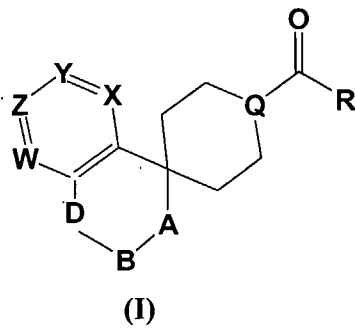
- 本発明化合物に類似するものとしては、例えば国際公開WO99/22735号に開示がある。しかしながら、ここに開示されている化合物は、本発明のRに該当する部分にカルボニル基が存在し、一方、本発明ではR中にはカルボニル基は存在しない。従って、本発明とは異なるものである。更に、該発明はソマトスタチンアゴニストに関するものであり、用途も本発明とは異なる。
- 20

発明の開示

- 本発明は、ヒスタミンH3受容体拮抗作用(ヒスタミンがヒスタミンH3受容体に結合することを阻害する作用)又は逆作動作用(ヒスタミンH3受容体が有する恒常的活性を抑制する作用)を有する新規物質、すなわち生体内でヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして作用する新規物質を提供することを目的とする。
- 25

本発明者らは、上記目的を達成するために、下記の化合物又は塩を提供する。

(1) 式(I) :



[式中、

X、Y、Z及びWは、それぞれ独立して、置換基群 α からなる群より選択される置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を示し、但し、X、Y、Z及びWの全てが、同時に置換基群 α からなる群より選択される置換基を有していてもよいメチン基となることはなく、

Aは、 $-(C(R^3)(R^4))_{m_1}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^5)-$ を示し、

Bは、 $-N(SO_2R^1)-$ 、 $-N(COR^2)-$ 、 $-N(R^{50})-$ 、 $-O-$ 又は $-C(O)-$ を示し、

Dは、 $-(C(R^{30})(R^{40}))_{m_2}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{51})-$ 又は $-C(O)-$ を示し、

m_1 及び m_2 は、それぞれ独立して、0又は1を示し、

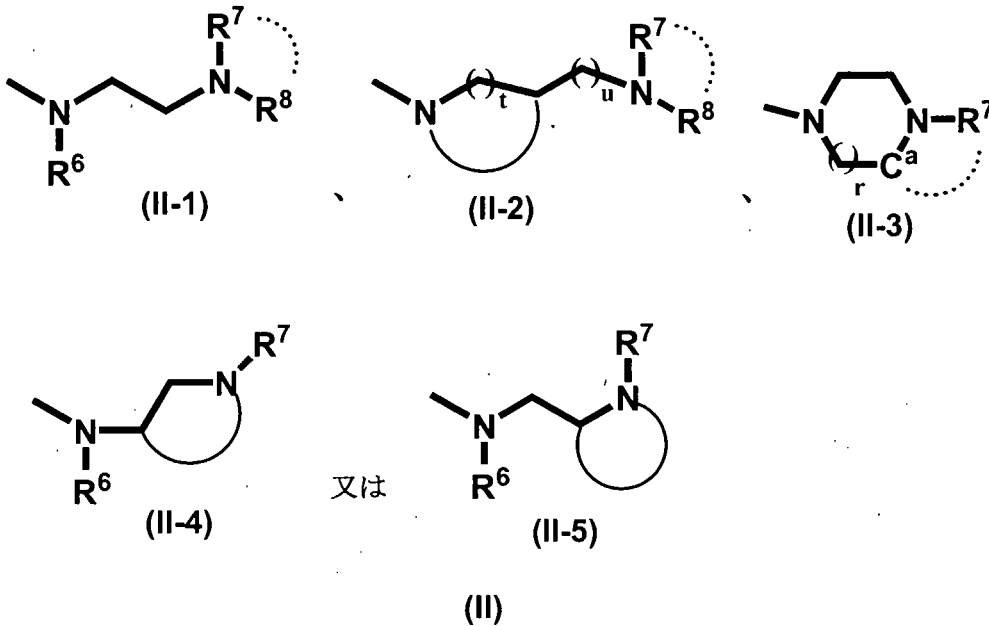
R^1 、 R^2 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示し、

R^3 、 R^4 、 R^{30} 及び R^{40} は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示し、

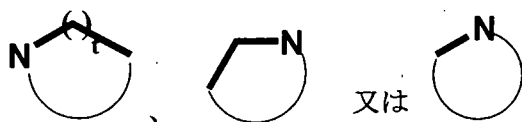
R^{50} 及び R^{51} は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示し、

Qは、メチン基又は窒素原子を示し、

Rは、式(I I)



(式中、 R^6 は、水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリーールアルキル基を示すか、又は R^7 、 R^8 及びそれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって4乃至8員の含窒素脂肪族複素環式基を形成し、そして R^7 は、 C^a 及びそれらが互いに結合する窒素原子と一緒に4乃至8員の含窒素脂肪族複素環式基を形成してもよく、式 (II-2)、(II-4) 及び (II-5) 中の式



10 は、4乃至8員の含窒素脂肪族複素環式基を示し、 r は、0乃至2を示し、 t は、0又は1を示し、 u は、0又は1を示し、但し $t+u=1$ を満たす)で表される基を示し、そして、式 (II) における任意の水素原子は、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ハロゲン原子、オキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい)、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい) 及びハロゲン原子からなる群より

15 選択される置換基で置換されていてもよい。) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

置換基群 α

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基 (該基は、ハロゲン原子、ヒドロ

キシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい)、シクロアルキル基(該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい)、アルコキシ基(該基は、シクロアルキル基、ハロゲン原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい)、アミノ基、シアノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、ホルミル基、アルカノイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、アリールカルバモイル基、ヘテロアリールカルバモイル基、アリールアルキルカルバモイル基、ヘテロアリールアルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルチオ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、アリールアルキルオキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールアルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、低級アルキルスルファモイル基、アリールスルファモイル基、アリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリール基、アラルキル基及びアラルキルオキシ基。

(2) X、Y、Z及びWのうちの1又は2が窒素原子である(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(3) X、Y、Z及びWのうちの1が窒素原子である(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(4) Qがメチン基である(1)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(5) Aが $-O-$ 若しくは $-N(R^5)-$ であり、Bが $-C(O)-$ であり、Dが $-(C(R^{30})(R^{40}))_{m_2}-$ であり、かつ、 m_2 が0若しくは1である、(1)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(6) Aが $-C(O)-$ であり、Bが $-O-$ 又は $-N(R^{50})-$ であり、Dが $-(C(R^{30})(R^{40}))_{m_2}-$ であり、かつ、 m_2 が0又は1である(1)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(7) Aが $-(C(R^3)(R^4))_{m_1}-$ であり、Bが $-O-$ であり、Dが $-(C(R^{30})(R^{40}))_{m_2}-$ であり、 m_1 が0であり、かつ、 m_2 が1である(1)記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(8) Aが $-(C(R^3)(R^4))_{m_1}-$ であり、Bが $-C(O)-$ であり、Dが $-O-$ 、 $-N(R^{51})-$ 又は $-(C(R^{30})(R^{40}))_{m_2}-$ であり、 m_1 が0又は1であり、かつ m_2 が0である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(9) Rが、式(II-1)、(II-2)、(II-3)又は(II-

4) である (1) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(10) Rが、式 (I I - 1)、(I I - 4) 又は (I I - 5) であり、R⁶が低級アルキル基である (1) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5 (11) Rが式 (I I - 1) である (10) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(12) R⁷及びR⁸が一緒になって、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ハロゲン原子、オキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい)、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい) 及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を
10 有していてもよい、4乃至8員の含窒素脂肪族複素環式基を形成する、(11) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

又、本発明の化合物又は塩は、生体内でヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストとして作用する。すなわち、本発明は、(1) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩からなるヒスタミンH3受容体アンタゴ
15 ニスト又はインバースアゴニストを提供する。

ヒスタミンH3受容体は、最近の研究により、受容体発現細胞・組織又は発現細胞・組織由来の膜画分において、更には生体内において非常に高い恒常的活性 (内因性作動性因子 (例えばヒスタミン) が不在の状態を観察される活性) を有することが示されており (例えば、ネイチャー (Nature)、408巻、8
20 60頁参照)、これらの恒常的活性はインバースアゴニストにより抑制されることが報告されている。例えば、チオペラミド又はシプロキシファンは、ヒスタミンH3受容体の恒常的な自己受容体活性を抑制し、その結果、神経終末からの神経伝達物質 (例えばヒスタミン) の放出・遊離を促進する。

ラットにおいては、ヒスタミン合成酵素 (ヒスチジンデカルボキシラーゼ) の
25 高度な選択的阻害剤がその覚醒を阻害することから、ヒスタミンが行動的覚醒の調節に関与している。また、ネコにおいては、(R) - (α) - メチルヒスタミンの投与は、深い徐波の睡眠を増加させる (例えば、ブレイン・リサーチ (Brain Research)、523巻、325頁 (1990年) 参照)。

逆に、チオペラミドは用量依存的に覚醒状態を増加させ、更には徐波及びレム
30 睡眠を減少させる (例えば、ライフ・サイエンス (Life Science)、48巻、2397頁 (1991年) 参照)。また、ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストであるチオペラミド又はGT-2331は、ナルコレプシー犬の情動脱力発作及び睡眠を減少させる (例えば、ブレイン・リ

サーチ (Brain Research)、793巻、279頁 (1998年参照)。

これらの知見は、H3受容体が覚醒—睡眠の調節、及び睡眠障害を伴う疾患に
5 関与しており、選択的ヒスタミンH3アゴニスト、アンタゴニスト又はインバー
スアゴニストが睡眠障害、睡眠障害を伴う各種疾患 (例えば特発性過眠症、反復
性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無
呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜
勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、不安
10 統合失調症) の予防又は治療に有用であることを示唆する。従って、ヒスタミン
H3受容体アンタゴニスト又はインバーサアゴニストとして作用する上記 (1)
記載の化合物又は塩は、睡眠障害やこれを伴う各種疾患の予防又は治療に有効で
あると考えられる。

また、ラットにおいて、チオペラミド又はGT-2331は、学習障害 (LD
)、注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 様症状を改善させる (例えば、ライフ・
15 サイエンス (Life Science)、69巻、469頁 (2001年) 参
照)。更に、ラットにおいて、(R)-(α)-メチルヒスタミンは、対物認識
テスト及び受動退避テストにおける対物認識力・学習効果を低下させる。

一方、チオペラミドは、スコポラミン誘発健忘症試験において、同薬物による
健忘を用量依存的に軽減させる (例えば、ファーマコロジー・バイオケミストリ
20 ー・アンド・ビヘイビア (Pharmacology, Biochemistry
and Behavior)、68巻、735頁 (2001年) 参照)。

これらの知見は、ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト又はインバーサアゴニ
ストが記憶・学習障害やこれを伴う各種疾患 (例えば、アルツハイマー病、パー
キンソン病、注意欠陥・多動性症) の予防又は治療に有用であることを示唆する。
25 従って、本発明化合物又は塩は、そのような記憶・学習障害やこれを伴う各種疾
患の予防又は治療にも有効であると考えられる。

また、ラットにおいては、脳室内にヒスタミンを投与することにより摂食行動
が抑制されることから、ヒスタミンが摂食行動調節に関与していることが示唆さ
れている (例えば、ジャーナル・オブ・フィジオロジー・アンド・ファーマコロ
30 ジー (Journal of Physiology and Pharmacology)、49巻、191頁 (1998年) 参照)。実際、チオペラミドは
用量依存的に摂食行動を抑制し、一方、脳内ヒスタミンの遊離を促進する (例え
ば、ビヘイビアル・ブレイン・リサーチ (Behavioral Brain

Research)、104巻、147頁(1999年)参照)。

これらの知見は、ヒスタミンH₃受容体が摂食行動調節に関与しており、ヒスタミンH₃アンタゴニスト又はインバースアゴニストが摂食障害・肥満・糖尿病・やせ・高脂血症等の代謝系(代謝性)疾患の予防又は治療に有用であることを示唆する。従って、本発明化合物又はその塩は、そのような代謝系疾患の予防又は治療にも有効であると考えられる。

また、ラットにおいて、(R) - (α) -メチルヒスタミンは、基礎拡張期血圧を用量依存的に低下させる。そして、これらの作用は、チオペラミドにより拮抗される(例えば、ユーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)、234巻、129頁(1993年)参照)。

これらの知見は、ヒスタミンH₃受容体が、血圧、心拍、心臓血管の拍出量の調節に関与しており、ヒスタミンH₃受容体アゴニスト、アンタゴニスト又はインバースアゴニストが高血圧・各種心疾患等の循環器系疾患の予防又は治療に有用であることを示唆する。従って、本発明の化合物又はその塩は、そのような循環器系疾患の予防又は治療にも有効であると考えられる。

また、マウスにおいて、チオペラミドは、電撃刺激により誘導される痙攣又はペンチレンテトラゾール(PTZ)により誘発されるてんかん様発作を用量依存的に抑制することが示されている(例えば、ユーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(European Journal of Pharmacology)、234巻、129頁(1993年)及びファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・ビヘイビア(Pharmacology, Biochemistry and Behavior)、68巻、735頁(2001年)参照)。

これらの知見は、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニストがてんかん又は中枢性痙攣の予防又は治療に有用であることを示唆する。従って、本発明の化合物又はその塩は、そのようなてんかん又は中枢性痙攣の予防又は治療にも有効であると考えられる。

すなわち、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する代謝系疾患、循環器系疾患又は神経系疾患の予防又は治療剤を提供する。

上記代謝系疾患としては、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風及び脂肪肝からなる群より選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

上記循環器系疾患としては、狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病及び電解質異常からなる群より選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

- 5 上記神経系疾患としては、睡眠障害、睡眠障害を伴う疾患、過食症、情動障害、てんかん、譫妄、痴呆、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症及び震顫からなる群より選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

- 10 上記神経系疾患としてはまた、特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、不安及び統合失調症からなる群より選ばれる少なくとも一つが挙げられる。

- 15 本発明の化合物又はその塩は、併用薬物とともに用いることができる。すなわち、本発明は更に、本発明化合物又はその薬学的に許容される塩と、併用薬物と、を有効成分として含有する代謝系疾患、循環器系疾患又は神経系疾患の予防又は治療剤を提供する。ここで、併用薬物としては、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬、抗肥満薬が挙げられる。これらの併用薬物は2種以上を組み合わせ用いてもよい。

- 20 そのような予防又は治療剤として、下記(i)、(ii)及び(iii)を含有するものが提供される。

(i) 上記(1)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩

(ii) 下記(a)～(g)からなる群より選ばれる少なくとも一つ

- 25 (a) (i)以外のヒスタミンH₃受容体アンタゴニスト又はインバースアゴニスト

(b) ビグアナイド

(c) PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) アゴニスト

(d) インスリン

(e) ソマトスタチン

- 30 (f) α -グルコシダーゼインヒビター

(g) インスリン分泌促進剤

(iii) 薬学的に許容されるキャリアー (運搬体)

発明を実施するための最良の形態

まず、本明細書で用いられる用語の意味を説明し、次に、本発明に係る化合物について説明する。

「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等の炭素数6乃至14の炭化水素環が挙げられる。

- 5 「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該基内に、1乃至4有する5乃至6員の単環を意味するか、又は該単環のヘテロアリール基とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチア
- 10 ゴリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、
- 15 1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、ピリドチアゾリル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

- 「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有する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
- 20 アミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2,
- 25 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2,
- 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

「アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。

- 30 「シクロアルキル基」とは、好ましくは炭素数3乃至9のシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基が挙げられる。

「アラルキル基」とは、前記アリール基を有する前記低級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、2-フェニルエチル基、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。

「ヘテロアリールアルキル基」とは、前記ヘテロアリール基と前記アルキル基とが結合した基を意味し、例えば、フラン-3-イルメチル基、フラン-2-イルメチル基、フラン-3-イルエチル基、フラン-2-イルエチル基、フラン-3-イルプロピル基、フラン-2-イルプロピル基、チオフェン-3-イルメチル基、チオフェン-2-イルメチル基、チオフェン-3-イルエチル基、チオフェン-2-イルエチル基、チオフェン-3-イルプロピル基、チオフェン-2-イルプロピル基、1H-ピロール-3-イルメチル基、1H-ピロール-2-イルメチル基、1H-ピロール-3-イルエチル基、1H-ピロール-2-イルエチル基、1H-ピロール-3-イルプロピル基、1H-ピロール-2-イルプロピル基、1H-イミダゾール-4-イルメチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、1H-イミダゾール-5-イルメチル基、1H-イミダゾール-4-イルエチル基、1H-イミダゾール-2-イルエチル基、1H-イミダゾール-5-イルエチル基、1H-イミダゾール-4-イルプロピル基、1H-イミダゾール-2-イルプロピル基、1H-イミダゾール-5-イルプロピル基、1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルメチル基、1H-[1, 2, 3]トリアゾール-5-イルメチル基、1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルエチル基、1H-[1, 2, 3]トリアゾール-5-イルエチル基、1H-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルプロピル基、1H-[1, 2, 3]トリアゾール-5-イルプロピル基、1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルメチル基、1H-[1, 2, 4]トリアゾール-5-イルメチル基、1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルエチル基、1H-[1, 2, 4]トリアゾール-5-イルエチル基、1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルプロピル基、1H-[1, 2, 4]トリアゾール-5-イルプロピル基、チアゾール-4-イルメチル基、チアゾール-3-イルメチル基、チアゾール-2-イルメチル基、チアゾール-4-イルエチル基、チアゾール-3-イルエチル基、チアゾール-2-イルエチル基、チアゾール-4-イルプロピル基、チアゾール-3-イルプロピル基、チアゾール-2-イルプロピル基、[1, 2, 4]チアジアゾール-3-イルメチル基、[1, 2, 4]チアジアゾール-3-イルエチル基、[1, 2, 4]チアジアゾール-3-イルプロピル基、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルメチル基、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルエチル基、[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルプロピル基、[1, 3, 4]チアジアゾール-2-

−2−イルメチル基、[1, 3, 4]チアジアゾール−2−イルエチル基、[1, 3, 4]チアジアゾール−2−イルプロピル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

- 5 次に、本発明に係る式(I)で表される化合物について更に具体的に開示するために、式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩について、さらに詳細に説明する。

X、Y、Z及びWは、それぞれ独立して置換基群 α からなる群より選択される置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を示す。

- 10 ただし、X、Y、Z及びWの全てが、同時に置換基群 α からなる群より選択される置換基を有していてもよいメチン基となることはない。

具体的にはX、Y、Z及びWのうちの1又は2が窒素原子、特に1が窒素原子であるものが例示される。

X、Y、Z及びWの組み合わせとして好ましくは、

- 15 X、Z及びWが、置換基を有していてもよいメチン基であり、Yが、窒素原子、
X、Y及びWが、置換基を有していてもよいメチン基であり、Zが、窒素原子、
X、Y及びZが、置換基を有していてもよいメチン基であり、Wが、窒素原子、
が例示され、更に好ましくは、

X、Y及びZが、置換基を有していてもよいメチン基であり、Wが、窒素原子、

- 20 X、Y及びWが、置換基を有していてもよいメチン基であり、Zが、窒素原子、
が推奨される。

「置換基群 α からなる群より選択される置換基を有していてもよいメチン基」とは、無置換のメチン基を示すか、又は、置換基群 α からなる群より選択される置換基を有するメチン基を意味し、該置換基は、置換基群 α からなる群より選択

25 することができる。

- 置換基群 α は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい）、シクロアルキル基（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい）、アルコキシ基（該基は、シクロアルキル基、ハロゲン原子又はヒ
- 30 ドロキシ基で置換されていてもよい）、シクロアルコキシ基（該シクロアルコキシ基を構成する炭素原子の1つが窒素原子で置換されていてもよく、また該窒素原子がアルカノイル基で置換されていてもよい）、アミノ基、シアノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ホルミル基、アルカノイル基、モノ若しくは

ジ-低級アルキルカルバモイル基、アリールカルバモイル基、ヘテロアリールカルバモイル基、アリールアルキルカルバモイル基、ヘテロアリールアルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルチオ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、アリールアルキルオキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、アリールアルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、低級アルキルスルファモイル基、アリールスルファモイル基、アリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリール基、アラルキル基及びアラルキルオキシ基からなる群より選択される。

5 該置換基のハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられる。

該置換基の低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

15 また、該低級アルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい。

ハロゲン原子で置換された低級アルキル基としては、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基等が挙げられる。

20 ヒドロキシ基で置換された低級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挙げられる。

該置換基のシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

また、該シクロアルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基またはアルコキシ基で置換されていてもよい。

25 該置換基の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挙げられる。

また、該アルコキシ基は、ハロゲン原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい。

30 該置換基のシクロアルキルオキシ基とは、前記シクロアルキル基と酸素原子とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

また、該シクロアルキルオキシ基を構成する炭素原子のうちの1つが窒素原子

に置き換わっていてもよい。

該シクロアルキルオキシ基を構成する炭素原子のうちの1つが窒素原子で置換された基としては、4乃至7員脂肪族環が好ましく、具体的には、例えば、アゼチジン-3-イルオキシ基、ピロリジン-3-イルオキシ基、ピペリジン-4-イルオキシ基、ホモピペリジン-4-イルオキシ基等が挙げられる。

これら4乃至7員の含窒素脂肪族環中の窒素原子は、アルカノイル基、低級アルキルスルホニル基、ジフェニルメチル基、ホルミル基又は低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。

該低級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挙げられる。

該低級アルキルスルホニル基とは、前記定義の低級アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、プロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられる。

該低級アルコキシカルボニル基とは、前記低級アルコキシ基とカルボニル基とが結合した基を意味し、具体的には、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基等があげられる。

該置換基のモノ低級アルキルアミノ基とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

該置換基のアルカノイル基とは、前記アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

該置換基のモノ低級アルキルカルバモイル基とは、前記低級アルキル基でモノ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、エ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、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基のジ低級アルキルカルバモイル基とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばジメ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、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基のアリールカルバモイル基とは、1又は2の前記「アリール基」とカルバモイル基とが結合した基を意味し、例えば、フェニルカルバモイル基、ナフタレン-1-イルカルバモイル基、ナフタレン-2-イルカルバモイル基等が挙げられる。

10 該置換基のヘテロアリールカルバモイル基とは、1又は2の「前記ヘテロアリール基」とカルバモイル基とが結合した基を意味し、例えば、フラン-2-イルカルバモイル基、フラン-3-イルカルバモイル基、チオフェン-2-イルカルバモイル基、チオフェン-3-イルカルバモイル基、1H-ピロール-2-イルカルバモイル基、1H-ピロール-3-イルカルバモイル基、1H-イミダゾール-2-イルカルバモイル基、1H-イミダゾール-4-イルカルバモイル基、3H-イミダゾール-4-イルカルバモイル基、4H-[1, 3, 4]トリアゾール-3-イルカルバモイル基、2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルカルバモイル基、1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルカルバモイル基、チアゾール-2-イルカルバモイル基、チアゾール-4-イルカルバモイル基、

20 チアゾール-5-イルカルバモイル基、ピリジン-2-イルカルバモイル基、ピリジン-3-イルカルバモイル基、ピリジン-4-イルカルバモイル基、ピリミジン-2-イルカルバモイル基、ピリミジン-4-イルカルバモイル基、ピリミジン-5-イルカルバモイル基、ピリダジン-3-イルカルバモイル基、ピリダジン-4-イルカルバモイル基、2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル基、

25 1H-ピラゾール-4-イルカルバモイル基、1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル基、ピラジン-3-イルカルバモイル基、ピラジン-4-イルカルバモイル基、キノリン-2-イルカルバモイル基、キノリン-3-イルカルバモイル基、キノリン-4-イルカルバモイル基、イソキノリン-1-イルカルバモイル基、イソキノリン-3-イルカルバモイル基、イソキノリン-4-イルカルバモイル基、

30 キナゾリン-2-イルカルバモイル基、キナゾリン-3-イルカルバモイル基、キノキサリン-2-イルカルバモイル基、キノキサリン-3-イルカルバモイル基、シンノリン-3-イルカルバモイル基、シンノリン-4-イルカルバモイル基、1H-ベンズイミダゾール-2-イルカルバモイル基、1H-

イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-5-イルカルバモイル基、1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-6-イルカルバモイル基、1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-7-イルカルバモイル基、ベンゾ [d] イソキサゾール-4-イルカルバモイル基、ベンゾ [d] イソキサゾール-5-イルカルバモイル基、ベンゾ [d] イソキサゾール-6-イルカルバモイル基、ベンゾオキサゾール-4-イルカルバモイル基、ベンゾオキサゾール-5-イルカルバモイル基、ベンゾオキサゾール-6-イルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基のアリールアルキルカルバモイル基とは、1又は2の前記「アラルキル基」とカルバモイル基とが結合した基を意味し、例えば、ベンジルカルバモイル基、1-フェニルエチルカルバモイル基、2-フェニルエチルカルバモイル基、1-ナフチルメチルカルバモイル基、2-ナフチルメチルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基のヘテロアリールアルキルカルバモイル基とは、1又は2の前記「ヘテロアリールアルキル基」とカルバモイル基とが結合した基を意味し、例えば、フラン-3-イルメチルカルバモイル基、フラン-2-イルメチルカルバモイル基、フラン-3-イルエチルカルバモイル基、フラン-2-イルエチルカルバモイル基、フラン-3-イルプロピルカルバモイル基、フラン-2-イルプロピルカルバモイル基、チオフェン-3-イルメチルカルバモイル基、チオフェン-2-イルメチルカルバモイル基、チオフェン-3-イルエチルカルバモイル基、チオフェン-2-イルエチルカルバモイル基、チオフェン-3-イルプロピルカルバモイル基、チオフェン-2-イルプロピルカルバモイル基、1H-ピロール-3-イルメチルカルバモイル基、1H-ピロール-2-イルメチルカルバモイル基、1H-ピロール-3-イルエチルカルバモイル基、1H-ピロール-2-イルエチルカルバモイル基、1H-ピロール-3-イルプロピルカルバモイル基、1H-ピロール-2-イルプロピルカルバモイル基、1H-イミダゾール-4-イルメチルカルバモイル基、1H-イミダゾール-2-イルメチルカルバモイル基、1H-イミダゾール-5-イルメチルカルバモイル基、1H-イミダゾール-4-イルエチルカルバモイル基、1H-イミダゾール-2-イルエチルカルバモイル基、1H-イミダゾール-5-イルエチルカルバモイル基、1H-イミダゾール-4-イルプロピルカルバモイル基、1H-イミダゾール-2-イルプロピルカルバモイル基、1H-イミダゾール-5-イルプロピルカルバモイル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルメチルカルバモイル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾール-5-イルメチルカルバモイル基、1

H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルエチルカルバモイル基、1H- [1, 2, 3] トリアゾール-5-イルエチルカルバモイル基、1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イルプロピルカルバモイル基、1H- [1, 2, 3] トリアゾール-5-イルプロピルカルバモイル基、1H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルメチルカルバモイル基、1H- [1, 2, 4] トリアゾール-5-イルメチルカルバモイル基、1H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルエチルカルバモイル基、1H- [1, 2, 4] トリアゾール-5-イルエチルカルバモイル基、1H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルプロピルカルバモイル基、1H- [1, 2, 4] トリアゾール-5-イルプロピルカルバモイル基、チアゾール-4-イルメチルカルバモイル基、チアゾール-3-イルメチルカルバモイル基、チアゾール-2-イルメチルカルバモイル基、チアゾール-4-イルエチルカルバモイル基、チアゾール-3-イルエチルカルバモイル基、チアゾール-2-イルエチルカルバモイル基、チアゾール-4-イルプロピルカルバモイル基、チアゾール-3-イルプロピルカルバモイル基、チアゾール-2-イルプロピルカルバモイル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-3-イルメチルカルバモイル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-3-イルエチルカルバモイル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-3-イルプロピルカルバモイル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルメチルカルバモイル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルエチルカルバモイル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルプロピルカルバモイル基、[1, 3, 4] チアジアゾール-2-2-イルメチルカルバモイル基、[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルエチルカルバモイル基、[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

該置換基の低級アルキルチオ基とは、前記低級アルキル基と硫黄原子とが結合した基を意味し、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等が挙げられる。

該置換基のアリールオキシ基とは、前記アリール基と酸素原子が結合した基を意味し、例えば、フェノキシ基、ナフタレン-1-イルオキシ基、ナフタレン-2-イルオキシ基等が挙げられる。

該置換基のアリールオキシカルボニルアミノ基とは、前記アリールオキシ基とカルボニルアミノ基とが結合した基を意味し、例えば、フェノキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

該置換基のアリールアルキルオキシカルボニルアミノ基としては、例えば、ベ

ンジルオキシカルボニルアミノ基、1-フェニルエチルオキシカルボニルアミノ基、2-フェニルエチルオキシカルボニルアミノ基、1-ナフチルメチルオキシカルボニルアミノ基、2-ナフチルメチルオキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

- 5 該置換基のアルコキシカルボニルアミノ基とは、前記アルコキシ基とカルボニルアミノ基とが結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

- 該置換基のアルカノイルアミノ基とは、前記アルカノイル基とアミノ基とが結合した基を意味し、例えば、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、10 プロピルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基、イソブチルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

- 該置換基のアリールカルボニルアミノ基とは、前記アリール基とカルボニルアミノ基とが結合した基を意味し、例えば、フェニルカルボニルアミノ基、ナフタレン-1-イルカルボニルアミノ基、ナフタレン-2-イルカルボニルアミノ基15 等が挙げられる。

該置換基のアリールアルキルカルボニル基とは、前記アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えば、ベンジルカルボニル基、ナフタレン-1-イルカルボニル基、ナフタレン-2-イルカルボニル基等が挙げられる。

- 該置換基の低級アルキルスルホニルアミノ基とは、前記低級アルキル基とスルホニルアミノ基とが結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニルアミノ基、20 エチ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、n-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

- 該置換基のアリールスルホニルアミノ基とは、前記アリール基とスルホニルアミノ基とが結合した基を意味し、例えば、フェニルスルホニルアミノ基、ナフタレン-1-イルスルホニルアミノ基、ナフタレン-2-イルスルホニルアミノ基25 等が挙げられる。

- 該置換基の低級アルキルスルファモイル基とは、1又は2の前記「アルキルアミノ基」とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、プロピルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、ジエチルスルファモイル基、エチル30 メチルスルファモイル基、イソプロピルメチルスルファモイル基等が挙げられる。

該置換基のアリールスルファモイル基とは、前記アリール基とアミノスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、フェニルスルファモイル基、ナフタレン

ー1ーイルスルファモイル基、ナフタレンー2ーイルスルファモイル基等が挙げられる。

該置換基のアリール基としては、前記アリール基と同様の基が挙げられる。

5 該置換基のヘテロアリール基としては、前記ヘテロアリール基と同様の基が挙げられる。

該置換基のアラルキル基としては、前記アラルキル基と同様の基が挙げられる。

該置換基のアラルキルオキシ基としては、前記アラルキル基と酸素原子とが結合した基を意味する。

10 置換基群 α として好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい）、シクロアルキル基（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい）、アルコキシ基、シクロアルコキシ基（該シクロアルコキシ基を構成する炭素の1つが窒素原子で置換されていてもよく、また該窒素原子がアルカノイル基で置換されていてもよい）、シアノ基、アルカノイル基、
15 低級アルキルスルホニル基、低級アルキルチオ基、アリール基、アリールオキシ基又はヘテロアリール基が好ましく、特にハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基（該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい）又はアルコキシ基が推奨される。

20 Aは、 $-(C(R^3)(R^4))_{m1}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^5)-$ を示す。

R^3 及び R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示す。

$m1$ は、0又は1を示す。

R^5 は、水素原子、低級アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示す。

25 Aが示す $-(C(R^3)(R^4))_{m1}-$ としては、具体的には、例えば、単結合、メチレン基、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 等が挙げられ、これらのうち、単結合、メチレン基等が好ましい。

Aが示す $-N(R^5)-$ としては、例えば、 $-NH-$ 、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基等が挙げられ、これらのうち、 $-NH-$ 、メチルアミノ基、エチルアミノ基等が好ましい。
30

Bは、 $-N(SO_2R^1)-$ 、 $-N(COR^2)-$ 、 $-N(R^{50})-$ 、 $-O-$ 又は $-C(O)-$ を示す。

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、アラルキル

基又はアリール基を示す。

R^{50} は、水素原子又は低級アルキル基を示す。

Bが示す $-N(SO_2R^1)-$ としては、例えば、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ベンジルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基等が挙げられ、これらのうち、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基等が好ましい。

Bが示す $-N(COR^2)-$ としては、例えば、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基、フェニルカルボニルアミノ基、ベンジルカルボニルアミノ基等が挙げられ、これらのうち、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基等が好ましい。

Bが示す $-N(R^{50})-$ としては、例えば、 $-NH-$ 、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ベンジルスルホニルアミノ基、フェニルスルホニルアミノ基等が挙げられ、これらのうち、 $-NH-$ 、メチルアミノ基、エチルアミノ基が好ましい。

Dは、 $-(C(R^{30})(R^{40}))_{m2}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{51})-$ 又は $-C(O)-$ を示す。

R^{30} 及び R^{40} は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示す。

$m2$ は、0又は1を示す。

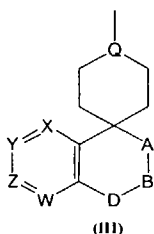
R^{51} は、水素原子又は低級アルキル基を示す。

Dが示す $-(C(R^{30})(R^{40}))_{m2}-$ としては、例えば、単結合、メチレン基、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 等が挙げられる。

Dが示す $-N(R^{51})-$ としては、例えば、 $-NH-$ 、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基等が挙げられ、これらのうち、 $-NH-$ 、メチルアミノ基、エチルアミノ基が好ましい。

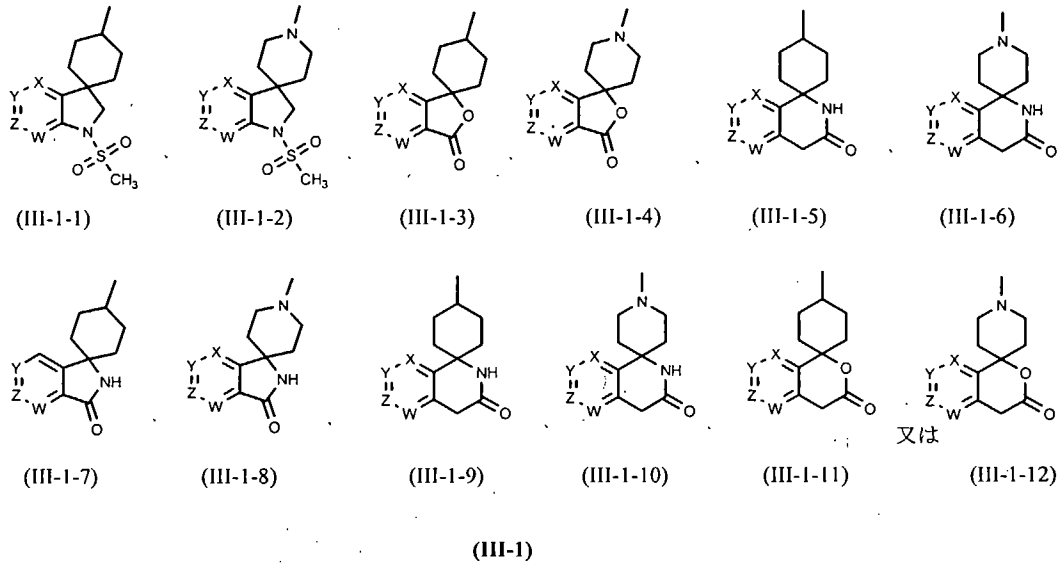
Qは、メチン基又は窒素原子を示す。

式 (III)



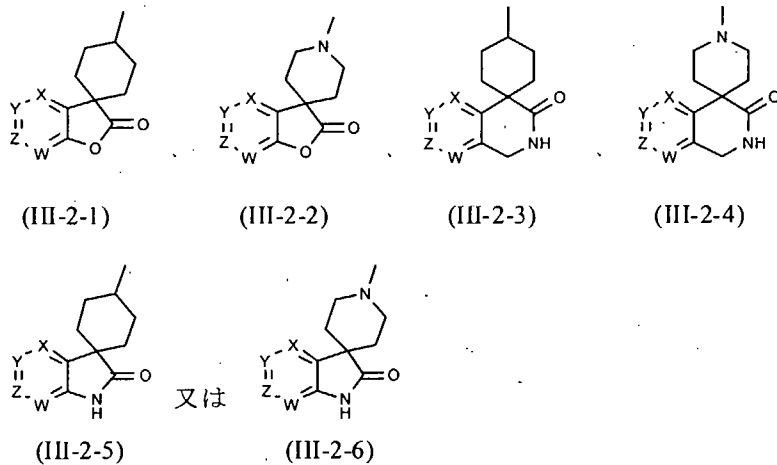
[式中、各記号は前記に同じ] で表される基としては、具体的には、例えば、

式 (III-1) で表される基として、



等が例示され、

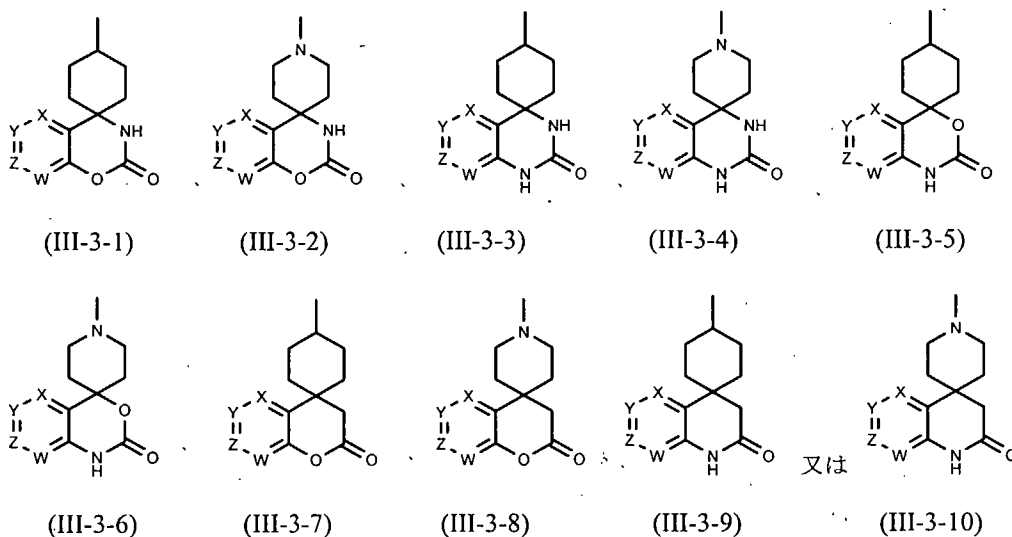
式 (III-2) で表される基として、



5

等が例示され、

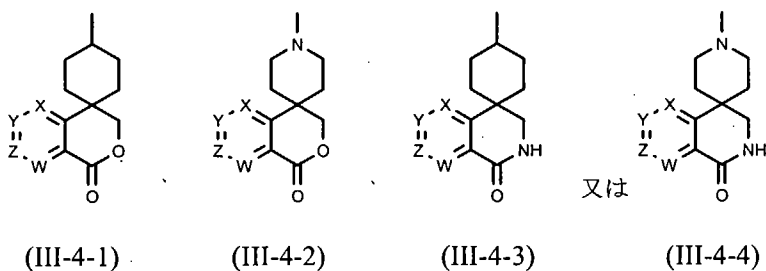
式 (III-3) で表される基として、



(III-3)

等が例示され、

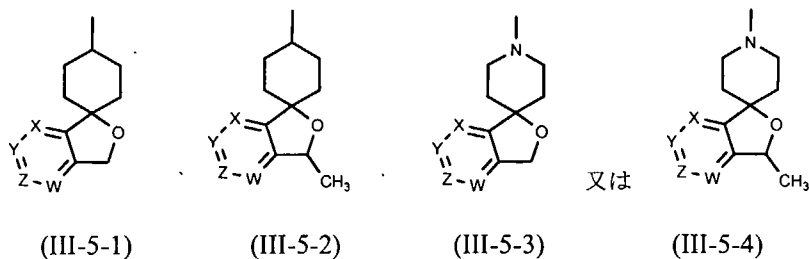
式 (III-4) で表される基として、



(III-4)

5. 等が例示され、そして

式 (III-5) で表される基として、



(III-5)

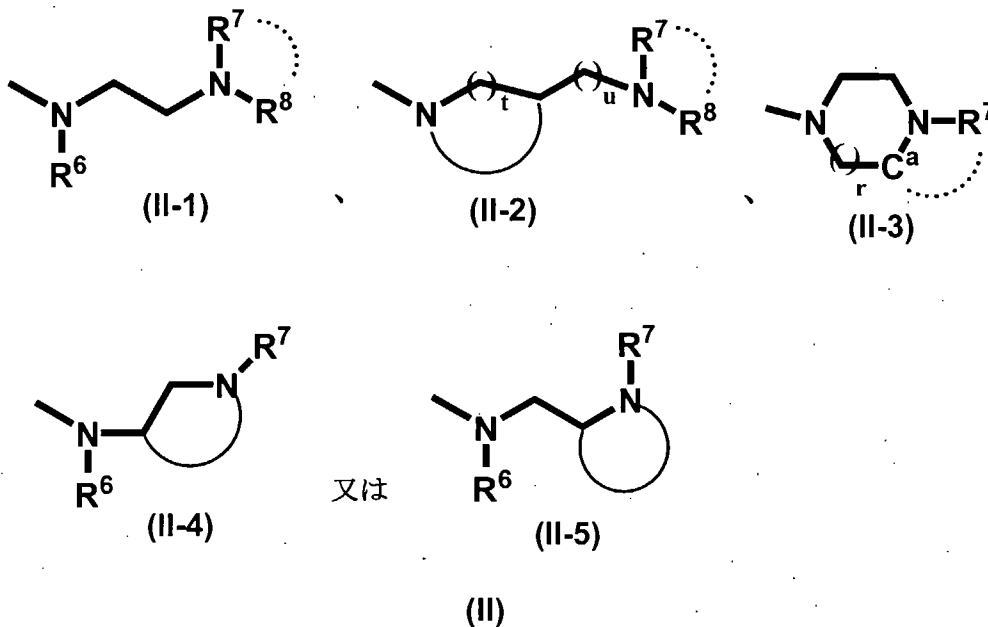
で表される基が例示される。

前記式 (III-1) 乃至 (III-5) で表される基のうち、(III-1
10)、(III-2) 又は (III-5) で表される基が好ましく、(III-1

) で表される基がより好ましい。

また、前記式 (III-1) で表される基のうち、式 (III-1-1)、(III-1-2)、(III-1-3)、(III-1-4)、(III-1-5)、(III-1-6)、(III-1-7) 又は (III-1-8)、(III-1-9) で表される基が好ましく、(III-1-3)、(III-1-4)、(III-1-5)、(III-1-6) 又は (III-1-7) で表される基がより好ましい。

Rは、式 (II)



10 [式中、各記号は前記に同じ] で表わされる基を示す。

又、式 (II) における任意の水素原子は、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ハロゲン原子、オキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい)、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい) 及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基
15 で置換されていてもよい。

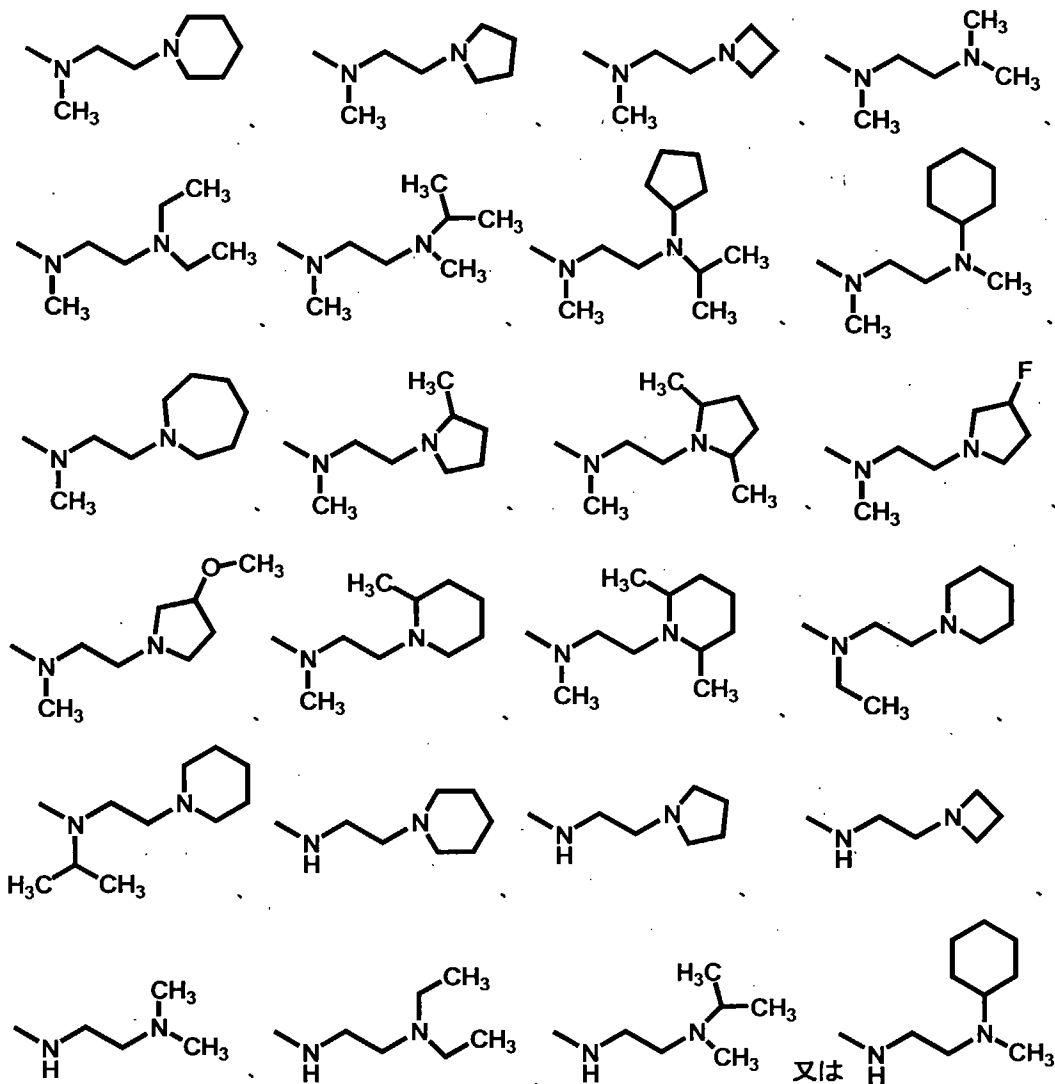
R⁶は、水素原子又は低級アルキル基を示し、なかでも低級アルキル基が好ましい。

R⁷及びR⁸は、それぞれ独立して、低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基を示すか、又はR⁷、R⁸及びそれらが
20 結合する窒素原子が一緒になって4乃至8員の含窒素脂肪族複素環式基を形成する。

又、R⁷は、C^a及びそれらが互いに結合する窒素原子と一緒に4乃至8員の含窒素脂肪族複素環式基を形成してもよい。

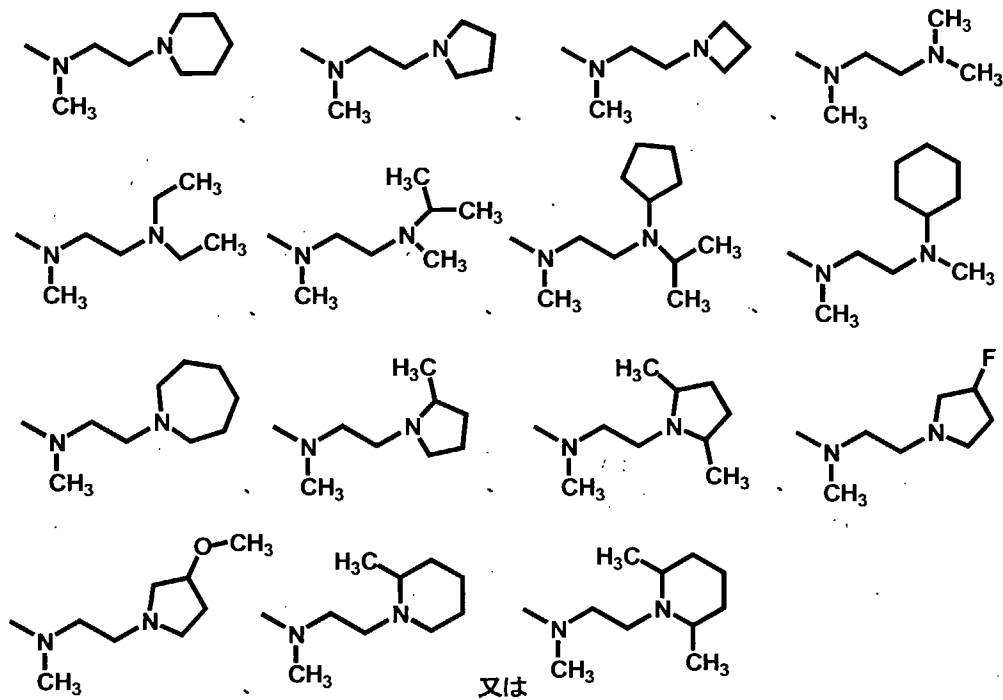
ここで、4乃至8員の含窒素脂肪族複素環式基としては、具体的には、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、モルホリノ基等が挙げられる。

式(II-1)で表される基としては、例えば、下記式(II-1-1)



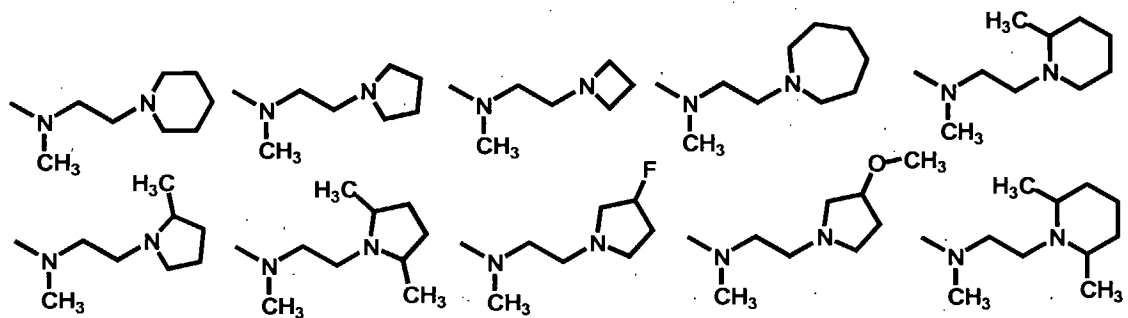
(II-1-1)

で表される基等が挙げられ、これらのうち、式(II-1-2)



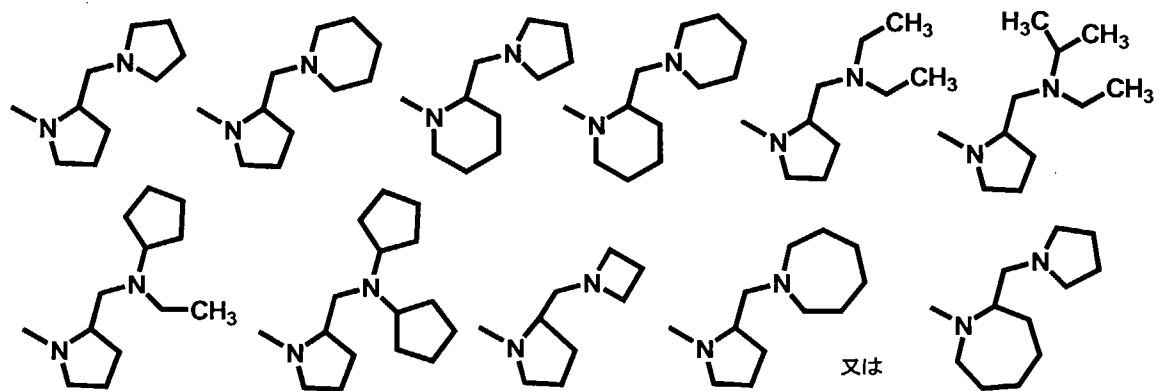
(II-1-2)

で表される基が好ましく、特に



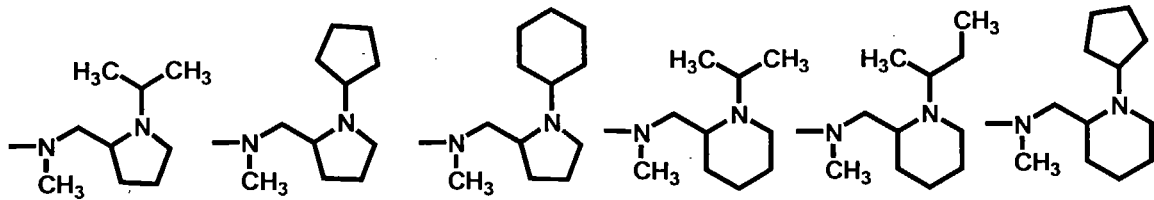
等が推奨される。

5 式 (II-2) で表される基としては、例えば、式 (II-2-1)



(II-2-1)

で表される基等が挙げられる。



(II-5-1)

で表される基等が挙げられる。

- 前記式 (I I) で表される基のうち、(I I-1)、(I I-2) (I I-3) 又は (I I-4) で表される基が好ましく、(I I-1) で表される基がより好ましい。

- 式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩としては、具体的には、例えばトランス-5'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド、
- 10 トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド、
- トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾ
- 15 フラン]-4-カルボキサミド、
- トランス-5'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド、
- トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-5'-アザイソベンゾ
- 20 フラン]-4-カルボキサミド、
- トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-5'-アザイソベンゾ
- 25 フラン]-4-カルボキサミド、
- トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-6'-アザイソベンゾ
- フラン]-4-カルボキサミド、
- トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-7'-アザイソベンゾ

- フラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-5'-フルオロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -6'-アザイソベンゾフラン-4-カルボキサミド、
- 5 トランス-5'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-5'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 10 トランス-5'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-5'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 15 トランス-5'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-5'-プロポキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 20 トランス-5'- (モルホリン-4-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-5'- (ジメチルアミノ) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 25 H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-5'- (ピペリジン-1-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-5'- (ピペリジン-1-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 30 トランス-5'-フェノキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4-

- 1-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
 トランス-5'- (ピリジン-3-イルオキシ) - 3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
- 5 トランス-5'-フェニル-3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
 トランス-5'-フェニル-3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
- 10 トランス-5'- (4-フルオロフェニル) - 3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
 トランス-5'- (ピリミジン-5-イル) - 3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
- 15 トランス-5'- (6-メトキシピリジン-3-イル) - 3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
 トランス-5'- [4- (メチルスルホニル) フェニル] - 3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
- 20 トランス-5'- (6-メトキシピリジン-3-イル) - 3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
 トランス-5'- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
- 25 トランス-5'- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、
- 30 トランス-5'- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) - 4'-アザイソベンゾフラン] - 4-カルボキサミド、

トランス-5'-エチル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 5 H-スピロ [シクロヘキサン-1, 5'-フロ [3, 4-b] ピリジン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 10 トランス-4'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 15 トランス-4'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 20 トランス-4'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 25 トランス-4'-イソプロポキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-イソプロポキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 30 トランス-4'-シクロプロピルメトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-メチル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

5 トランス-4'-エチル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-フェニル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

10 トランス-4'- (4-フルオロフェニル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-フェノキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

20 トランス-4'- (4-フルオロフェノキシ) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'- (ピロリジン-1-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

25 トランス-4'- (ピペリジン-1-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'- (ピロリジン-1-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

30 トランス-4'- (モルホリン-4-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-

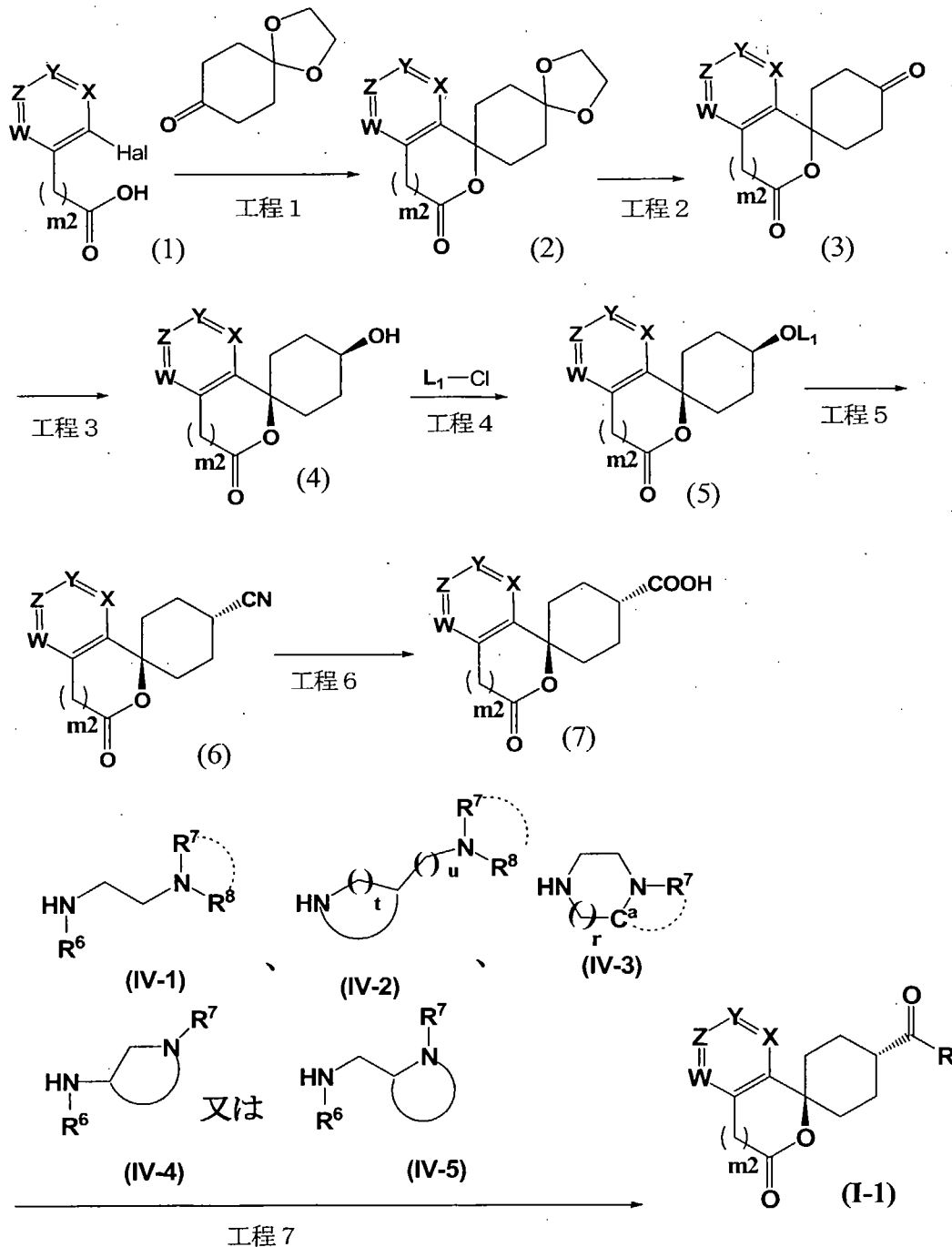
- (3[′]H) - 5[′] - アザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、
 トランス - 5[′] - (ピリジン - 3 - イル) - 3[′] - オキソ - N - メチル - N -
 (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1[′] -
 (3[′]H) - 4[′] - アザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、
- 5 トランス - 5[′] - (ピリジン - 3 - イル) - 3[′] - オキソ - N - メチル - N -
 (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1[′] -
 (3[′]H) - 4[′] - アザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、
 トランス - 5[′] - ピラジニル - 3[′] - オキソ - N - メチル - N - (2 - ピペリジ
 ン - 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1[′] - (3[′]H) - 4
 10 [′] - アザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、
 トランス - 5[′] - ベンジルオキシ - 3[′] - オキソ - N - メチル - N - (2 - ピペ
 リジン - 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1[′] - (3[′]H) -
 4[′] - アザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、
 トランス - 5[′] - ヒドロキシ - 3[′] - オキソ - N - メチル - N - (2 - ピペリジ
 15 ン - 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1[′] - (3[′]H) - 4
[′] - アザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、又は
 トランス - 6[′] - ブロモ - 5[′] - メトキシ - 3[′] - オキソ - N - メチル - N -
 (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1[′] -
 (3[′]H) - 4[′] - アザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド等が挙げられ、
 20 好ましくは、トランス - 5[′] - メトキシ - 3[′] - オキソ - N - メチル - N -
 (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1[′] -
 (3[′]H) - 4[′] - アザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、
 トランス - 5[′] - メトキシ - 3[′] - オキソ - N - メチル - N - (2 - ピロリジ
 ン - 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1[′] - (3[′]H) - 4
 25 [′] - アザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、
 トランス - 4[′] - メトキシ - 3[′] - オキソ - N - メチル - N - (2 - ピペリジ
 ン - 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1[′] - (3[′]H) - 5
[′] - アザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、
 トランス - 4[′] - メチル - 3[′] - オキソ - N - メチル - N - (2 - ピペリジン -
 30 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1[′] - (3[′]H) - 5[′] - ア
 ザイソベンゾフラン] - 4 - カルボキサミド、
 トランス - 4[′] - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3[′] - オキ
 ソ - N - メチル - N - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - スピロ [シクロヘ

キサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-5'-ピラジニル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド等が推奨される。

式 (I) で表される化合物の製造方法

本発明に係る化合物 (I-1) で表わされる化合物又はその薬学的に許容される塩は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、Ha1は、ハロゲン原子を示し、L₁は、メタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基又はパラトルエンスルホニル基等を意味し、他の記号は前記に同じ]

(工程1)

5 本工程は、塩基の存在下、化合物(1)と1,4-シクロヘキサジオン-モノエチレン-ケタールとを反応させて、化合物(2)を製造する方法である。

本反応において用いられる化合物(1)は、文献記載の方法(例えば、WO03/014083号公報等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。化合物(1)としては、具体的には、例
10 えば、3-ブロモ-4-ピリジンカルボン酸、3-ブロモ-2-ピリジンカルボン酸、2-フルオロ-3-クロロ-4-ピリジンカルボン酸等が挙げられる。

1,4-シクロヘキサジオン-モノエチレン-ケタールの量は、化合物(1)1当量に対して、通常1乃至5当量、好ましくは、1乃至2当量である。

用いられる塩基としては、例えば、ブチルリチウム、リチウム 2,2,6,
15 6-テトラメチルピペリジド等が挙げられる。

塩基の量は、化合物(1)1当量に対して、通常2乃至10当量、好ましくは、2乃至4当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン(以下、「THF」と略す)、ジエチルエーテル、tert-
20 ブチルメチルエーテル等が挙げられ、これらのうち、THFが好ましい。

反応温度は、通常-100℃乃至100℃、好ましくは、-78℃乃至50である。

反応時間は、通常1時間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至24時間である。

25 このようにして得られる化合物(2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程2)

本工程は、化合物(2)の有するケタール基を除去して、化合物(3)を製造
30 する方法である。該ケタール基の除去は、文献記載の方法(例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)に記載の

方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

該アセタール基の除去は、具体的には、塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いることができる。

- 5 用いられる酸の使用量は、通常、化合物(2) 1当量に対して、通常0.1乃至100当量、好ましくは、0.5乃至50当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、水及び、水を含むメタノール、エタノール、アセトン、THF、1,4-ジオキサン、酢酸等が挙げられ、これらのうち、メタノール、エタノール、アセトン、

- 10 THF、1,4-ジオキサンが好ましい。

反応温度は、通常0℃乃至200℃であり、好ましくは、20℃乃至150℃である。

反応時間は、通常1時間乃至48時間であり、好ましくは、1時間乃至10時間である。

- 15 このようにして得られる化合物(3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程3)

- 20 本工程は、化合物(3)の有するカルボニル基を還元反応に付すことにより、化合物(4)を製造する方法である。

還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリ(tert-ブトキシ)アルミニウムリチウム等が挙げられる。

- 25 還元剤の量は、化合物(3) 1当量に対して、通常1乃至20当量、好ましくは、1乃至3当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、THF、THF-水の混合溶媒、1,4-ジオキサン、1,4-ジオキサン水の混合溶媒、メタノール、エタノール、ジエチルエーテル、塩化メチレン等が挙げられ、これらのうち、THF、THF-水の混合溶媒が好ましい。

- 30 反応温度は、通常、-100℃乃至100℃であり、-100℃乃至50℃が好ましい。

反応時間は、通常、5分乃至24時間であり、5分乃至4時間が好ましい。

このようにして得られる化合物(4)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、

減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 4)

本工程は、塩基の存在下、化合物 (4) と化合物 L_1-C1 とを反応させて、
5 化合物 (5) を製造する方法である。

塩基としては、具体的には、例えば、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、これらのうち、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が好ましい。

塩基の量は、化合物 (4) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは、
10 1 乃至 3 当量である。

化合物 L_1-C1 としては、例えば、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、パラトルエンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニウムクロライド等が挙げられる。これらのうち、メタンスルホニルクロリド、パラトルエンスルホニルクロリド等が好ましい。

15 L_1-C1 の量としては、化合物 (4) 1 当量に対して、通常、1 乃至 10 当量、好ましくは、1 乃至 3 当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、THF、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル等が挙げられ、これらのうち、THF、塩化メチレン、クロロホルムが好ましい。

20 反応温度は、通常、0℃乃至 100℃であり、好ましくは、0℃乃至 50℃である。

反応時間は、通常、5分乃至 12時間であり、好ましくは、5分乃至 4時間である。

このようにして得られる化合物 (5) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、
25 減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 5)

本工程は、化合物 (5) とシアノ化合物とを反応させて、化合物 (6) を製造する方法である。

30 シアノ化合物としては、具体的には、例えば、テトラエチルアンモニウムシアニド、テトラブチルアンモニウムシアニド、ナトリウムシアニド、カリウムシアニド等が挙げられ、これらのうち、テトラエチルアンモニウムシアニド、テトラブチルアンモニウムシアニドが好ましい。

当該シアノ化合物の量は、化合物（５）１当量に対して、通常１乃至２０当量、好ましくは、１乃至５当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、
N, N-ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)、THF、ジメチルス
5 ルホキサイド、アセトニトリル等が挙げられ、これらのうち、DMFが好ましい。

反応温度は、通常、０℃乃至１５０℃であり、好ましくは、５０℃乃至１００℃である。

反応時間は、通常、１時間乃至４８時間であり、好ましくは、１時間乃至２４時間である。

10 このようにして得られる化合物（６）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程６)

15 本工程は、酸の存在下、化合物（６）を加水分解することによって、化合物（７）を製造する方法である。

用いられる酸としては、例えば、硫酸、塩酸等が挙げられる。

酸の量は、化合物（６）１当量に対して、１乃至１００当量、好ましくは、１乃至５０当量である。

20 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、１，４-ジオキサン、水等が挙げられる。

反応温度は、通常、２０℃乃至２００℃であり、好ましくは、５０℃乃至１５０℃である。

反応時間は、通常、１時間乃至７２時間であり、好ましくは、１時間乃至２４時間である。

25 このようにして得られる化合物（７）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

また、化合物（７）は、文献記載の方法（例えば、WO 03/014083号公報等）によっても製造することができる。

30 (工程７)

本工程は、化合物（７）と化合物（IV-1）、（IV-2）、（IV-3）、（IV-4）又は（IV-5）とを反応させることにより本発明に係る化合物（I-1）を製造する方法である。

本反応は文献記載の方法（例えば、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス (Comprehensive Organic Synthesis)、第6巻、Pergamon Press社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、或いは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば塩化チオニル、塩化オキサリル、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-メチル-2-ブロモピリジニウムアイオダイド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルフォスフォルルクロリド、ジフェニルフォスフォルルアジド、N, N'-ジスクシニミジルカルボネート、N, N'-ジスクシニミジルオキサレート、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（以下「HATU」という）又はベンゾトリアゾ-1-イル-オキシートリス（ジメチルアミノ）フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が挙げられ、中でも例えば塩化チオニル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロライド、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、HATU又はベンゾトリアゾ-1-イル-オキシートリス（ジメチルアミノ）フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト等が好適である。またアミド形成反応においては、上記アミド形成試薬と共に塩基、縮合補助剤を用いてもよい。

用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (DBU)、1, 5-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン (DBN) 等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でも第3級脂肪族アミン等が好ましく、特にトリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミン等が好適である。

用いられる縮合補助剤としては、例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水

和物、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド又は3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアゾール等が挙げられ、中でもN-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が好適である。

- 5 用いられる化合物(IV-1)、(IV-2)、(IV-3)、(IV-4)又は(IV-5)の量は、カルボン酸誘導体(7)又はその反応性誘導体1当量に対して、通常0.1乃至10当量、好ましくは0.5乃至3当量である。

化合物(IV-1)としては、前記(II-1)に対応するアミノ化合物を意味し、具体的には、例えば、前記(II-1-1)に対応するアミノ化合物が挙げられる。

化合物(IV-2)としては、前記(II-2)に対応するアミノ化合物を意味し、具体的には、例えば、前記(II-2-1)に対応するアミノ化合物が挙げられる。

15 化合物(IV-3)としては、前記(II-3)に対応するアミノ化合物を意味し、具体的には、例えば、前記(II-3-1)に対応するアミノ化合物が挙げられる。

化合物(IV-4)としては、前記(II-4)に対応するアミノ化合物を意味し、具体的には、例えば、前記(II-4-1)に対応するアミノ化合物が挙げられる。

20 化合物(IV-5)としては、前記(II-5)に対応するアミノ化合物を意味し、具体的には、例えば、前記(II-5-1)に対応するアミノ化合物が挙げられる。

25 アミド形成試薬の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類、その他の反応条件により異なるが、通常カルボン酸化合物(7)又はその反応性誘導体1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

縮合補助剤の量は、用いられる化合物及び溶媒の種類その他の反応条件により異なるが、カルボン酸化合物(7)又はその反応性誘導体1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至3当量である。

塩基の量は、通常1乃至10当量、好ましくは1乃至5当量である。

30 反応溶媒としては、例えば不活性溶媒が挙げられ、反応に支障のない限り、特に限定されないが、具体的には、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF、酢酸エチルエステル、酢酸メチルエステル、アセトニトリル、ベンゼン、キシレン、トルエン、1,4-ジオキサン、THF、ジメト

キシエタン又はそれらの混合溶媒が挙げられるが、好適な反応温度確保の点から、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、アセトニトリル又はDMF等が好ましい。

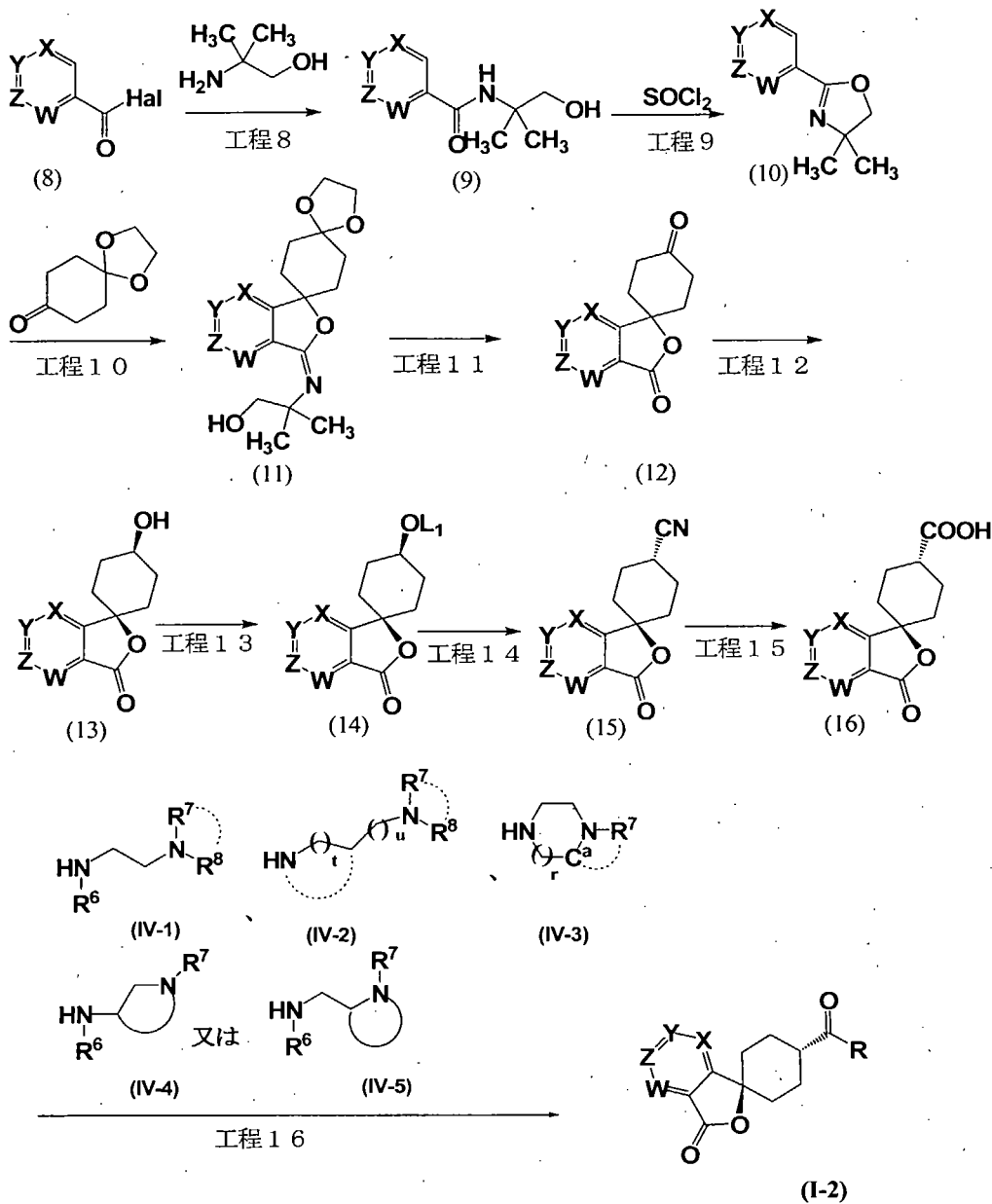
5 反応温度は、通常 -78°C 乃至溶媒の沸点温度、好ましくは 0 乃至 30°C である。

反応時間は、通常 0.5 乃至 96 時間、好ましくは 3 乃至 24 時間である。

本工程において用いられる塩基、アミド形成試薬、縮合補助剤は、1種又はそれ以上組み合わせて、使用することができる。

10 このようにして得られる化合物本発明に係る化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物(I-2)は、以下の方法によって製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 8)

本工程は、塩基の存在下、化合物 (8) と 1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシ-エチルアミンとを反応させて、化合物 (9) を製造する方法である。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられ、これらのうち、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が好ましい。

10 塩基の量は、化合物 (8) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

反応温度は、通常 -78°C 乃至 100°C であり、好ましくは、 0°C 乃至 50°C

である。

反応時間は、通常10分乃至48時間であり、好ましくは、30分乃至24時間である。

5 反応溶媒は、反応に支障をきたさないものであればいかなるものでもよいが、具体的には、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、THF、酢酸エチル、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、トルエン、ジメトキシエタン等が挙げられ、クロロホルム、塩化メチレン、THF等が好ましい。

10 このようにして得られる化合物(9)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程9)

本工程は、化合物(9)と塩化チオニルとを反応させて、化合物(10)を製造する方法である。

15 また、塩化チオニルの代わりに、スルフリルクロライド、オキシ塩化リン等を用いてもよい。

用いられる塩化チオニルの量は、化合物(9)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至3当量である。

反応温度は、通常0℃乃至100℃であり、好ましくは、0℃乃至50℃である。

20 反応時間は、通常10分乃至48時間であり、好ましくは、10分乃至24時間である。

反応溶媒としては、反応に支障をきたさないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、ベンゼン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等が挙げられる。

25 このようにして得られる化合物(10)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程10)

30 本工程は、塩基の存在下、化合物(10)と1,4-シクロヘキサジエンモノエチレン-ケタールとを反応させて、化合物(11)を製造する方法である。

塩基としては、例えば、ブチルリチウム、リチウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジド等が挙げられ、ブチルリチウム等が好ましい。

塩基の量は、化合物(10)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましく

は、1乃至3当量である。

1, 4-シクロヘキサンジオン-モノエチレン-ケタールの量は、化合物(10) 1当量に対して、通常1乃至10当量であり、好ましくは、1乃至3当量である。

- 5 反応温度は、通常-78℃乃至100℃であり、好ましくは、-78℃乃至50℃である。

反応時間は、通常10分乃至24時間であり、好ましくは、10分乃至12時間である。

- 10 反応溶媒は、反応に支障をきたさないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、THF、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル等が挙げられ、これらのうち、THFが好ましい。

このようにして得られる化合物(11)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 15 (工程11)

本工程は、化合物(11)と酸とを反応させることにより、化合物(12)を製造する方法である。

酸としては、硫酸、塩酸、パラトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

- 20 酸の量は、化合物(11) 1当量に対して、通常0.1乃至1000当量、好ましくは、0.1乃至10当量である。

反応温度は、通常0℃乃至200℃であり、好ましくは、20℃乃至100℃である。

- 25 反応時間は、通常1時間乃至72時間であり、好ましくは、1時間乃至48時間である。

反応溶媒としては、反応に支障をきたさないものであれば、いかなるものでもよいが、例えば、水、アセトン、THF、1,4-ジオキサン等が挙げられ、これらのうち、アセトン、THF等が好ましい。

- 30 このようにして得られる化合物(12)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程12)

本工程は、化合物(12)を還元反応に付すことにより、化合物(13)を製

造する方法である。

本工程における反応は、工程 3 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 5 このようにして得られる化合物 (1 3) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程 1 3)

本工程は、塩基の存在下、化合物 (1 3) と化合物 L₁-C 1 とを反応させて、化合物 (1 4) を製造する方法である。

- 10 本工程における反応は、工程 4 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (1 4) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

- 15 (工程 1 4)

本工程は、化合物 (1 4) とシアノ化合物とを反応させて、化合物 (1 5) を製造する方法である。

本工程における反応は、工程 5 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 20 このようにして得られる化合物 (1 5) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程 1 5)

- 25 本工程は、化合物 (1 5) を加水分解することにより化合物 (1 6) を製造する方法である。

本工程における反応は、工程 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

- 30 このようにして得られる化合物 (1 6) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく次工程に付すことができる。

(工程 1 6)

本工程は、化合物 (1 6) と化合物 (IV-1)、(IV-2)、(IV-3)、(IV-4) 又は (IV-5) とを反応させることにより、本発明に係る化

化合物 (I-2) を製造する方法である。

本工程における反応は、工程7と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

5 化合物 (IV-1) としては、例えば、N-メチル-N-(ピペリジノエチル)アミン、N-メチル-N-(ピロリジノエチル)アミン、1-(2-アミノエチル)ピペリジン、1-(2-アミノエチル)ピロリジン、N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン、N-シクロヘキシル-N, N'-ジメチルエチレンジアミン又はN-エチル-N-(ピペリジノエチル)アミン等が挙げられる。

10 化合物 (IV-2) としては、例えば、(S)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピロリジン、(S)-1-(2-ピロリジニルメチル)ピペリジン、(S)-1-(2-ピペリジニルメチル)ピペリジン又は(S)-1-(2-ピペリジニルメチル)ピロリジン等が挙げられる。

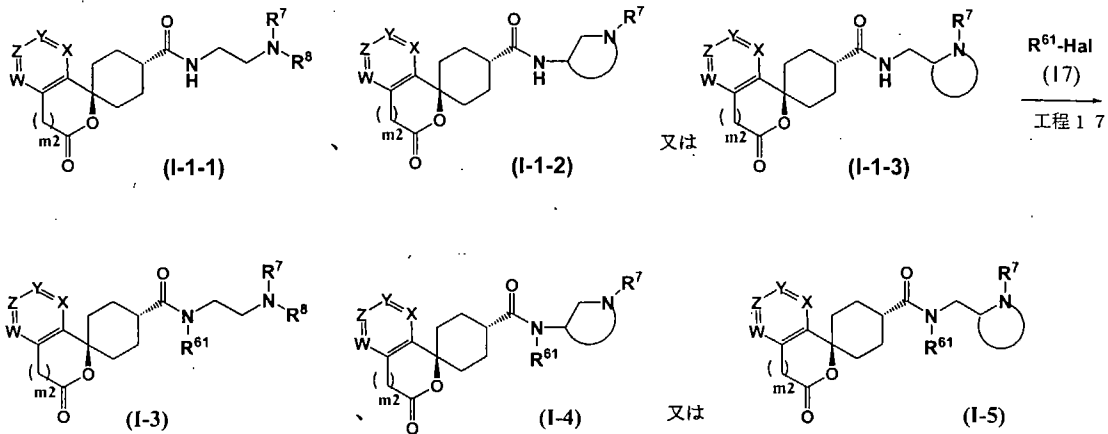
15 化合物 (IV-3) としては、例えば、1-メチルピペラジン、1-イソブチルピペラジン、1-シクロペンチルピペラジン (R)-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン又は1-エチル-(3S)-メチルピペラジン等が挙げられる。

化合物 (IV-4) としては、例えば、N-(1-シクロペンチル-3-ピロリジニル)-N-メチルアミン又はN-(1-イソブチル-3-ピロリジニル)-N-メチルアミン等が挙げられる。

20 化合物 (IV-5) としては、例えば、1-(1-イソプロピルピロリジン-2-イル)-N-メチル-メタンアミン等が挙げられる。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-2) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

25 また、本発明に係る化合物 (I-3)、(I-4) 又は (I-5) は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、 R^{61} は、低級アルキル基を示し、Halはハロゲン原子を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程 17)

- 5 本工程は、塩基の存在下、式 (I-1) に包含される化合物である式 (I-1-1)、(I-1-2) 又は (I-1-3) で表される化合物と化合物 (17) とを反応させることにより、本発明に係る化合物 (I-3)、(I-4) 又は (I-5) を製造する方法である。

- 10 塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、カリウムヒドライド、カルシウムヒドライド、ブチルリチウム等が挙げられる。これらのうち、水素化ナトリウムが好ましい。

塩基の量は、化合物 (I-1-1)、(I-1-2) 又は (I-1-3) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは、1 乃至 3 当量である。

- 15 化合物 (17) としては、具体的には、例えば、ヨウ化エチル、ヨウ化メチル、メチルトリフルオロメチルスルホネート、メチルメチルスルホネート、メチルパラトルエンスルホネート、臭化メチル、臭化エチル等が挙げられる。

化合物 (17) の量は、化合物 (I-1-1)、(I-1-2) 又は (I-1-3) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは、1 乃至 3 当量である。

- 20 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、DMF、THF等が挙げられる。

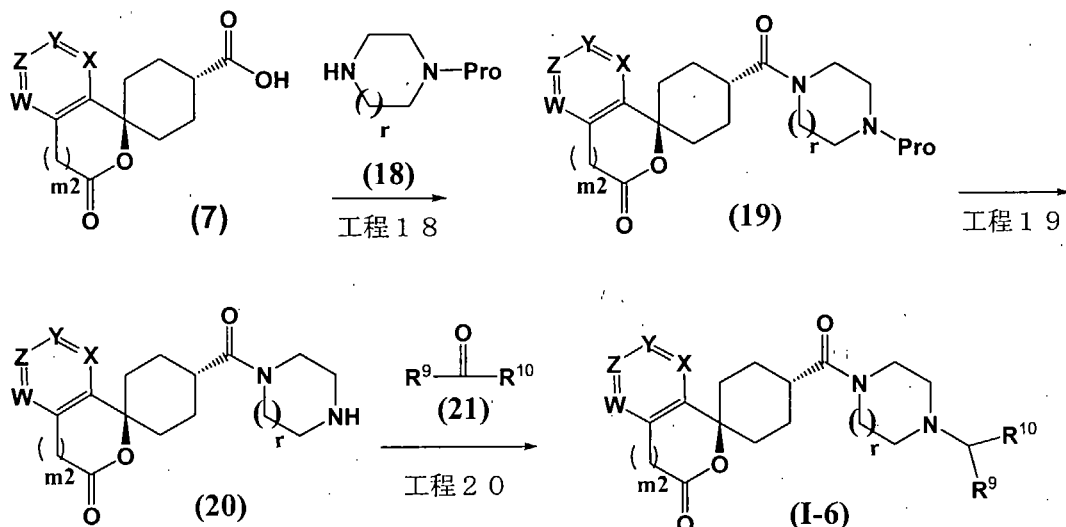
反応温度は、通常 $-78^{\circ}C$ 乃至 $100^{\circ}C$ であり、好ましくは、 $0^{\circ}C$ 乃至 $50^{\circ}C$ である。

反応時間は、通常 10 分間乃至 48 時間であり、好ましくは、10 分間乃至 24 時間である。

- 25 このようにして得られる化合物 (I-3)、(I-4) 又は (I-5) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマ

トグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物 (I-6) は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



- 5 [式中、Proは、アミノ基の保護基を示し、R⁹は、水素原子、低級アルキル基を示し、R¹⁰は、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を示すか、或いは、R⁹とR¹⁰とが一緒になって形成する3乃至9員のシクロアルキル基を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程18)

- 10 本工程は、化合物(7)と化合物(18)とを反応させて、化合物(19)を製造する方法である。

本反応は工程7と同様の方法、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせるで行うことができる。

- 15 化合物(18)としては、例えば、1-Boc-ピペラジン、1-Boc-ホモピペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-ピペラジン、1-アセチルピペラジン、1-ベンゾイルピペラジン、1-ベンジルピペラジン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物(19)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

- 20 (工程19)

本工程は、化合物(19)の有するアミノ保護基を除去して、化合物(20)を製造する方法である。

該アミノ保護基の除去は、前記文献記載の方法(プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組

み合わせるにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(20)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

5 (工程20)

本工程は、化合物(20)と化合物(21)とを反応させて、本発明に係る化合物(I-6)を製造する方法である。

本工程における反応は、いわゆる還元的アルキル化反応であり、塩基及び還元剤の存在下、化合物(20)と化合物(21)とを反応させること本発明に係る化合物(I-6)を製造することができる。

化合物(21)としては、例えば、シクロブタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン、アセトン、3-ペンタノン、2-ブタノン、3-メチル-2-ブタノン、3-ヘキサノン、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、イソブチルアルデヒド等が挙げられる。

15 化合物(21)の量は、化合物(20)1当量に対して、通常1乃至10当量、好ましくは、1乃至3当量である。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、等が挙げられる。

20 塩基の量は、化合物(20)1当量に対して、通常0乃至5当量、好ましくは、0乃至2当量である。

還元剤としては、例えば、 $ZnCl_2-NaBH_3CN$ 、酢酸- $NaBH_3CN$ 、酢酸- $NaBH(OAc)_3$ 、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、これらのうち、 $ZnCl_2-NaBH_3CN$ 、酢酸- $NaBH_3CN$ 等が好ましい。

25 還元剤の量は、化合物(20)1当量に対して、通常1乃至20当量、好ましくは、1乃至5当量である。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、クロロホルム、塩化メチレン、THF、1,4-ジオキサン等が挙げられ、これらのうち、メタノール、エタノール、塩化メチレンが好ましい。

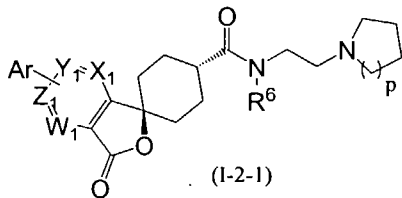
30 反応温度は、通常0℃乃至100℃であり、好ましくは、0℃乃至50℃である。

反応時間は、通常10分間乃至48時間であり、好ましくは、10分間乃至2

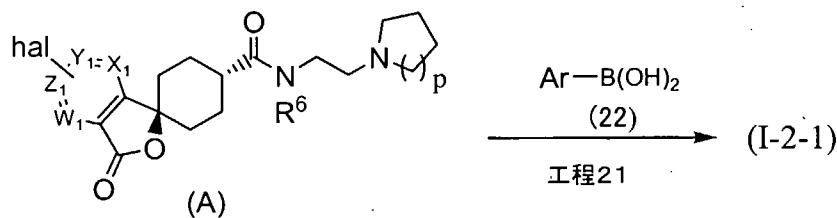
4時間である。

このようにして得られる化合物 (I-6) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

5 また、本発明に係る化合物 (I-2-1)



[式中、 X_1 、 Y_1 、 Z_1 及び W_1 は、それぞれ独立して、メチン基又は窒素原子を示し、但し、 X_1 、 Y_1 、 Z_1 及び W_1 のすべてがメチン基となることはなく、 Ar は、場合により低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基等で置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール基を示し、 p は0乃至4を示し、他の記号は前記に同じ] は、例えば、式 (A) で表される化合物を用いることにより、以下の方法によって製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

15 (工程21)

本工程は、塩基及びパラジウム触媒の存在下、化合物 (A) と化合物 (22) とを反応させることにより、本発明に係る化合物 (I-2-1) を製造する方法である。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン等が挙げられる。

当該塩基の使用量は、化合物 (A) 1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは、1乃至5当量である。

パラジウム触媒としては、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、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、酢酸パラジウム等が挙げられる。

- 5 当該パラジウム触媒の使用量は、化合物(A) 1当量に対して、通常0.01乃至10当量、好ましくは、0.05乃至5当量である。

化合物(A)としては、例えば実施例1、4、32、33で製造した化合物が例示される。

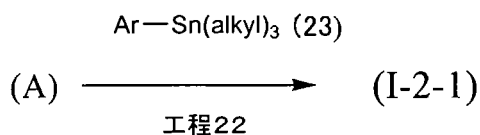
- 10 又、化合物(22)としては、例えばピリジン-3-イルボロン酸、ピリジン-4-イルボロン酸、ピリミジン-5-イルボロン酸、2-メトキシピリミジン-5-イルボロン酸、2-メトキシピリジン-5-イルボロン酸、2-メチルピリジン-5-イルボロン酸、フェニルボロン酸、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸等が挙げられる。

- 15 反応溶媒は、反応に支障がなければ特に限定されないが、例えば、エチレンジリコールジメチルエーテル、DMF、トルエン、THF、1,4-ジオキサン、ベンゼン、アセトン、メタノール等が挙げられる。

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

- 20 反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは0.5時間乃至12時間である。

また、化合物(I-2-1)は、以下の方法によっても製造することが出来る。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程22)

- 25 本工程は、塩化リチウム、パラジウム触媒の存在下、化合物(A)と化合物(23)とを反応させることにより、化合物(I-2-1)を製造する方法である。

塩化リチウムの使用量は、化合物(A) 1当量に対して、通常0.01乃至10当量、好ましくは、0.05乃至5当量である。

- 30 パラジウム触媒としては、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジ

ウム、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム、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、酢酸パラジウム等が挙げられる。当該パラジウム触媒の量は、化合物（A）1当量に対して、通常0.01乃至10当量、好ましくは、0.05乃至5当量である。

- 5 化合物（23）としては、例えば、2-（トリ-*n*-ブチルスズ）ピラジン、2-（トリ-*n*-ブチルスズ）ピリジン等が挙げられる。

化合物（23）の量は、化合物（A）1当量に対して、通常0.1乃至50当量、好ましくは、1乃至10当量である。

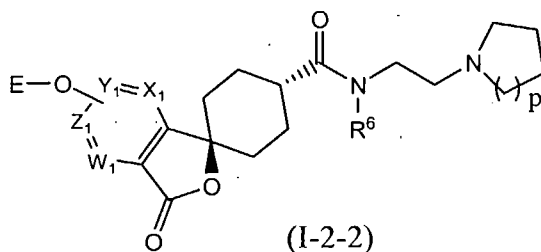
- 10 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、DMF、トルエン、THF、1，4-ジオキサン、ベンゼン、アセトン等が挙げられる。

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

- 15 反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは、0.5時間乃至12時間である。

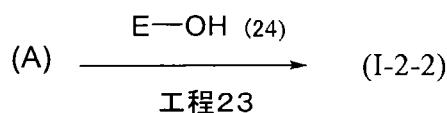
かくして得られる化合物（I-2-1）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る式（I-2-2）



20

[式中、Eは、炭素数1乃至6の低級アルキル基又はArを示し、他の記号は前記に同じ]は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



（工程23）

- 25 本工程は、塩基の存在下、化合物（A）と化合物（24）とを反応させることにより、化合物（I-2-2）を製造する方法である。

用いられる塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。

当該塩基の使用量は、化合物 (A) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 20 当量、好ましくは 1 乃至 5 当量である。

- 5 化合物 (24) としては、例えば、E が低級アルキル基の場合、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール及びベンジルアルコール等が挙げられ、E が、Ar の場合、フェノール、2-ヒドロキシピリジン、3-ヒドロキシピリジン等が挙げられる。

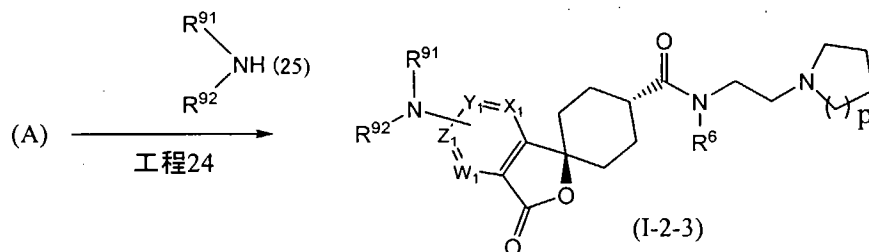
- 10 化合物 (24) の使用量は、化合物 (A) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 50 当量、好ましくは、1 乃至 10 当量である。反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、DMF、アセトン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、N-メチル-2-ピロリドン、THF 等が挙げられる。

- 15 反応温度は、通常 0 度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至 150 度である。

反応時間は、通常 0.1 時間乃至 72 時間、好ましくは、0.5 時間乃至 12 時間である。

- 20 かくして得られる化合物 (I-2-2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物 (I-2-3) は例えば以下の方法によって製造することができる。



- 25 [式中、 R^{91} 及び R^{92} は、同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を表すか、 R^{91} 、 R^{92} 及びそれらが結合する窒素原子が一緒になって、置換基を有していてもよい4乃至8員の含窒素脂肪族環を形成し、他の記号は前記に同じ]

(工程24)

本工程は、塩基の存在下又は非存在下、化合物(A)と化合物(25)とを反応させることにより、化合物(1-2-3)を製造する方法である。

塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

5 塩基を使用する場合の使用量は、化合物(A)1当量に対して、通常0.1乃至20当量、好ましくは1乃至5当量である。

化合物(25)の使用量としては、化合物(A)1当量に対して、通常0.1乃至50当量、好ましくは、1乃至10当量である。

10 反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、DMF、N-メチル-2-ピロリドン、トルエン、ベンゼン、1,4-ジオキサン、THF等が挙げられる。

反応温度は、通常0度乃至反応溶媒の還流温度、好ましくは室温乃至150度である。

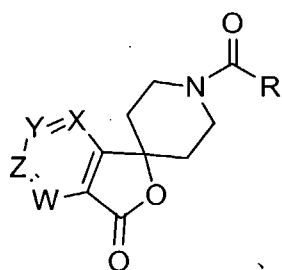
15 反応時間は、通常0.1時間乃至72時間、好ましくは、0.5時間乃至12時間である。

化合物(25)としては、ジメチルアミン、モルホリン等が例示される。

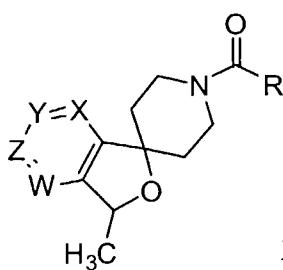
かくして得られる化合物(1-2-3)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

20 尚、工程21、工程22及び工程23は、好ましくは X_1 、 Y_1 、 Z_1 及び W_1 において、窒素原子とHa1が結合する炭素原子とが隣接した位置にある場合が推奨される。

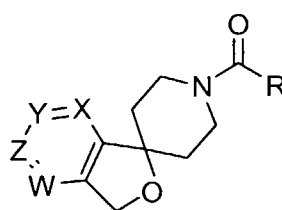
また、本発明に係る化合物(I-7)、(I-8)又は(I-9)



(I-7)



(I-8)

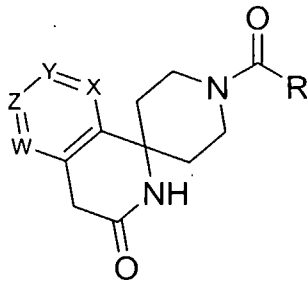


(I-9)

25 [式中、各記号は前記に同じ] は、文献記載の方法(例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、1976年、第41巻、第15号、2628-2633頁、等

)に記載の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

また、本発明に係る化合物 (I-10)



(I-10)

5 [式中、各記号は前記に同じ] は、文献記載の方法 (例えば、WO 95/28389号公報等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

式 (I) 或いは (I) に包含される式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6)、(I-7)、(I-8)、(I-9) 又は (I-10) が
10 式中の X、Y、Z 又は W 中に、保護基を有している場合には、該保護基を除去することにより、目的化合物へと変換することができる。該保護基の除去方法は、前記文献記載の方法 (プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス) に記載の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

15 これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また、逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って、行うことができる。

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩として存在することができ、かかる塩は、前記式 (I) 及び式 (I) に包含される式 (I-1)、(I-1-1)、
20 (I-1-2)、(I-1-3)、(I-2)、(I-2-1)、(I-2-2)、(I-2-3)、(I-3)、(I-4)、(I-5)、(I-6)、(I-7)、(I-8)、(I-9) 又は (I-10) で表される化合物を用いて、常法に従って製造することができる。これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また、逆に塩又はエステル
25 から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

当該酸付加塩としては、例えば、ハロゲン化水素酸塩 (塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等)、無機酸塩 (硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸

塩、燐酸塩、炭酸塩等)、低級アルキルスルホン酸塩(メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等)、アリールスルホン酸塩(ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等)、有機酸塩(フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等)又は

5 アミノ酸塩(グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等)が挙げられる。

また、塩基付加塩としては、例えば、アルカリ金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩又は有機塩基(グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等)付加塩が挙げられる。更に本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意

10 の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

式(I)で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、経口的に、又は非経口的に投与することができる。

本発明の化合物を臨床的に用いる際には、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて製剤化してもよい。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、

15 乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、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、無水リン酸カルシウム、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

20 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、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、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。

本発明の化合物と上記添加剤との混合物は、固形製剤(錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、坐剤等)又は液体製剤(シロップ剤、エリキシル剤、注射剤等)として用いることができる。これらの製剤は、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、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させるものであってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて

30 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。これらの製剤は、本発明の化合物を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。

本発明の化合物の製剤化は、例えば、下記の製剤例に従って行うことができる。

(製剤例 1)

後述の実施例 1 の化合物 10 部、重質酸化マグネシウム 15 部及び乳糖 75 部を均一に混合して、 $350\ \mu\text{m}$ 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

5 (製剤例 2)

後述の実施例 1 の化合物 45 部、澱粉 15 部、乳糖 16 部、結晶性セルロース 21 部、ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 30 部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1410 乃至 $177\ \mu\text{m}$ の大きさの顆粒剤とする。

10 (製剤例 3)

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 96 部に対して、ステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 $10\ \text{mm}$ の錠剤を作製する。

(製剤例 4)

15 製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 90 部に対して、結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 $8\ \text{mm}$ の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

これらの製剤はまた、以下に説明するように治療上有効な他の薬物を含んでもよい。

20 本発明の化合物は、代謝障害又は摂食障害の処置（予防又は治療）に有用な他の薬物と組み合わせて使用することができる。そのような組合せにおける個々の成分は、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。本発明化合物と代謝障害又は摂食障害の処置に有用な他の薬物との組合せには、原則として代謝障害又は摂食障害の処置に有用でないか
25 なる薬物との組合せも含まれる。

本発明の化合物はまた、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝系疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬物（以下、「併用薬物」という）と組み合わせて使用することができる。このような薬物は、前記疾病の予防又は治療において、本発明の化合物と同時に、別々に又は順次に
30 投与することができる。本発明の化合物を 1 又は 2 以上の併用薬物と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用薬物とを、投与対象に対して、同時に投与しても、別々に又は順次に投与してもよい。その

際、組成物と併用薬物は別々に包装されていてもよい。それらは時間差をおいて投与してもよい。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組合せ等により適宜選択することができる。併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられてい

5 形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられてい

ればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物、併用薬物の順に行う投与、又はその逆の順に行う投与）等が挙げられる。本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

10 同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物、併用薬物の順に行う投与、又はその逆の順に行う投与）等が挙げられる。本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

15 の配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

本発明で用いられる併用薬物としては、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬、抗肥満薬等が挙げられる。これらの併用薬物は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

上記糖尿病治療薬としては、例えば、

- 20 1) グリダゾン類 (glitazones) (例えば、シグリダゾン (ciglitazone)、ダルグリダゾン (darglitazone)、エングリダゾン (englitazone)、イサグリダゾン (isaglitazone) (MCC-555)、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリダゾン (rosiglitazone)、トログリタゾン (troglitazone)、BRL49653、CLX-0921、5-BTZD等)、GW-0207、LG-100641、LY-300512等のPPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) γ アゴニスト、
- 25 2) メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、
- 30 フェンホルミン (phenformin) 等のビグアナイド、
- 3) プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害剤、
- 4) アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ジアビネス (diabinese)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipi

- zide)、グリブリド (glyburide)、グリメピリド (glimepiride)、グリクラジド (gliclazide)、グリペンジド (glipentide)、グリキドン (gliquidone)、グリソラミド (glisolamide)、トラザミド、トルブタミド等のスルホニル尿素剤、
- 5) レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide) 等のメグリチニド (meglitinides)、
- 6) アカルボース (acarbose)、アジポシン (adiposine)、カミグリボース (camiglibose)、エミグリテート (emigliotate)、ミグリトール (miglitol)、ボグリボース (voglibose)、
- 10) プラジミシン-Q (pradimicin-Q)、サルボスタチン (salbostatin)、CKD-711、MDL-25, 673、MDL-73, 945、MOR14等の α -グルコシドヒドロラーゼ阻害剤、
- 7) テンダミスタット (tendamistat)、トレスタチン (trestatin)、A13688等の α -アミラーゼ阻害剤、
- 15) 8) リノグリリド (linoglriride)、A-4166等のインスリン分泌促進剤、
- 9) クロモキシル (clomoxir)、エトモキシル (etomoxir) 等の脂肪酸酸化抑制剤、
- 10) ミダグリゾール (midaglizole)、イサグリドール (isaglidole)、
- 20) デリグリドール (derigliidole)、イダゾキサン (idazoxan)、エラロキサン (earoxan)、フルパロキサン (fluparoxan) 等のA₂アンタゴニスト、
- 11) ビオタ (biota)、LP-100、ノバラピド、insulin detemir、insulin lispro、insulin glargine、
- 25) インスリン亜鉛、Lys-Pro-インスリン、GLP-1 (73-7)、GLP1 (7-36) -NH₂等のインスリン又はインスリンミメティックス、
- 12) JT-501、ファルグリタゾール (farglitazar) 等の非チアゾリジンジオン、
- 30) 13) CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90及びSB219994等のPPAR α / γ デュアルアゴニスト
- 14) その他のインスリン増感剤、及び

15) VPAC2受容体アゴニスト、が挙げられる。

上記高脂血症治療薬としては、例えば、

- 1) コlesterylアミン、コレセヴェレム (colesevelam)、コレステチポール (colestipol)、交差デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、Colestid (登録商標)、LoCholest (登録商標)、Questran (登録商標) 等の胆汁酸吸収促進剤、
- 2) アトルバスタチン (atorvastatin)、イタバスタチン (itavastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、ロバスタチン (lovastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、リバスタチン (rivastatin)、ロスバスタチン (rosuvastatin)、シンバスタチン (simvastatin)、ZD-4522等のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、
- 3) HMG-CoAシクターゼ阻害剤、
- 4) スナトールエステル、 β -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチミベ (ezetimibe) 等のコレステロール吸収阻害剤、
- 5) アバシミベ (avasimibe)、エフルシミベ (eflucimibe)、KY-505、SMP-709等のACAT (アシル-CoA・コレステロールアシルトランスフェラーゼ) 阻害剤、
- 6) JTT705、トルセトラピブ (torcetrapib)、CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795等のCETP阻害剤、
- 7) スクワレンシンターゼ阻害剤、
- 8) プロブコール等の抗酸化剤、
- 9) ベクロフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ジェンカベン (gemcabene)、ジェンフィブロジル (gemfibrozil)、GW-7647、BM-170744、LY-518674、フィブリック酸誘導体 (Atromid (登録商標)、Lopid (登録商標)、Tricor (登録商標) 等) 等のPPAR α アゴニスト、
- 10) GW-4064、SR-103912等のFXR受容体アンタゴニスト、
- 11) GW3965、T9013137、XTCO-179628等のLXR受容体アゴニスト、
- 12) ナイアシン等のリポプロテイン合成阻害剤、

- 13) レニン-アンジオテンシン系阻害剤、
 14) PPAR δ 部分アゴニスト
 15) BARA1453、SC435、PHA384640、S-435、AZD7706等の胆汁酸再吸収阻害剤、
 5 16) GW501516、GW590735等のPPAR δ アゴニスト、
 17) トリグリセリド合成阻害剤、
 18) inplitapide、LAB687、CP346086等のMTTP
 (ミクロゾーム性トリグリセリド輸送) 阻害剤、
 19) 転写修飾因子
 10 20) スクワレンエポキシダーゼ阻害剤、
 21) LDL (低密度リポタンパク質) 受容体誘導剤、
 22) 血小板凝集阻害剤、
 23) 5-LO (5-リポキシゲナーゼ) /FLAP (5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質) 阻害剤、及び
 15 24) ナイアシン受容体アゴニスト、が挙げられる。

上記高血圧治療薬としては、例えば

- 1) クロロチアリドン、クロロチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジドインダパミド (indapamide)、ヒドロクロロチアジド等のチアジド系、ブメタニド (bumetanide)、エサクリニック酸 (ethacrynic acid)、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、
 20 トリアムテレン等のナトリウム系、スピロノラクトン、エピレノン等のアルドステロンアンタゴニスト系等の利尿剤、
 2) アセプトロール (acebutolol)、アテノロール、ベタゾロール (betaxolol)、ベバントロール (bevantolol)、ビソプロロール (bisoprolol)、ボピンドロール (bopindolol)、カルテオロール (carteolol)、カルベジロール (carvedilol)、セリプロロール (celiprolol)、エスモロール (esmolol)、
 25 インデノロール (indanolol)、メタプロロール (metaprolol)、ナドロール (nadolol)、ネビボロール (nebivolol)、
 30 ペンブトロール (penbutolol)、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、タータトロール (tertanolol)、チリソロール (tilisolol)、チモロール等の β -アドレナリンブロッカー、
 3) アムロジピン (amlodipine)、アラニジピン (aranidipine)

- ine)、アゼルニジピン (azelnidipine)、バルニジピン (barnidipine)、ベニジピン (benidipine)、ベプリジル (bepridil)、シナルジピン (cinaldipine)、クレビジピン (clevudipine)、ジルチアゼム (diltiazem)、エホニジピン (efonidipine)、フェロジピン (felodipine)、ガロパミル (gallopamil)、イスラジピン (isradipine)、ラシジピン (lacidipine)、レミルジピン (lemildipine)、レルカニジピン (lercanidipine)、ニカルジピン (nicardipine)、ジフェニピン (nifedipine)、ニルヴァジピン (nilvadipine)、ニモデピン (nimodepine)、シソルジピン (nisoldipine)、ニトレジピン (nitrendipine)、マニジピン (manidipine)、プラニジピン (pranidipine)、バラパミル (verapamil) 等のカルシウムチャネルブロッカー、
- 4) ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル (cilazapril)、デラプリル (delapril)、エナラプリル、フォシノプリル (fosinopril)、イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル (moexipril)、キナプリル (quinapril)、キナプリラット (quinapril)、ラミプリル (ramipril)、ペリンドプリル (perindopril)、ペリンドロプリル (perindopri)、カニプリル (quanipril)、スピラプリル (spirapril)、テノカプリル (tenocapril)、トランドラプリル (trandolapril)、ゾフェノプリル (zofenopril) 等のアンジオテンシン変換酵素阻害剤、
- 5) オマパトリラット (omapatrilat)、カドキサトリル (cadoxatriil)、エカドトリル、フォシドトリル (fosidotril)、サンパトリラット (sapatrilat)、AVE7688、ER4030 等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤、
- 6) テゾセンタン (tezosentan)、A308165、YM62899 等のエンドセリンアンタゴニスト、
- 7) ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、ニコチニルアルコール等の血管
- 30 拡張剤、
- 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、プラトサルタン (pratosartan)、タソサルタン (tasosartan)、テルミサルタン (telmisartan)、バルサルタン、EXP-3137

、FI6828K、RNH6270等のアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、

9) ニプラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の α/β アドレナリンブロッカー、

5 10) テラゾシン、ウラピジル (urapidil)、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164、XEN010等の $\alpha 1$ ブロッカー、

11) ロフェキシジン (lofexidine)、チアメニジン (tiamenidine)、モキシニジン (moxonidine)、リレメニジン (rilmenidine)、グアノベン (guanobenz) 等の $\alpha 2$ アゴニスト、
10 及び

12) アルドステロン阻害剤、が挙げられる。

上記抗肥満薬としては、例えば

1) パロセチン (paroxetine)、フルオキセチン (fluoxetine)
15 ne)、フェンフルラミン (fenfluramine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、セルトラリン (sertraline)、イミプラミン等の5HT (セロトニン) トランスポーター阻害剤、

2) GW320659、デシプラミン、タルスプラム (talsupram)、ノミフェンシン等のNE (ノルエピネフリン) トランスポーター阻害剤、

20 3) リモナバント (Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、BAY-65-2520 (バイエル)、SLV-319 (ソルベイ)、その他USP5, 532, 237、USP4, 973, 587、USP5, 013, 837、USP5, 081, 122、USP5, 112, 820、USP5, 292, 736、USP5, 624, 9
25 41、USP6, 028, 084、WO96/33159、WO98/33765、WO98/43636、WO98/43635、WO01/09120、WO01/96330、WO98/31227、WO98/41519、WO98/37061、WO00/10967、WO00/10968、WO97/29079、WO99/02499、WO01/58869、WO02/07694
30 9、WO01/64632、WO01/64633、WO01/64634、WO03/006007、WO03/007887及びEP-658546に開示の化合物等のCB-1 (カンナビノイド1受容体) アンタゴニスト/インバースアゴニスト、

- 4) WO 01/87355、WO 02/08250等に記載の化合物等のグレリンアンタゴニスト、
- 5) チオペラミド、3-(1Hイミダゾール-4-イル)プロピル N-(ペンテニル)カーボネート、クロベンプロピット (clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、WO 02/15905に記載の化合物、O-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール]カーバメート、ピペラジン含有H3受容体アンタゴニスト (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001))、ベンゾフェノン誘導体 (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換N-フェニルカーバメート (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000))、プロキシフェン誘導体 (Sasse, A. et al., J. Med. Chem., 43:3335-43 (2000))等のヒスタミン (H3) アンタゴニスト/インバー
- 15 ゴニスト、
- 6) T-226296 (Takeda)、SNP-7941 (Synaptic)、その他WO 01/82925、WO 01/87834、WO 02/051809、WO 02/06245、WO 02/076929、WO 02/076947、WO 02/04433、WO 02/51809、WO 02/083134、
- 20 WO 02/094799、WO 03/004027及び特開2001-226269号に記載の化合物等のMCH-1R (メラニン凝集ホルモン受容体1) アンタゴニスト、
- 7) MCH-2R (メラニン凝集ホルモン受容体2) アゴニスト/アンタゴニスト、
- 25 8) BIBP3226、J-115814、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879、その他USP6001836、WO96/14307、WO 01/23387、WO99/51600、WO 01/85690、WO 01/85098、WO 01/85173及びWO 01/89528に記載の化合物等のNPY1 (ニューロペプチドY Y1) アンタ
- 30 ゴニスト、
- 9) 152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235, 208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A

- 、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他USP6, 140, 354、USP6, 191, 160、USP6, 258, 837、USP6, 313, 298、USP6, 337, 332、USP6, 329, 395、USP340, 683、USP6, 326, 375、USP6, 329, 395、USP6, 337, 332、USP6, 335, 345、EP-01010691、EP-01044970、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、WO1/85730、WO01/07409、WO01/02379、WO01/02379、WO01/23388、WO01/23389、WO01/44201、WO01/62737、WO01/62738、WO01/09120、WO02/20488、WO02/22592、WO02/48152、WO02/49648、WO02/094789及びノーマンら (Norman et al.)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 43:4288-4312 (2000) に開示の化合物等のNPY5 (ニューロペプチドY Y5) アンタゴニスト、
- 10) ヒト組換えレプチン (PEG-OB, Hoffman La Roche)、組換えメチオニルレプチン (アムゲン) 等のレプチン、
- 11) USP5, 552, 524、USP5, 552, 523、USP5, 552, 522、USP5, 521, 283、WO96/23513、WO96/23514、WO96/23515、WO96/23516、WO96/23517、WO96/23518、WO96/23519及びWO96/23520に開示の化合物等のレプチン誘導体、
- 12) ナルメフェン (Revex (登録商標))、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、WO00/21509の開示の化合物等のオピオイドアンタゴニスト、
- 13) SB-334867A、その他WO01/96302、WO01/68609、WO02/51232、WO02/51838及びWO03/023561に開示の化合物等のオレキシンアンタゴニスト、

- 14) BRS3 (ボンベシン受容体サブタイプ3) アゴニスト、
- 15) AR-R15849、GI-181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR-146131、その他USP-5739106に開示の化合物等のCCK-A (コレシストキニンA) アゴニスト、
- 5 16) GI-181771 (Glaxo-SmithKline)、SR146131 (Sanofi Synthelabo)、ブタビンダイド (butabindide)、PD170, 292、PD149164 (ファイザー) 等のCNTF (ciliary neurotrophic factors)、
- 17) axokine (Regeneron)、その他WO94/09134、
- 10 WO98/22128、WO99/43813に開示の化合物等のCNTF誘導体、
- 18) NN703、ヘキサレリン (hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424, 391、L-692, 429、L-163, 255、USP6358951、アメリカ特許庁出願番号2002/04919
- 15 6、同2002/022637、WO01/56592、WO02/32888に開示の化合物等のGHS (成長ホルモン分泌促進剤受容体) アゴニスト、
- 19) BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、WAY161503、R-1065、YM348、その他USP3, 914, 250、WO02/36596、WO02/48124、WO02/10169、W
- 20 O01/66548、WO02/44152、WO02/51844、WO02/40456及びWO02/40457に開示の化合物等の5HT_{2c} (セロトニン受容体2c) アゴニスト、
- 20) Mc3r (メラノコルチン3受容体) アゴニスト、
- 21) CHIR86036 (Chiron)、ME-10142、ME-101
- 25 45 (Melacure)、その他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/
- 30 15909、WO02/068387、WO02/068388、WO02/067869、WO03/007949及びWO03/009847に開示の化合物等のMc4r (メラノコルチン4受容体) アゴニスト、
- 22) シブトラミン (Meridia (登録商標) / Reductil (登録商

標)) 及びその塩、その他USP4, 746, 680、USP4, 806, 570、USP5, 436, 272、アメリカ特許庁出願番号2002/0006964、WO01/27068及びWO01/62341に開示の誘導体等のモノアミン再取込み阻害剤、

- 5 23) デキシフェンフルラミン (dexfenfluramine)、フルオレチン (fluoxetine)、その他USP6, 365, 633、WO01/27060及びWO01/162341に開示のセロトニン再取込み阻害剤、
24) GLP1 (グルカゴン様ペプチド1) アゴニスト、
25) トピラメート (Topiramate) (Topimax (登録商標))
- 10 、
26) フィトファーム化合物57 (phytopharm) (例えば、CP644, 673)、
27) ACC2 (アセチル-CoAカルボキシラーゼ2) 阻害剤、
28) AD9677/TAK677 (大日本製薬/武田薬品)、CL-316,
- 15 243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、トレカドリン (Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他USP5705515、USP5451677、WO01/74782及びWO02/32897、に開示の化合物等のβ3 (
- 20 アドレナリン受容体3) アゴニスト、
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、
- 25 31) カルレニン (Cerulenin)、C75等のFAS (脂肪酸シンターゼ) 阻害剤、
32) テオフィリン、ペントキシフィレン (pentoxifylline)、ザプリナスト (zaprinast)、シルデナフィル (sildenafil)、アミリノン (amrinone)、ミルリノン (milrinone)、シルスタミド (cilostamide)、ロピプラム (rolipram)、及びシロミラスト (cilomilast) 等のPDE (ホスホジエステラーゼ) 阻害剤、
- 30 33) KB-2611 (KaroBioBMS)、その他WO02/15845

、特開2000-256190に開示の化合物等のサイロイドホルモンβアゴニスト、

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)、レチノイン酸 (retinoic acid)、その他WO99/00123に開示の化合物等のUCP (uncoupling protein) -1、2又は3アクチベーター

35) オレオイルエストロン (del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)に開示)

10 等のアシルエストロゲン、

36) グルココルチコイドアンタゴニスト、

37) BVT3498、BVT2733、その他WO01/90091、WO01/90090、WO01/90092に開示の化合物等の11-β HSD1 (11-βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型) 阻害剤、

15 38) SCD1 (ステアロイル-CoAデサチュラーゼ1) 阻害剤、

39) イソロイシンチアゾリジド (isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド (valine pyrrolidide)、NVP-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、その他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に開示の化合物等のDP-IV (ジペプチジルペプチダーゼIV) 阻害剤、

25

40) テトラヒドロリプタチン (orlistat/Xenical (登録商標))、TritonWR1339、RHC80267、リプスタチン、テアサポニン (tea saponin)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート (diethylumbelliferoyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン (valilactone)、エステラシン (esteracin)、エベラクトンA (ebelactone A)、エベラクトンB (ebelactone B)、RHC80267、その他WO01/77094、USP4, 598, 089、USP4

30

, 452, 813、USP 5, 512, 565、USP 5, 391, 571、USP 5, 602, 151、USP 4, 405, 644、USP 4, 189, 438及びUSP 4, 242, 453に開示の化合物等のリパーゼ阻害剤、

41) 脂肪酸トランスポーター阻害剤、

5 42) ジカルボキシレートトランスポーター阻害剤、

43) グルコーストランスポーター阻害剤、

44) ホスフェートトランスポーター阻害剤

45) メラノタンII、その他WO 99/64002及びWO 00/746799に開示の化合物等のメラノコルチンアゴニスト

10 46) メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト

47) ガラニンアンタゴニスト

48) CCKアゴニスト

49) コルチコトロピン放出ホルモン

50) PDE 3 (ホスホジエステラーゼ3B) アゴニストが、挙げられる。

15 本発明の化合物は、上記併用薬物の1種又は2種以上と組み合わせることができる。本発明の化合物と、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬からなる群より選ばれる1種又は2種以上の薬物との併用は、代謝系疾患の予防又は治療に有用である。そして、特に高血圧治療薬及び抗肥満薬に加えて、更に糖尿病治療薬又は高脂血症治療薬を本発明の化合物と組み合わせることにより、相乗的に代謝系疾患

20 の予防又は治療効果を奏することになる。

本発明の化合物を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、目的とする処置効果の種類・範囲等により異なる。一般に経口投与の場合、成人1日当たり0.01~100mg/kg、好ましくは0.03~1mg/kgを1~数回に分けて投与する。また、非経口投与の

25 場合は、0.001~10mg/kg、好ましくは0.001~0.1mg/kgを1~数回に分けて投与する。

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに必要な有効薬物量を容易に決定することができる。

実施例

30 以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例における薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilicagel 160F245 (Merck) を、検出器としてUV検出器を用いて行った。

カラム用シリカゲルとしてWakogel™ C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしてLC-SORB™ SP-B-ODS (Chemco) 又はYMC-GEL™ ODS-AQ 120-S50 (山村化学研究所) を用いた。マススペクトルは、Quattro II (マイクロマス社製) を用いてエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) により測定した。

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標準としてジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200 (200MHz; Varian)、Gemini-300 (300MHz; Varian)、Mercury 400 (400MHz; Varian) 又はInova 400 (400MHz; Varian) 型スペクトロメーターを用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。

以下に後述の実施例における略号の意味を示す。

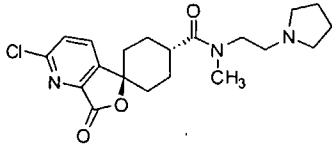
- i-Bu : イソブチル基
- n-Bu : n-ブチル基
- 15 t-Bu : t-ブチル基
- Me : メチル基
- Et : エチル基
- Ph : フェニル基
- i-Pr : イソプロピル基
- 20 n-Pr : n-プロピル基
- CDCl₃ : 重クロロホルム
- CD₃OD : 重メタノール
- DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

以下に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

- 25 s : シングレット
- d : ダブレット
- dd : ダブルダブレット
- t : トリプレット
- m : マルチプレット
- 30 br : ブロード
- q : カルテット
- J : カップリング定数
- Hz : ヘルツ

実施例 1

トランス-5'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



5

- 参考例 1 (2) で得られた化合物 (1.00 g)、N-メチル-N-(ピロリジノエチル) アミン (546 mg) のクロロホルム (15 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.99 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (652 mg)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (817 mg) を加え、室温にて 6 時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージカラム NH、酢酸エチル:ヘキサン=10%-90%、グラジェント) にて精製し、表題化合物 (1.30 g、93%) を無色油状物質として得た。
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.71-2.16 (10H, m), 2.22-2.35 (2H, m), 2.51-2.73 (6H, m), 2.91-3.02 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.49 (2H x 1/2, t, J=7.3 Hz), 3.57 (2H x 1/2, t, J=7.3 Hz), 7.56 (1H x 1/2, d, J=8.0 Hz), 7.56 (1H x 1/2, d, J=8.0 Hz), 8.07 (1H x 1/2, d, J=8.0 Hz), 8.11 (1H x 1/2, d, J=8.0 Hz); マススペクトル (ESI): 392.1 (M+H)

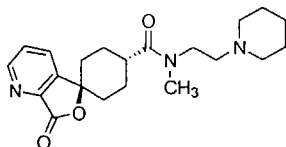
15

20

実施例 2

トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

25



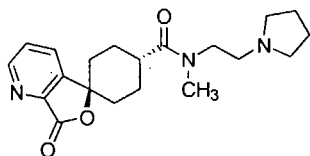
トランス-3'-オキソ-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸及び N-メチル-N-(ピペリ

ジノエチル) アミンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.33–1.65 (6H, m), 1.78–2.11 (6H, m), 2.17–2.31 (2H, m), 2.33–2.50 (6H, m), 2.86–3.00 (1H, m), 2.95 (3H x 1/2, s), 3.09 (3H x 1/2, s), 3.43 (2H x 1/2, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.50 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.45–7.54 (1H, m), 8.03–8.15 (1H, m), 8.84 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$) ; マススペクトル (ESI) : 372.2 (M+H)

10 実施例3

トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

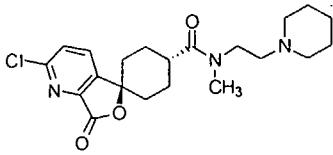


15 トランス-3'-オキソ-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸及びN-メチル-N-(ピロリジノエチル)アミンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.67–2.11 (10H, m), 2.17–2.30 (2H, m), 2.47–2.69 (6H, m), 2.86–2.98 (1H, m), 2.96 (3H x 1/2, s), 3.10 (3H x 1/2, s), 3.47 (2H x 1/2, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.54 (2H x 1/2, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.46–7.54 (1H, m), 8.07 (1H x 1/2, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.12 (1H x 1/2, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.85 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$) ; マススペクトル (ESI) : 358.3 (M+H)

実施例4

30 トランス-5'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

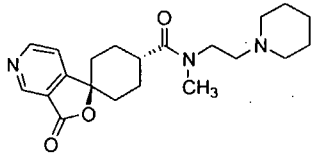


参考例1 (2) で得られた化合物及びN-メチル-N-(ピペリジノエチル)アミンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.34–1.46 (2H, m), 1.48–1.59 (4H, m), 1.79–2.11 (6H, m), 2.20–2.31 (2H, m), 2.34–2.53 (6H, m), 2.87–2.98 (1H, m), 2.94 (3H x 1/2, s), 3.09 (3H x 1/2, s), 3.42 (2H x 1/2, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 3.51 (2H x 1/2, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.52 (1H x 1/2, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.53 (1H x 1/2, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.02 (1H x 1/2, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.07 (1H x 1/2, d, $J=8.2\text{ Hz}$); マススペクトル (ESI) : 406.3 (M+H)

実施例5

トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジノ-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



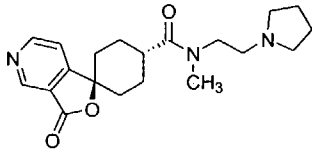
トランス-3'-オキソ-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸及びN-メチル-N-(ピペリジノエチル)アミンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.35–1.46 (2H, m), 1.47–1.64 (4H, m), 1.76–1.89 (2H, m), 1.93–2.08 (4H, m), 2.20–2.33 (2H, m), 2.35–2.50 (6H, m), 2.87–2.98 (1H, m), 2.95 (3H x 1/2, s), 3.08 (3H x 1/2, s), 3.42 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.50 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.62 (1H x 1/2, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.66 (1H x 1/2, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.77–8.83 (1H, m), 9.11 (1H, s); マススペクトル

ル (ESI) : 372.2 (M+H)

実施例6

トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

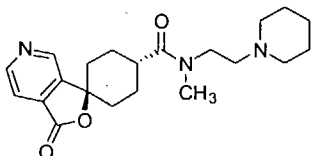


トランス-3'-オキソ-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸及びN-メチル-N-(ピロリジノエチル)アミンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ) : 1.69-1.91 (8H, m), 1.94-2.10 (4H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.48-2.70 (6H, m), 2.87-2.99 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.46 (2H, t, J=7.4Hz), 3.55 (2H, t, J=7.2Hz), 7.61 (1H x 1/2, d, J=5.1Hz), 7.66 (1H x 1/2, d, J=5.1Hz), 8.80 (1H, d, J=5.1Hz), 9.12 (1H, s); マススペクトル (ESI) : 358.3 (M+H)

実施例7

トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-6'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



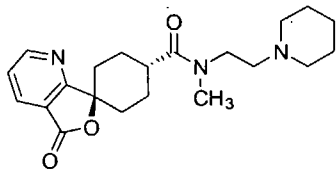
トランス-3'-オキソ-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-6'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸及びN-メチル-N-(ピペリジノエチル)アミンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ) : 1.38-1.49 (2H, m), 1.52-1.62 (4H, m), 1.78-1.93 (2H, m), 2.

0-2. 13 (4H, m), 2. 33-2. 52 (8H, m), 2. 90-3. 02 (1H, m), 2. 98 (3H x 1/2, s), 3. 11 (3H x 1/2, s), 3. 45 (2H x 1/2, d, J=7. 0Hz), 3. 54 (2H x 1/2, d, J=7. 0Hz), 7. 74 (1H, d, J=5. 1Hz), 8. 84 (1H, d, J=4. 8Hz), 9. 05-9. 14 (1H, m); マススペクトル (ESI): 372. 4 (M+H)

実施例 8

10 トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-7'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

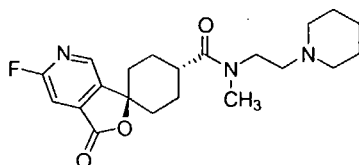


15 トランス-3'-オキソスピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-7'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸及びN-メチル-N-(ピペリジノエチル)アミンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ): 1. 34-1. 47 (2H, m), 1. 47-1. 61 (4H, m), 1. 81-2. 00 (6H, m), 2. 22-2. 51 (8H, m), 2. 76-2. 89 (1H, m), 2. 94 (3H x 1/2, s), 3. 08 (3H x 1/2, s), 3. 42 (2H x 1/2, t, J=7. 1Hz), 3. 51 (2H x 1/2, t, J=7. 1Hz), 7. 41 (1H, dd, J=7. 8Hz, 4. 9Hz), 8. 12 (1H x 1/2, d, J=7. 8Hz, 1. 6Hz), 8. 79-8. 86 (1H, m); マススペクトル (ESI): 372. 2 (M+H)

実施例 9

25 トランス-5'-フルオロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-6'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

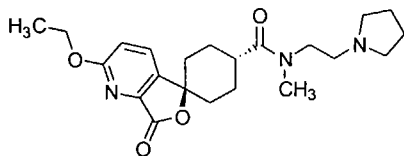


6-フルオロ-1-オキソ-1H-スピロ [シクロヘキサン-1, 3-フロ [3, 4-c] ピリジン] -4-カルボン酸及びN-メチル-N-(ピペリジノエチル) アミンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.38-1.50 (2H, m), 1.52-1.64 (4H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 1.98-2.13 (4H, m), 2.32-2.53 (6H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.45 (2H x 1/2, t, $J=7.1$ Hz), 3.55 (2H x 1/2, t, $J=7.1$ Hz), 7.35-7.36 (1H, m), 8.64 (1H x 1/2, s), 8.68 (1H x 1/2, s); マススペクトル (ESI) : 390.2 (M+H)

実施例10

- 15 トランス-5-エトキシ-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1-(3-H)-4-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド



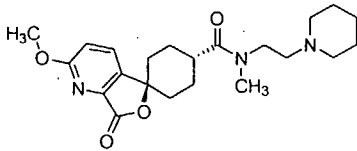
- 20 エタノール (1.0 mL) に水素化ナトリウム (10 mg) を加えた。この溶液を、実施例1で得られた化合物 (40 mg) のエタノール (1.0 mL) 溶液に加え、65°Cにて18時間攪拌した。0°Cにて6N塩酸を用いpH2にした。飽和重曹水溶液を加え中和した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージカラムNH、酢酸エチル:ヘキサン=10%-90%、グラジエント) にて精製し、表題化合物 (34
- 25 mg、83%) を無色油状物質として得た。

- 30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.41 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.74-1.94 (6H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 2.51-2.73 (6H, m), 2.85-2.97 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.49 (2H x 1/2, t, $J=7.4$ Hz), 3.57 (2H x 1/2, t, $J=7.4$ Hz), 4.51 (2H, q, $J=7.1$ Hz),

6. 96 (1H x 1/2, d, J=8. 5 Hz), 6. 96 (1H x 1/2, d, J=8. 5 Hz), 7. 93 (1H x 1/2, d, J=8. 5 Hz), 7. 98 (1H x 1/2, d, J=8. 5 Hz); マススペクトル (ESI): 402. 3 (M+H)

5 実施例 11

トランス-5'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジ
ン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4
'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

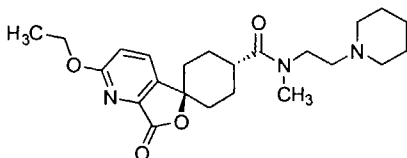


10 実施例 4 で得られた化合物及びメタノールを原料として用い、実施例 10 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1. 34-1. 45 (2H, m), 1. 48-1. 60 (4H, m), 1. 77-2. 08 (6H, m), 2. 13-2. 25 (2H, m), 2. 35-2. 49 (6H, m), 2. 83-2. 95 (1H, m), 2. 94 (3H x 1/2, s), 3. 08 (3H x 1/2, s), 3. 42 (2H x 1/2, t, J=7. 0 Hz), 3. 50 (2H x 1/2, t, J=7. 0 Hz), 4. 02 (3H, s), 6. 95 (1H x 1/2, d, J=8. 6 Hz), 6. 95 (1H x 1/2, d, J=8. 6 Hz), 7. 91 (1H x 1/2, d, J=8. 6 Hz), 7. 96 (1H x 1/2, d, J=8. 6 Hz); マススペクトル (ESI): 402. 3 (M+H)

実施例 12

トランス-5'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジ
ン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4
'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



25

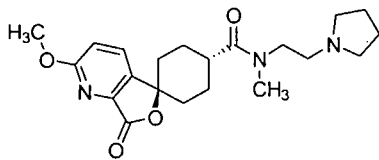
実施例 4 で得られた化合物及びエタノールを原料として用い、実施例 10 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1. 37-1. 49 (2H, m), 1. 41 (3H, t, J=7. 1 Hz), 1. 52-1. 62 (4H, m),

m), 1.80–2.11 (6H, m), 2.15–2.26 (2H, m), 2.37–2.53 (6H, m), 2.86–2.97 (1H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.45 (2H x 1/2, t, J=7.1 Hz), 3.54 (2H x 1/2, t, J=7.1 Hz), 4.51 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.96 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz), 6.96 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz), 7.93 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz), 7.99 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz); マススペクトル (ESI): 416.3 (M+H)

実施例 13

10 トランス-5'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

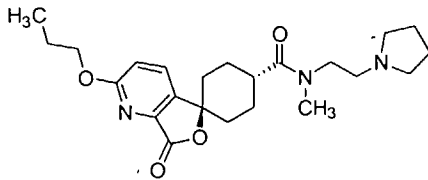


15 実施例 1 で得られた化合物及びメタノールを原料として用い、実施例 10 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.72–1.93 (6H, m), 1.93–2.12 (4H, m), 2.15–2.30 (2H, m), 2.48–2.75 (6H, m); 2.86–2.98 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.49 (2H x 1/2, t, J=7.4 Hz), 3.56 (2H x 1/2, t, J=7.4 Hz), 4.06 (3H, s), 6.98 (1H x 1/2 d, J=8.5 Hz), 6.99 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz), 7.94 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz), 7.99 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz); マススペクトル (ESI): 388.3 (M+H)

25 実施例 14

トランス-5'-プロポキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

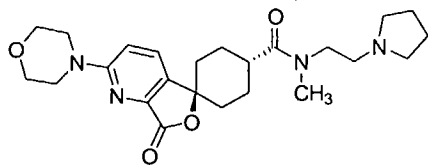


実施例 1 で得られた化合物及びプロパノールを原料として用い、実施例 10 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.02 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.72–1.93 (8H, m), 1.94–2.13 (4H, m), 2.14–2.32 (2H, m), 2.51–2.74 (6H, m), 2.86–2.97 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.49 (2H x 1/2, t, $J=7.4$ Hz), 3.56 (2H x 1/2, t, $J=7.4$ Hz), 4.40 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 6.97 (1H x 1/2, d, $J=8.5$ Hz), 6.97 (1H x 1/2, d, $J=8.5$ Hz), 7.93 (1H x 1/2, d, $J=8.5$ Hz), 7.98 (1H x 1/2, d, $J=8.5$ Hz) ; マススペクトル (ESI) : 416.4 (M+H)

実施例 15

15 トランス-5-(モルホリン-4-イル)-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3-H)-4-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



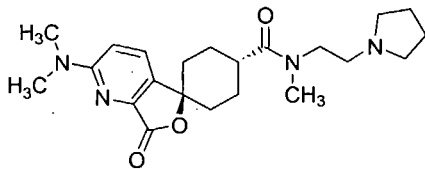
20 実施例 1 で得られた化合物 (30 mg) にモルホリン (1.0 mL) を加え、65°C にて 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、逆相 HPLC (0.1% TFA アセトニトリル : H_2O = 5%–75%、グラジエント) にて精製し、表題化合物 (31 mg、92%) を無色油状物として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.75–2.08 (10H, m), 2.09–2.20 (2H, m), 2.51–2.75 (6H, m), 2.84–2.95 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.50 (2H x 1/2, t, $J=7.4$ Hz), 3.58 (2H x 1/2, t, $J=7.4$ Hz), 3.65 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.82 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.84 (1H x 1/2, d,

J=9.0 Hz), 6.85 (1H x 1/2, d, J=9.0 Hz), 7.87 (1H x 1/2, d, J=9.0 Hz), 7.92 (1H x 1/2, d, J=9.0 Hz) ; マススペクトル (ESI) : 443.3 (M+H)

実施例 16

- 5 トランス-5'-((ジメチルアミノ)-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-((3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン)]-4-カルボキサミド

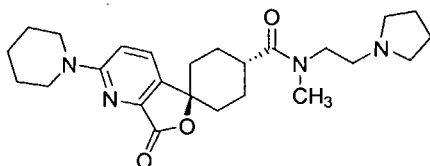


- 10 実施例 1 で得られた化合物及びジメチルアミンを原料として用い、実施例 15 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 1.76-1.94 (6H, m), 1.95-2.19 (6H, m), 2.52-2.77 (6H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.18 (6H, s), 3.49 (2H x 1/2, t, J=7.4 Hz), 3.59 (2H x 1/2, t, J=7.4 Hz), 6.72 (1H x 1/2, d, J=8.8 Hz), 6.72 (1H x 1/2, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H x 1/2, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H x 1/2, d, J=8.8 Hz) ; マススペクトル (ESI) : 401.4 (M+H)

実施例 17

- 20 トランス-5'-((ピペリジン-1-イル)-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-((3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン)]-4-カルボキサミド



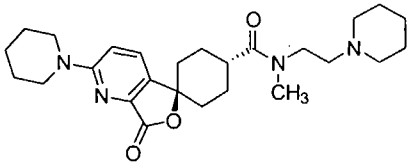
- 25 実施例 1 で得られた化合物及びピペリジンを原料として用い、実施例 15 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 1.52-2.20 (18H, m), 2.52-2.77 (6H, m), 2.80-2.93 (1H, m), 2.

9.9 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.49 (2H x 1/2, t, J=7.4 Hz), 3.59 (2H x 1/2, t, J=7.4 Hz), 3.62-3.73 (4H, m), 6.84 (1H x 1/2, d, J=9.0 Hz), 6.84 (1H x 1/2, d, J=9.0 Hz), 7.79 (1H x 1/2, d, J=9.0 Hz), 7.84 (1H x 1/2, d, J=9.0 Hz); マススペクトル (ESI): 441.4 (M+H)

実施例 18

10 トランス-5'-((ピペリジン-1-イル)-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

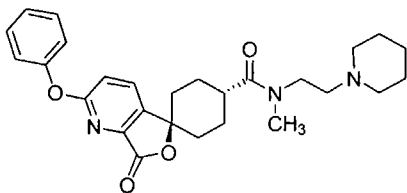


実施例 4 で得られた化合物及びピペリジンを原料として用い、実施例 15 に準じた方法により表題化合物を得た。

15 ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.38-1.80 (12H, m), 1.81-2.20 (8H, m), 2.36-2.59 (6H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.46 (2H x 1/2, t, J=7.1 Hz), 3.56 (2H x 1/2, t, J=7.1 Hz), 3.60-3.71 (4H, m), 6.84 (1H x 1/2, d, J=8.8 Hz), 6.85 (1H x 1/2, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H x 1/2, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H x 1/2, d, J=8.8 Hz); マススペクトル (ESI): 455.3 (M+H)

実施例 19

25 トランス-5'-フェノキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



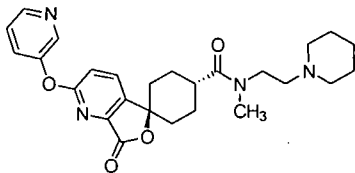
実施例 4 で得られた化合物 (100 mg) の DMF (2.0 mL) 溶液に、

フェノール (40 mg)、炭酸セシウム (209 mg) を加え、65°Cにて23時間攪拌した。反応液を逆相HPLC (0.1% TFA アセトニトリル:H₂O = 5% - 75%、グラジエント) にて精製し、表題化合物 (57 mg、57%) を無色油状物として得た。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 1.39-1.50 (2H, m), 1.53-1.67 (4H, m), 1.79-2.13 (6H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 2.37-2.62 (6H, m), 2.88-3.01 (1H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.46 (2H x 1/2, t, J=7.0 Hz), 3.57 (2H x 1/2, t, J=7.0 Hz), 7.12-7.28 (4H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 8.06 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz), 8.11 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz); マススペクトル (ESI) : 464.3 (M+H)

実施例 20

- 15 トランス-5'- (ピリジン-3-イルオキシ) -3'-オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド

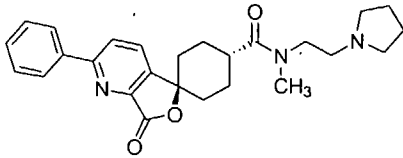


- 20 実施例 4 で得られた化合物及び 3-ヒドロキシピリジンを原料として用い、実施例 19 に準じた方法により表題化合物を得た。

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) : 1.39-1.51 (2H, m), 1.52-1.65 (4H, m), 1.81-2.13 (6H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 2.38-2.60 (6H, m), 2.88-3.01 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.46 (2H x 1/2, t, J=7.0 Hz), 3.57 (2H x 1/2, t, J=7.0 Hz), 7.22-7.41 (2H, m), 7.61-7.69 (1H, m), 8.12 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz), 8.18 (1H x 1/2, d, J=8.5 Hz), 8.45-8.56 (2H, m); マススペクトル (ESI) : 465.2 (M+H)

- 30 実施例 21

トランス-5'-フェニル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

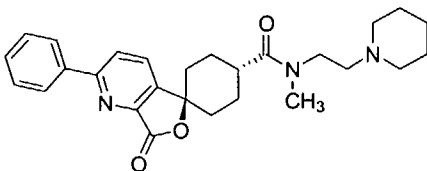


- 5 実施例1で得られた化合物(30mg)の1,2-ジメトキシエタン(1.0 mL)溶液にフェニルボロン酸(14mg)、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン(15mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.15mL)を加え、80℃にて5時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージカラムNH、酢酸エチル:ヘキサン=5%-95%、グラジエント)にて精製し、表題化合物(26mg、78%)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ): 1.76-1.88 (4H, m), 1.89-2.17 (6H, m), 2.22-2.37 (2H, m), 2.52-2.77 (6H, m), 2.90-3.01 (1H, m), 3.01 (3H x 1/2, s), 3.15 (3H x 1/2, s), 3.51 (2H x 1/2, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.59 (2H x 1/2, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.43-7.56 (3H, m), 7.96 (1H x 1/2, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.97 (1H x 1/2, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.08-8.14 (2H, m), 8.16 (1H x 1/2, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.20 (1H x 1/2, d, $J=8.3\text{Hz}$); マススペクトル (ESI): 434.2 (M+H)

実施例22

トランス-5'-フェニル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

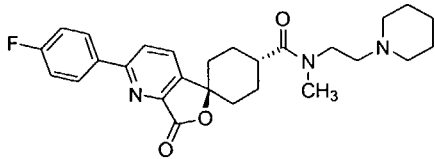


実施例4で得られた化合物及びフェニルボロン酸を原料として用い、実施例21に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.35–1.48 (2H, m), 1.49–1.61 (4H, m), 1.84–2.13 (6H, m), 2.21–2.32 (2H, m), 2.35–2.53 (6H, m), 2.87–2.99 (1H, m), 2.96 (3H x 1/2, s), 3.10 (3H x 1/2, s), 3.44 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.53 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.40–7.53 (3H, m), 7.93 (1H x 1/2, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.94 (1H x 1/2, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.05–8.10 (2H, m), 8.12 (1H x 1/2, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.17 (1H x 1/2, d, $J=8.2\text{ Hz}$) ; マススペクトル (ESI) : 448.3 (M+H)

実施例 23

トランス-5'-((4-フルオロフェニル)-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



15

実施例 4 で得られた化合物及び 4-フルオロフェニルボロン酸を原料として用い、実施例 21 に準じた方法により表題化合物を得た。

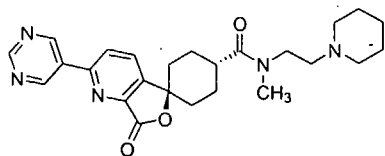
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.35–1.47 (2H, m), 1.48–1.61 (4H, m), 1.83–2.12 (6H, m), 2.21–2.32 (2H, m), 2.34–2.51 (6H, m), 2.88–2.99 (1H, m), 2.96 (3H x 1/2, s), 3.10 (3H x 1/2, s), 3.44 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.52 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.09–7.19 (2H, m), 7.88 (1H x 1/2, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.89 (1H x 1/2, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.04–8.20 (3H, m) ; マススペクトル (ESI) : 466.3 (M+H)

25

実施例 24

トランス-5'-((ピリミジン-5-イル)-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

30

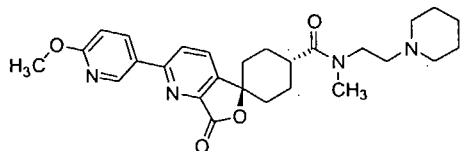


実施例4で得られた化合物及びピリミジン-5-ボロン酸を原料として用い、
実施例21に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) : 1.39-1.51 (2H, m), 1.52-1.65 (4H, m), 1.87-2.20 (6H, m), 2.29-2.58 (8H, m), 2.94-3.07 (1H, m), 3.00 (3H x 1/2, s), 3.14 (3H x 1/2, s), 3.47 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.56 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.99 (1H x 1/2, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H x 1/2, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.26 (1H x 1/2, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.31 (1H x 1/2, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 9.32 (1H, s), 9.43 (2H, s); マススペクトル (ESI) : 450.3 (M+H)

実施例25

15 トランス-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3-H)-4-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



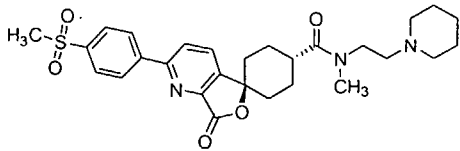
実施例4で得られた化合物及び2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸を原料として用い、実施例21に準じた方法により表題化合物を得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) : 1.37-1.72 (6H, m), 1.85-2.16 (6H, m), 2.22-2.37 (2H, m), 2.37-2.56 (6H, m), 2.90-3.03 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.47 (2H x 1/2, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.55 (2H x 1/2, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.01 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H x 1/2, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.91 (1H x 1/2, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.15 (1H x 1/2, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.20 (1H x 1/2, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.43 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.77-8.85 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 479.2 (M

+H)

実施例 26

5 トランス-5'-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3'-オキソ-N-
メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサ-
1,1'- (3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

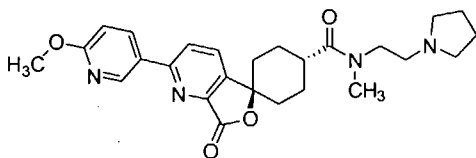


実施例 4 で得られた化合物及び 4-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸を原料として用い、実施例 21 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.39-1.80 (6H, m), 1.86-2.19 (6H, m), 2.27-2.57 (6H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.00 (3H x 1/2, s), 3.11 (3H, s), 3.14 (3H x 1/2, s), 3.48 (2H x 1/2, t, $J=7.0$ Hz), 3.56 (2H x 1/2, t, $J=7.0$ Hz), 8.03 (1H x 1/2, d, $J=8.3$ Hz), 8.04 (1H x 1/2, d, $J=8.3$ Hz), 8.06-8.11 (2H, m), 8.24 (1H x 1/2, d, $J=8.3$ Hz), 8.29 (1H x 1/2, d, $J=8.3$ Hz), 8.31-8.35 (2H, m); マススペクトル (ESI) : 526.2 (M+H)

実施例 27

20 トランス-5'- (6-メトキシピリジン-3-イル) -3'-オキソ-N-
メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサ-
1,1'- (3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



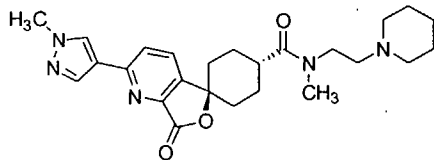
実施例 1 で得られた化合物及び 2-メトキシ 5-ピリジンボロン酸を原料として用い、実施例 21 に準じた方法により表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.57-1.86 (4H, m), 1.86-2.16 (6H, m), 2.21-2.38 (2H, m), 2.49-2.75 (6H, m), 2.90-3.04 (1H, m), 3.01 (3H x 1/2, s), 3.14 (3H x 1/2, s), 3.51 (2H x 1/2, t, $J=7.3$ Hz), 3.57 (2H x 1/2, t, $J=7.3$ Hz), 4.

0.1 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (1H x 1/2, d, J=8.3 Hz), 7.91 (1H x 1/2, d, J=8.3 Hz), 8.16 (1H x 1/2, d, J=8.3 Hz), 8.20 (1H x 1/2, d, J=8.3 Hz), 8.43 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz),
 5 8.81 (1H, d, J=2.7 Hz); マススペクトル (ESI): 465.2 (M+H)

実施例 28

10 トランス-5'-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサ-1,1'-((3'H)-4'-アザイソベンゾフラン)]-4-カルボキサミド

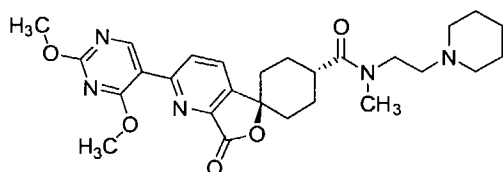


15 実施例 4 で得られた化合物及び 1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン)-1H-ピラゾールを原料として用い、
 実施例 21 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.32-1.65 (6H, m), 1.79-2.11 (6H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 2.33-2.51 (6H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 2.95 (3H x 1/2, s), 3.09 (3H x 1/2, s), 3.38-3.57 (2H, m), 3.93 (3H, s); 7.58-7.66 (1H, m), 7.95-8.08 (2H, m), 8.11 (1H, s); マススペクトル (ESI): 452.2 (M+H)

実施例 29

25 トランス-5'-((2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサ-1,1'-((3'H)-4'-アザイソベンゾフラン)]-4-カルボキサミド

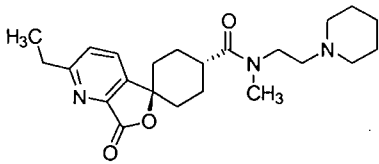


実施例4で得られた化合物及び2, 4-ジメトキシピリジン-5-ボロン酸を原料として用い、実施例21に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.32–1.75 (6H, m), 1.80–2.11 (6H, m), 2.18–2.32 (2H, m), 2.32–2.54 (6H, m), 2.85–3.00 (1H, m), 2.96 (3H x 1/2, s), 3.10 (3H x 1/2, s); 3.44 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.52 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.04 (3H, s), 4.08 (3H, s), 8.05–8.19 (2H, m), 9.04 (1H, s); マススペクトル (ESI) : 510.2 (M+H)

10 実施例30

トランス-5'-エチル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



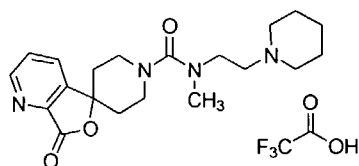
- 15 実施例4で得られた化合物 (120 mg) のn-プロパノール (2.0 mL) 溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (38 mg)、カリウムビニルトリフルオロボレート (41 mg)、トリエチルアミン (0.036 mL) を順次加え、80℃にて3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、水、飽和食塩水にて順次洗浄した。
- 20 有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージカラムNH、酢酸エチル:ヘキサン=5%-100%、グラジェント) で精製した。得られた残渣をメタノール (1.0 mL) に溶解し、5%パラジウム-炭素 (5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。触媒を濾過後、減圧下濃縮することにより、表題化合物 (10 mg, 10%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.36 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.40–1.69 (6H, m), 1.76–2.14 (6H, m), 2.16–2.33 (2H, m), 2.37–2.58 (6H, m), 2.87–3.04 (3H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.46 (2H x 1/2, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.55 (2H, t x 1/2, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.40 (1H x 1/2, d, $J=8.0$

H z), 7.40 (1H x 1/2, d, J=8.0 Hz), 8.01 (1H x 1/2, d, J=8.0 Hz), 8.06 (1H x 1/2, d, J=8.0 Hz); マススペクトル (ESI): 400.3 (M+H)

実施例 31

5 N-メチル-7'-オキソ-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-7'-H-スピロ [シクロヘキサン-1, 5'-フロ [3, 4-b] ピリジン] -4'-カルボキサミド



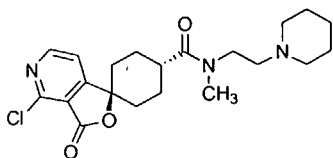
トリホスゲン (8.15 g) のクロロホルム (140 mL) 溶液に、氷冷下にて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (10.6 mL) 及び N-メチル-2-ピペリジン-1-イルエタンアミン (7.10 g) を順次加えた。反応液を氷冷下 1 時間攪拌した後、水 (25 mL) を加えた。反応液をトルエン共沸した後、一終夜減圧乾燥し、メチル (2-ピペリジン-1-イルエチル) カルバミルクロリド 一塩酸塩 (20.0 g) を淡黄色油状物質として得た。この化合物は
15 これ以上精製することなく次の反応に用いた。得られたメチル (2-ピペリジン-1-イルエチル) カルバミルクロリド 一塩酸塩 (100 mg) にクロロホルム (2.0 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.342 mL)、7H-スピロ [フロ [3, 4-b] ピリジン-5, 4'-ピペリジン] -7-オン二塩酸塩 (136 mg) を加え、70°C にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧
20 下濃縮した後、逆相 HPLC (0.1% TFA アセトニトリル : H₂O = 5% - 50%、グラジェント) にて精製し、表題化合物 (57 mg、24%) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.67-1.81 (2H, m), 1.84-2.01 (4H, m), 2.14-2.29 (2H, m), 2.64-2.97 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.22-3.45 (4H, m), 3.52-3.64 (2H, m), 3.69-3.86 (4H, m), 7.60 (1H, dd, J=7.9, 4.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J=7.9, 1.3 Hz), 8.92 (1H, dd, J=4.8, 1.3 Hz); マススペクトル (ESI): 373.2 (M+H)

30 実施例 32

トランス-4'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-

1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-ア
 ザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド

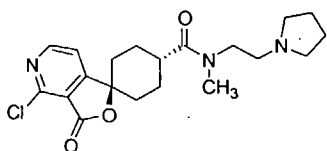


参考例3で得られた化合物及びN-メチル-N-(ピペリジノエチル)アミン
 5 を原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.39-1.49 (2H, m), 1.52-1.65 (4H, m), 1.74-1.85 (2H, m), 1.95-2.14 (4H, m), 2.29-2.58 (8H, m), 2.92-3.04 (1H, m), 2.97 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.45 (2H x 1/2, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.50-3.61 (2H x 1/2, m), 7.55 (1H x 1/2, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.60 (1H x 1/2, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.58-8.61 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 406.1, 408.1 (M+H)

実施例33

15 トランス-4'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジノ-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-ア
 ザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド



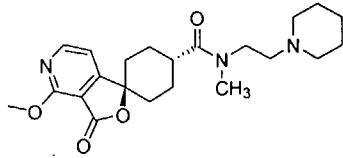
参考例3で得られた化合物及びN-メチル-N-(ピロリジノエチル)アミン
 20 を原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.74-1.86 (6H, m), 1.94-2.15 (4H, m), 2.30-2.44 (2H, m), 2.53-2.76 (6H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.45-3.63 (2H, m), 7.53-7.63 (1H, m), 8.57-8.63 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 392.1, 394.1 (M+H)

実施例34

トランス-4'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジ
 ン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5-

トランス-4'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサ-1,1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

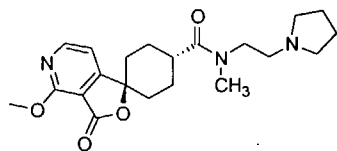


実施例 32 で得られた化合物及びメタノールを原料として用い、実施例 10 に準じた方法により表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.40–1.49 (2H, m), 1.53–1.63 (4H, m), 1.72–1.85 (2H, m), 1.94–2.11 (4H, m), 2.26–2.37 (2H, m), 2.38–2.55 (6H, m), 2.90–3.02 (1H, m), 2.97 (3H x 1/2, s), 3.11 (3H x 1/2, s), 3.45 (2H x 1/2, t, $J=6.8$ Hz), 3.55 (2H x 1/2, t, $J=7.1$ Hz), 4.13 (3H, s), 7.18 (1H x 1/2, d, $J=5.4$ Hz), 7.22 (1H x 1/2, d, $J=5.4$ Hz), 8.35–8.39 (1H, m) ; マススペクトル (ESI) : 402.2 (M+H)

実施例 35

- 15 トランス-4'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサ-1,1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



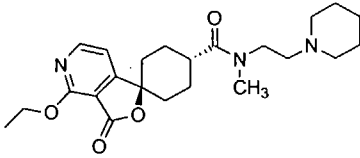
- 20 実施例 33 で得られた化合物及びメタノールを原料として用い、実施例 10 に準じた方法により表題化合物を得た。

- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.73–1.88 (6H, m), 1.94–2.12 (4H, m), 2.23–2.36 (2H, m), 2.54–2.79 (6H, m), 2.90–2.98 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.49 (2H x 1/2, t, $J=7.6$ Hz), 3.60 (2H x 1/2, t, $J=7.3$ Hz), 4.13 (3H, s), 7.16–7.23 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=5.4$ Hz) ; マススペクトル (ESI) : 388.2 (M+H)

実施例 36

- トランス-4'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサ-1,1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

ン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド

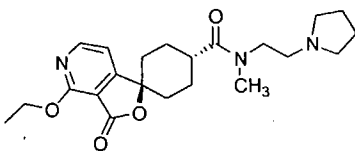


実施例 32 で得られた化合物及びエタノールを原料として用い、実施例 10 に
5 準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.40-1.51 (2H, m), 1.48 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.53-1.65 (4H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 1.94-2.11 (4H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 2.39-2.57 (6H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 2.97 (3H x 1/2, s), 3.11 (3H x 1/2, s), 3.45 (2H x 1/2, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.56 (2H x 1/2, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.61 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.12-7.21 (1H, m), 8.31-8.36 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 416.2 (M+H)

15 実施例 37

トランス-4'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド

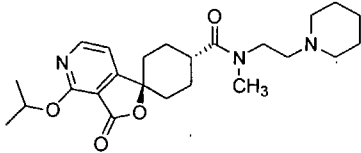


20 実施例 33 で得られた化合物及びエタノールを原料として用い、実施例 10 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.48 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.73-1.89 (6H, m), 1.93-2.13 (4H, m), 2.22-2.35 (2H, m), 2.52-2.77 (6H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.48 (2H x 1/2, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.59 (2H x 1/2, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.61 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.12-7.20 (1H, m), 8.30-8.38 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 402.2 (M+H)

実施例 38

トランス-4'-イソプロポキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペ
リジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-
5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

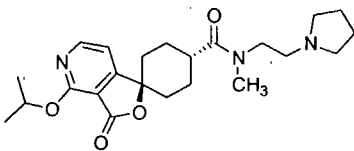


5

実施例 32 で得られた化合物及び 2-プロパノールを原料として用い、実施例
 10 に準じた方法により表題化合物を得た。¹HNMR (400MHz, CDC
 1₃, δ) : 1.40-1.49 (2H, m), 1.45 (6H, d, J=6.
 3Hz), 1.54-1.64 (4H, m), 1.73-1.87 (2H, m),
 10 1.94-2.12 (4H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.3
 8-2.57 (6H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 2.97 (3H
 x 1/2, s), 3.11 (3H x 1/2, s), 3.44 (2H x 1/2, t,
 J=7.1Hz), 3.55 (2H x 1/2, t, J=7.1Hz), 5.4
 7-5.58 (1H, m), 7.09-7.18 (1H, m), 8.30-8.
 15 36 (1H, m) ; マススペクトル (ESI) : 430.3 (M+H)

実施例 39

トランス-4'-イソプロポキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロ
リジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-
5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



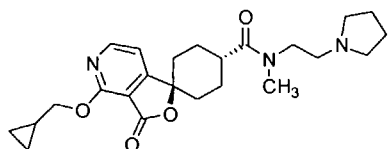
20

実施例 33 で得られた化合物及び 2-プロパノールを原料として用い、実施例
 10 に準じた方法により表題化合物を得た。¹HNMR (400MHz, CDC 1₃, δ) : 1.45 (6H, d, J=6.
 3Hz), 1.70-1.86 (6H, m), 1.94-2.10 (4H, m),
 25 2.20-2.34 (2H, m), 2.52-2.72 (6H, m), 2.8
 7-2.97 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x
 1/2, s), 3.48 (2H x 1/2, t, J=7.3Hz), 3.57 (2
 H x 1/2, t, J=7.3Hz), 5.47-5.58 (1H, m), 7.1
 0-7.18 (1H, m), 8.30-8.34 (1H, m) ; マススペクトル

(ESI) : 416.2 (M+H)

実施例40

5 トランス-4'-シクロプロピルメトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-
(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-
(3'-H)-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド

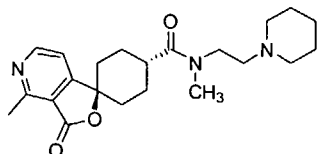


実施例33で得られた化合物及びシクロプロパンメタノールを原料として用い、実施例10に準じた方法により表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ) : 0.37-0.45 (2H, m), 0.57-0.66 (2H, m), 1.36-1.47 (1H, m), 1.74-1.87 (6H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.22-2.36 (2H, m), 2.53-2.71 (6H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.49 (2H x 1/2, t, J=7.6Hz), 3.57 (2H x 1/2, t, J=7.3Hz), 4.37 (1H, s), 4.39 (1H, s), 7.12-7.20 (1H, m), 8.29-8.34 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 428.2 (M+H)

実施例41

20 トランス-4'-メチル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-
1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H)-5'-ア
ザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド



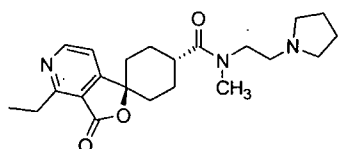
実施例32で得られた化合物及びトリメチルボロキシンを原料として用い、実施例21に準じた方法により表題化合物を得た。

25 ¹HNMR (400MHz, CDCl₃, δ) : 1.40-1.49 (2H, m), 1.54-1.63 (4H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.97-2.12 (4H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 2.39-2.55 (6H, m), 2.90 (3H, s), 2.91-3.01 (1H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.45 (2

H x 1/2, t, J=6.8 Hz), 3.56 (2H x 1/2, t, J=6.8 Hz), 7.44 (1H x 1/2, d, J=5.4 Hz), 7.49 (1H x 1/2, d, J=5.4 Hz), 8.64-8.69 (1H, m); マススペクトル (ESI): 386.2 (M+H).

5 実施例 42

トランス-4'-エチル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



- 10 実施例 33 で得られた化合物を原料として用い、実施例 30 に準じた方法により表題化合物を得た。

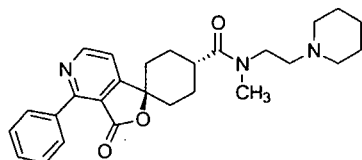
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.31-1.39 (3H, m), 1.76-1.91 (6H, m), 1.97-2.12 (4H, m), 2.22-2.37 (2H, m), 2.53-2.83 (6H, m), 2.92-3.17 (4H, m), 3.25-3.34 (2H, m), 3.45-3.68 (2H, m), 7.42-7.51 (1H, m), 8.68-8.74 (1H, m); マススペクトル (ESI): 386.2 (M+H)

15

実施例 43

トランス-4'-フェニル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

20



実施例 32 で得られた化合物及びフェニルボロン酸を原料として用い、実施例 21 に準じた方法により表題化合物を得た。

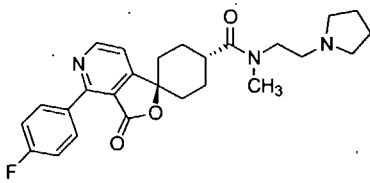
25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.40-1.49 (2H, m), 1.54-1.64 (4H, m), 1.79-1.90 (2H, m), 1.99-2.16 (4H, m), 2.35-2.57 (8H, m), 2.94-3.04 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.46 (2H x 1/2, t, J=7.1 Hz), 3.57 (2H x 1/2,

2, t, $J=7.1$ Hz), 7.48–7.52 (3H, m), 7.56 (1H $\times 1/2$, d, $J=5.4$ Hz), 7.60 (1H $\times 1/2$, d, $J=5.4$ Hz), 7.88–7.95 (2H, m), 8.84–8.88 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 448.2 (M+H)

5 実施例 44

トランス-4-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3-H)-5-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

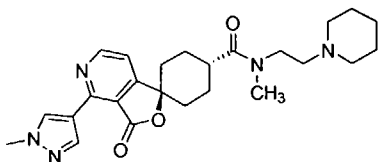


10 実施例 33 で得られた化合物及び (4-フルオロフェニル) ボロン酸を原料として用い、実施例 21 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.77–1.89 (6H, m), 1.99–2.16 (4H, m), 2.35–2.47 (2H, m), 2.55–2.77 (6H, m), 2.95–3.04 (1H, m), 3.00 (3
15 H $\times 1/2$, s), 3.14 (3H $\times 1/2$, s), 3.50 (2H $\times 1/2$, t, $J=7.6$ Hz), 3.61 (2H $\times 1/2$, t, $J=7.3$ Hz), 7.15–7.22 (2H, m), 7.53–7.61 (1H, m), 7.92–7.99 (2H, m), 8.82–8.86 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 452.2 (M+H)

20 実施例 45

トランス-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3-H)-5-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



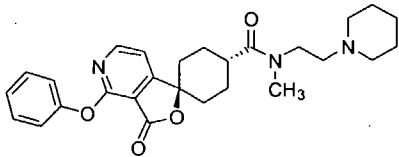
25

実施例 32 で得られた化合物及び (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸を原料として用い、実施例 21 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.40–1.50 (2H, m), 1.54–1.64 (4H, m), 1.75–1.86 (2H, m), 1.98–2.15 (4H, m), 2.31–2.56 (8H, m), 2.93–3.03 (1H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.12 (3H x 1/2, s), 3.46 (2H x 1/2, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.56 (2H x 1/2, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 4.00 (3H, s); 7.35 (1H x 1/2, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.40 (1H x 1/2, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.47 (1H, s), 8.70–8.74 (1H, m), 8.84 (1H, s); マススペクトル (ESI) : 452.2 (M+H)

10 実施例 46

トランス-4'-フェノキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジ
ン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5
'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

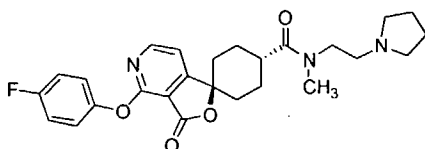


15 実施例 32 で得られた化合物及びフェノールを原料として用い、実施例 19 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.38–1.79 (6H, m), 1.80–1.91 (2H, m), 1.97–2.15 (4H, m), 2.27–2.67 (8H, m), 2.91–3.02 (1H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.46 (2H x 1/2, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.54–3.65 (2H x 1/2, m), 7.17–7.32 (4H, m), 7.39–7.47 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$); マススペクトル (ESI) : 464.2 (M+H)

実施例 47

25 トランス-4'-(4-フルオロフェノキシ)-3'-オキソ-N-メチル-N-
N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1
'-(3'H)-5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



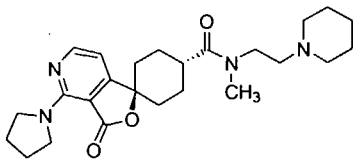
実施例 33 で得られた化合物及び 4-フルオロフェノールを原料として用い、

実施例 19 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.76–1.96 (6H, m), 1.98–2.17 (4H, m), 2.27–2.43 (2H, m), 2.52–2.88 (6H, m), 2.93–3.03 (1H, m), 2.99 (3H x 1/2, s), 3.16 (3H x 1/2, s), 3.46–3.73 (2H, m), 7.08–7.21 (4H, m), 7.25–7.34 (1H, m), 8.28–8.31 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 468.2 (M+H)

実施例 48

10 トランス-4-(ピロリジン-1-イル)-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3-H)-5-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

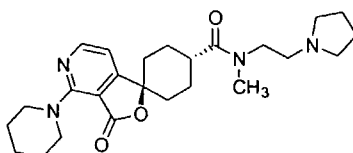


15 実施例 32 で得られた化合物及びピロリジンを原料として用い、実施例 15 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.38–1.49 (2H, m), 1.52–1.62 (4H, m), 1.69–1.80 (2H, m), 1.90–2.10 (8H, m), 2.23–2.35 (2H, m), 2.38–2.54 (6H, m), 2.88–2.96 (1H, m), 2.97 (3H x 1/2, s), 3.10 (3H x 1/2, s), 3.44 (2H x 1/2, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.54 (2H x 1/2, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.75–3.84 (4H, m), 6.72 (1H x 1/2, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.76 (1H x 1/2, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.24–8.28 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 441.2 (M+H)

25 実施例 49

トランス-4-(ピペリジン-1-イル)-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3-H)-5-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

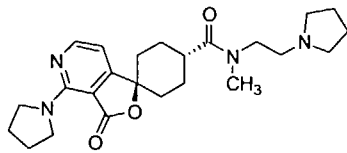


実施例 33 で得られた化合物及びピペリジンを原料として用い、実施例 15 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.63–1.86 (12H, m), 1.93–2.10 (4H, m), 2.21–2.35 (2H, m), 2.52–2.73 (6H, m), 2.88–2.98 (1H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.11 (3H x 1/2, s), 3.48 (2H x 1/2, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.57 (2H x 1/2, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.64–3.77 (4H, m), 6.79–6.88 (1H, m), 8.25–8.31 (1H, m) ; マススペクトル (ESI) : 441.2 (M+H)

10 実施例 50

トランス-4-(ピロリジン-1-イル)-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3-H)-5-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

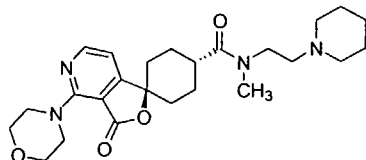


15 実施例 33 で得られた化合物及びピロリジンを原料として用い、実施例 15 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.70–2.09 (14H, m), 2.22–2.35 (2H, m), 2.52–2.72 (6H, m), 2.87–2.97 (1H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.11 (3H x 1/2, s), 3.39–3.61 (2H, m), 3.74–3.85 (4H, m), 6.70–6.78 (1H, m), 8.23–8.29 (1H, m) ; マススペクトル (ESI) : 427.2 (M+H)

実施例 51

トランス-4-(モルホリン-4-イル)-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3-H)-5-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

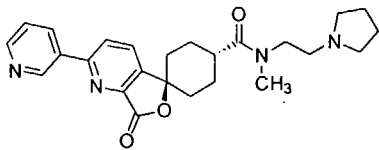


25 実施例 32 で得られた化合物及びモルホリンを原料として用い、実施例 15 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.39–1.49 (2H, m), 1.53–1.63 (4H, m), 1.68–1.84 (2H, m), 1.94–2.11 (4H, m), 2.25–2.38 (2H, m), 2.38–2.55 (6H, m), 2.90–3.00 (1H, m), 2.97 (3H x 1/2, s), 3.11 (3H x 1/2, s), 3.44 (2H x 1/2, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.55 (2H x 1/2, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.75–3.89 (8H, m), 6.92 (1H x 1/2, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.96 (1H x 1/2, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 8.29–8.34 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 457.2 (M+H)

10 実施例52

トランス-5-(ピリジン-3-イル)-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3-H)-4-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

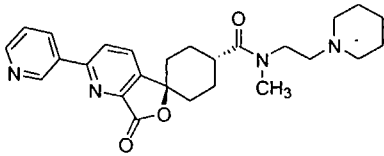


15 実施例1で得られた化合物及び3-ピリジンボロン酸を原料として用い、実施例21に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.74–1.86 (4H, m), 1.87–2.19 (6H, m), 2.23–2.40 (2H, m), 2.52–2.75 (6H, m), 2.92–3.05 (1H, m), 3.01 (3H x 1/2, s), 3.15 (3H x 1/2, s), 3.51 (2H x 1/2, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.58 (2H x 1/2, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.42–7.50 (1H, m), 7.98–8.02 (1H, m), 8.20–8.28 (1H, m), 8.48–8.52 (1H, m), 8.70–8.73 (1H, m), 9.24–9.27 (1H, m); マススペクトル (ESI) : 435.2 (M+H)

25 実施例53

トランス-5-(ピリジン-3-イル)-3-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3-H)-4-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

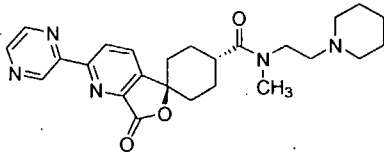


実施例 4 で得られた化合物及び 3-ピリジンボロン酸を原料として用い、実施例 21 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.38–1.51 (2H, m), 1.53–1.68 (4H, m), 1.86–2.16 (6H, m), 2.26–2.38 (2H, m), 2.41–2.63 (6H, m), 2.92–3.03 (1H, m), 3.00 (3H x 1/2, s), 3.15 (3H x 1/2, s), 3.43–3.64 (2H, m), 7.41–7.49 (1H, m), 7.96–8.03 (1H, m), 8.18–8.29 (1H, m), 8.46–8.54 (1H, m), 8.68–8.75 (1H, m), 9.26 (1H, s);
 マススペクトル (ESI) : 449.2 (M+H)

実施例 54

トランス-5'-ピラジニル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

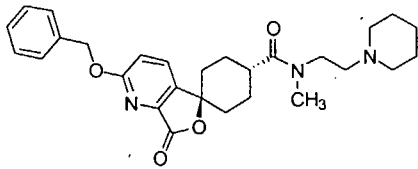


実施例 4 で得られた化合物及び 2-(トリ-n-ブチルスズ)ピラジンを原料として用い、実施例 21 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.38–1.72 (6H, m), 1.87–2.20 (6H, m), 2.30–2.65 (8H, m), 2.94–3.03 (1H, m), 3.00 (3H x 1/2, s), 3.15 (3H x 1/2, s), 3.42–3.69 (2H, m), 8.19–8.30 (1H, m), 8.62–8.70 (3H, m), 9.83 (1 x 1/2H, s), 9.84 (1H x 1/2, s); マススペクトル (ESI) : 450.2 (M+H)

25 実施例 55

トランス-5'-ベンジルオキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド

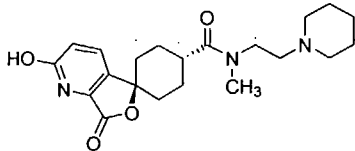


実施例4で得られた化合物及びベンジルアルコールを原料として用い、実施例10に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.38–1.51 (2H, m), 1.52–1.69 (4H, m), 1.82–1.95 (2H, m), 1.96–2.12 (4H, m), 2.15–2.59 (8H, m), 2.87–2.97 (1H, m), 2.98 (3H x 1/2, s), 3.13 (3H x 1/2, s), 3.42–3.62 (2H, m), 5.51 (2H, s), 7.01–7.08 (1H, m), 7.31–7.44 (3H, m), 7.46–7.52 (2H, m), 7.93–8.05 (1H, m) ; マススペクトル (ESI) : 478.1 (M+H)

実施例56

トランス-5'-ヒドロキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサ-1,1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド

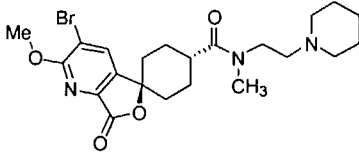


実施例55で得られた化合物 (440 mg) を酢酸エチル (10 mL)、メタノール (10 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (250 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。触媒を濾過後、減圧下濃縮する事により、表題化合物 (331 mg, 100%) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.39–1.68 (6H, m), 1.70–2.12 (6H, m), 2.15–2.35 (2H, m), 2.42–2.61 (6H, m), 2.69–3.03 (1H, m), 2.96 (3H x 1/2, s), 3.17 (3H x 1/2, s), 3.44–3.56 (2H x 1/2, m), 3.68–3.84 (2H x 1/2, m), 6.81–6.95 (1H, m), 7.63–7.83 (1H, m) ; マススペクトル (ESI) : 388.2 (M+H)

実施例57

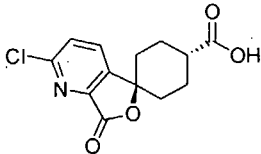
トランス-6'-ブromo-5'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド



- 5 参考例 4 (5) で得られた化合物及びN-メチル-N-(ピペリジノエチル)アミンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.39-1.50 (2H, m), 1.52-1.62 (4H, m), 1.65-2.12 (6H, m), 2.26-2.53 (8H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 2.98 (3
- 10 H x 1/2, s), 3.11 (3H x 1/2, s), 3.45 (2H x 1/2, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.54 (2H x 1/2, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.14 (3H, s), 8.17 (1H x 1/2, s), 8.22 (1H x 1/2, s); マススペクトル (ESI) : 480/482 (M+H)

参考例 1

- 15 トランス-5'-クロロ-3'-オキソ-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸の合成



- (1) トランス-5'-クロロ-3'-オキソ-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸 メチルエステルの合成
- 20 トランス-3'-オキソ-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸 (5.00 g) にメタノール (200 mL)、パラトルエンスルホン酸一水和物 (5.00 g) を加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (200 mL) に溶解し、0°C
- 25 にて尿素-過酸化水素付加物 (3.75 g) を加え、続いてトリフルオロ酢酸無水物 (5.63 mL) を滴下した。その後室温にて4時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、飽和重曹水にて中和し、酢酸エチルにて抽出

した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣にオキシ塩化りん (50 mL) を加え、100°Cにて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水及びクロロホルムを加え、炭酸カリウムにて中和した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。得られた固体に酢酸エチルを加え懸濁させた後、濾取することにより目的化合物 (3.89 g、65%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.70–1.82 (2H, m), 2.06–2.20 (6H, m), 2.80–2.86 (1H, m), 3.76 (3H, s), 7.57 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)

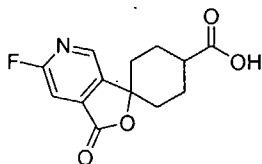
(2) トランス-5'-クロロ-3'-オキソスピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'-H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸の合成

上記(1)で得られた化合物 (3.00 g) にメタノール (120 mL) を加えた後、2N水酸化ナトリウム水溶液 (24 mL) を加え、室温にて9時間攪拌した。0°Cにて2N塩酸を用い反応液をpH2にした後、析出した固体を濾取し、50°Cにて減圧下乾燥することにより表題化合物 (2.53 g、89%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.70–1.85 (2H, m), 1.85–2.10 (6H, m), 2.63–2.75 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 12.34 (1H, br s)

参考例2

6'-フルオロ-1'-オキソ-1'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 3'-フロ [3, 4-c] ピリジン]-4-カルボン酸の合成



(1) 7'-クロロ-6'-フルオロ-1'H-ジスピロ [1,3-ジオキサラン-2, 1'-シクロヘキサン-4', 3'-フロ [3,4-c] ピリジン]-1'-オン

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (12.5 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に-60°Cにてn-ブチルリチウム (1.50 Mヘキサン溶液) (75.9 mL) を滴下した後、-78°Cにて30分間攪拌した。反応液

に -78°C にて3-クロロ-2-フルオロイソニコチン酸 (5.00 g) を加え、 -78°C にて2時間攪拌した後、反応液に -78°C にて1,4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-オン (5.78 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を加え、 -78°C にて30分間攪拌した。反応液を氷冷下まで昇温した
5 後、水及びヘキサンを順次加えた。水層と有機層を分離後、水層に2M塩酸を加え酸性 (pH 1~2) とし、室温にて2時間攪拌した。生成した固体を濾過後、水にて洗浄、減圧乾燥し、表題化合物 (4.39 g, 49%) を淡褐色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.79-1.93 (4H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.24-2.39 (2H, m), 3.98-4.08 (4H, m), 8.25 (1H, s)

(2) 6'-フルオロ-1'-H, 4H-スピロ [シクロヘキサン-1, 3'-フロロ [3, 4-c] ピリジン] -1'-, 4-ジオン

上記 (1) で得られた化合物 (4.38 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2.00 mL) 及び触媒として10%パラジウム-炭素 (500 mg) を順次加え、水素雰囲気下、室温にて一終夜攪拌した。
15 触媒を濾過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチルにて洗浄、減圧乾燥した。得られた残渣 (4.01 g) のアセトン (40 mL) 溶液に、室温にて水 (40 mL) 及びパラトルエンスルホン酸一水和物 (274 mg) を順次加え、
20 加熱還流下、一終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を飽和重曹水にて希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=33% \rightarrow 50%) にて精製し、表題化合物 (2.36 g, 72%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 2.18-2.30 (2H, m), 2.43-2.62 (4H, m), 2.89-3.03 (2H, m), 7.40-7.43 (1H, m), 8.43 (1H, s)

(3) 6'-フルオロ-4-メチレン-1'-H-スピロ [シクロヘキサン-1, 3'-フロロ [3, 4-c] ピリジン] -1'-オン

(メチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (34.9 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 懸濁液に、 -78°C にてn-ブチルリチウム (2.6Mヘキサン溶液) (33.0 mL) を加えた後、 0°C まで昇温し、さらに2時間攪拌した。反応液を -78°C に冷却した後、上記 (2) で得られた化合物 (10.4

g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を、 -78°C にて加えた。反応液を室温まで昇温した後、1 M塩酸を加え pHを4~5に調製した。反応液を一終夜攪拌した後、水にて希釈、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル:ヘキサン=4%~5%~50%) にて精製し、表題化合物 (6.00 g, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.91–2.14 (4H, m), 2.38–2.49 (2H, m), 2.54–2.70 (2H, m), 4.87 (2H, s), 7.33–7.40 (1H, m), 8.38 (1H, s)

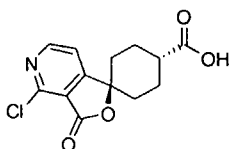
(4) 6'-フルオロ-1'-オキソ-1'H-スピロ [シクロヘキサン-1, 3'-フロ [3, 4-c] ピリジン] -4-カルボン酸

上記 (4) で得られた化合物 (5.82 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、氷冷下にてボランメチルスルフィド錯体 (2.75 mL) を加えた。反応液を室温に昇温した後、1時間攪拌した。反応液に氷冷下、4 M水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) 及び30%過酸化水素 (40 mL) を順次加えた後、室温まで昇温した。反応液に 0°C にて6 M塩酸を加え、pH4に調製した後、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=50%→60%→66%) にて精製した。得られた残渣 (6.50 g) のアセトン (90 mL) 溶液に、氷冷下、ジョーンズ試薬 (10 mL) を加えた。氷冷下にて1時間攪拌した後、反応液を水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮し、表題化合物 (4.53 g, 68%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.80–2.35 (8H, m), 2.90–2.99 (1H, m), 7.35–7.40 (1H, m), 8.40–8.50 (1H, m)

参考例 3

トランス-4'-クロロ-3'-オキソ-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボン酸の合成



30

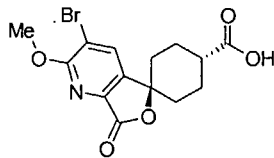
トランス-3'-オキソ-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'H) -

5'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸を原料として用い、参考例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.71-1.84 (2H, m), 2.07-2.31 (6H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.64 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)

参考例4

トランス-6'-ブromo-5'-メトキシ-3'-オキサースピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸
の合成



(1) トランス-5'-ベンジルオキシ-3'-オキサースピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸の合成

ベンジルアルコール (770 mg) を DMF (10 mL) に溶解し、0°C にて水素化ナトリウム (340 mg) を加え、0°C にて20分間攪拌した。この溶液に、参考例1で得られたトランス-5'-クロロ-3'-オキサースピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸 (500 mg) を加え、60°C にて2時間攪拌した。

0°C にて6N塩酸を用い pH 2 にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (バイオタージカラム、クロロホルム:メタノール=1%-5%、グラジェント) にて精製し、表題化合物 (532 mg、85%) を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ) : 1.70-1.83 (2H, m), 2.02-2.28 (6H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 5.51 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31-7.43 (3H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

(2) トランス-5'-ベンジルオキシ-3'-オキサースピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸メチルエステル

の合成

上記(1)で得られた化合物(460mg)にメタノール(5.0mL)、パラトルエンスルホン酸一水和物(400mg)を加え、3時間加熱還流した。飽和重曹水を加え中和した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮することにより、表題化合物

5 (467mg、98%)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) : 1.69–1.80 (2H, m), 2.02–2.21 (6H, m), 2.77–2.85 (1H, m), 3.76 (3H, s), 5.51 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.31–7.43 (3H, m), 7.46–7.52 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

10

(3) トランス-5'-ヒドロキシ-3'-オキソスピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸メチルエステルの合成

上記(2)で得られた化合物(440mg)をメタノール(20mL)、酢酸エチル(10mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(250mg)を加えた後、水素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物(331mg、100%)を無色固体として得た。

15

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.61–1.73 (2H, m), 1.85–2.07 (6H, m), 2.75–2.82 (1H, m), 3.67 (3H, s), 6.84 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 12.16 (1H, s)

20

(4) トランス-6'-ブロモ-5'-メトキシ-3'-オキソスピロ[シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸メチルエステルの合成

25

上記(3)で得られた化合物(320mg)をDMF(6.0mL)に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(247mg)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(バイオタージカラム、クロロホルム:メタノール=0%–6%、グラジェント)にて精製し、表題化合物(520mg)を無色固体、粗精製物として得た。

30

得られた粗精製物(200mg)にクロロホルム(20mL)を加え、炭酸銀(500mg)、ヨウ化メチル(1.0mL)を加えた後40°Cにて7時間攪拌した。ヨウ化メチル(1.0mL)を加え、さらに22時間攪拌した。反応液を

セライトろ過、ろ液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（バイオタージカラム、ヘキサン：酢酸エチル＝0%－100%、グラジェント）にて精製し、表題化合物（112mg、68%）を無色固体として得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) : 1.68–1.78 (2H, m), 2.00–2.19 (6H, m), 2.78–2.85 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.96 (1H, s)

(5) トランス-6'-ブromo-5'-メトキシ-3'-オキソースピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾフラン]-4-カルボン酸の合成

- 10 上記(4)で得られた化合物(154mg)にメタノール(5.0mL)を加えた後、2N水酸化ナトリウム水溶液(0.83mL)を加え、室温にて16時間攪拌した。0°Cにて2N塩酸を用い反応液をpH2にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮することにより、表題化合物(145mg、98%)を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) : 1.70–1.82 (2H, m), 2.02–2.25 (6H, m), 2.87–2.95 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.97 (1H, s)

- 20 実施例で合成した下記化合物を被検化合物として行った薬理試験例を以下に示す。

(薬理試験例1：ヒスタミンアナログ結合阻害試験)

- 25 ヒトヒスタミンH3受容体をコードするcDNA配列 [国際特許出願WO00/39164号明細書参照] を、発現ベクターpCR2.1、pEF1x (インビトロジェン社製) 及びpCI-neo (プロメガ社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをカチオン性脂質法 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America)、84巻、7413頁(1987年)参照] を用いて宿主細胞、HEK293及びCHO-K1 (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、ヒスタミンH3受容体発現細胞を得た。
- 30

ヒスタミンH₃受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び
 20,000cpmの[³H]N- α -メチルヒスタミン(NEN社製)とともに、
 アッセイ緩衝液(50mM Tris緩衝液、pH7.4)中で25°C、2
 時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/Cにて濾過した。50
 5 mM Tris緩衝液、pH7.4にて洗浄後、グラスフィルター上の放射活性
 を求めた。非特異的結合は10 μ Mチオペラミド(SIGAM社製)存在下で
 測定し、特異的N- α -メチルヒスタミン(結合に対する被験化合物の50%阻
 害濃度(IC₅₀値)を求めた[モレキュラー・ファーマコロジー(Molecular
 10 Pharmacology)、5.5巻、1101頁(1999年)参
 照]。その結果を表1に示す。

表1.

実施例化合物	IC ₅₀ (nM)
3	0.72
11	0.92
13	0.92
17	1.90
21	0.42
34	0.32
41	0.51
45	0.14
54	0.07

上記のとおり、本発明に係る化合物は、ヒスタミンH₃受容体に対するN- α -
 α -メチルヒスタミン(ヒスタミンアナログ)の結合を強力に阻害した。

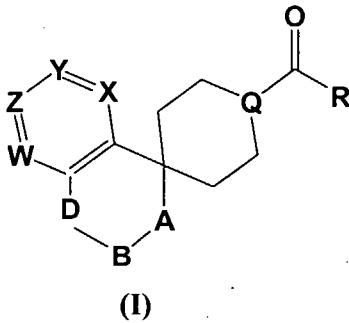
15 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、ヒスタミンH₃受容体拮抗作用又は逆作用を有してお
 り、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾
 患、狭心症、急性・うっ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓
 病、電解質異常等の循環器系疾患、又は、睡眠障害、睡眠障害を伴う各種疾患
 20 (例えば、特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時
 周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、

- レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、不安、統合失調症)、過食症、情動障害、てんかん、譫妄、痴呆、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、モルヒネ耐性、麻薬依存症、
- 5 アルコール依存症、震顫等の中枢及び末梢神経系疾患の予防又は治療に有用である。

請求の範囲

1. 式 (I)



[式中、

- 5 X、Y、Z及びWは、それぞれ独立して、置換基群 α からなる群より選択される置換基を有していてもよいメチン基又は窒素原子を示し、但し、X、Y、Z及びWの全てが、同時に置換基群 α からなる群より選択される置換基を有していてもよいメチン基となることはなく、

10 Aは、 $-(C(R^3)(R^4))_{m_1}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 又は $-N(R^5)-$ を示し、

Bは、 $-N(SO_2R^1)-$ 、 $-N(COR^2)-$ 、 $-N(R^{50})-$ 、 $-O-$ 又は $-C(O)-$ を示し、

Dは、 $-(C(R^{30})(R^{40}))_{m_2}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^{51})-$ 又は $-C(O)-$ を示し、

15 m_1 及び m_2 は、それぞれ独立して、0又は1を示し、

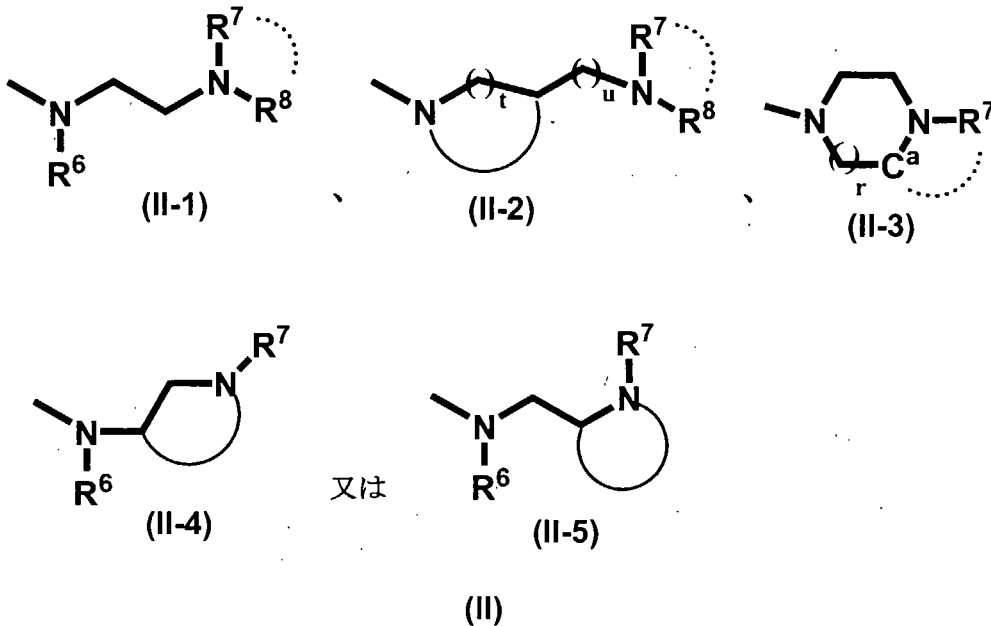
R^1 、 R^2 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示し、

R^3 、 R^4 、 R^{30} 及び R^{40} は、それぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、アラルキル基又はアリール基を示し、

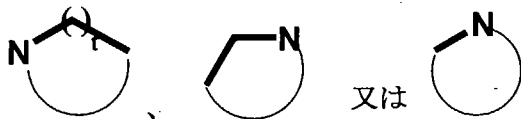
20 R^{50} 及び R^{51} は、それぞれ独立して、水素原子又は低級アルキル基を示し、

Qは、メチン基又は窒素原子を示し、

Rは、式 (II)



(式中、 R^6 は、水素原子又は低級アルキル基を示し、 R^7 及び R^8 は、それぞれ独立して、低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、ヘテロアリーールアルキル基を示すか、又は R^7 、 R^8 及びそれらが互いに結合する窒素原子が一緒になって4乃至8員の含窒素脂肪族複素環式基を形成し、 R^7 は、 C^a 及びそれらが互いに結合する窒素原子と一緒に4乃至8員の含窒素脂肪族複素環式基を形成してもよく、式(II-2)、(II-4)及び(II-5)中の式



は、4乃至8員の含窒素脂肪族複素環式基を示し、 r は、0乃至2を示し、 t は、0又は1を示し、 u は、0又は1を示し、但し $t+u=1$ を満たす)で表される基を示し、そして、式(II)における任意の水素原子は、低級アルキル基(該低級アルキル基は、ハロゲン原子、オキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい)、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基(該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい)及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を有していてもよい。]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

ただし、置換基群 α は、以下を意味する。

置換基群 α

ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基(該基は、ハロゲン原子、ヒドロ

キシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい)、シクロアルキル基(該基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい)、アルコキシ基(該基は、シクロアルキル基、ハロゲン原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい)、アミノ基、シアノ基、モノ若しくはジ-低級アルキルアミノ基、ホルミル基、アルカノイル基、モノ若しくはジ-低級アルキルカルバモイル基、アリアルカルバモイル基、ヘテロアリアルカルバモイル基、アリアルアルキルカルバモイル基、ヘテロアリアルアルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルチオ基、アリアルオキシカルボニルアミノ基、アリアルアルキルオキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルカノイルアミノ基、アリアルカルボニルアミノ基、アリアルアルキルカルボニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アリアルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルファモイル基、アリアルスルファモイル基、アリアル基、アリアルオキシ基、ヘテロアリアル基、アラルキル基及びアラルキルオキシ基。

2. X、Y、Z及びWのうちの1又は2が窒素原子である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

3. X、Y、Z及びWのうちの1が窒素原子である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

4. Qがメチン基である請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5. Aが-O-若しくは-N(R⁵)-であり、Bが-C(O)-であり、Dが-(C(R³⁰)(R⁴⁰))_{m2}-であり、かつ、m2が0若しくは1である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

6. Aが-C(O)-であり、Bが-O-又は-N(R⁵⁰)-であり、Dが-(C(R³⁰)(R⁴⁰))_{m2}-であり、かつ、m2が0又は1である請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

7. Aが-(C(R³)(R⁴))_{m1}-であり、Bが-O-であり、Dが-(C(R³⁰)(R⁴⁰))_{m2}-であり、m1が0であり、かつ、m2が1である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

8. Aが-(C(R³)(R⁴))_{m1}-であり、Bが-C(O)-であり、Dが-O-、-N(R⁵¹)-又は-(C(R³⁰)(R⁴⁰))_{m2}-であり、m1が0又は1であり、m2が0である請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

9. Rが式(II-1)、(II-2)、(II-3)又は(II-4)

である請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10. R が式 (I I - 1)、(I I - 4) 又は (I I - 5) であり、R⁶ が低級アルキル基である請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5 11. R が式 (I I - 1) である請求項 10 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

12. R⁷ 及び R⁸ が一緒になって、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ハロゲン原子、オキシ基又はアルコキシ基で置換されていてもよい)、シクロアルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基 (該アルコキシ基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい) 及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を
10 有していてもよい、4 乃至 8 員の含窒素脂肪族複素環式基を形成する、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

13. 式 (I) で表される化合物が、
トランス-5'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-ア
15 ザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド、

トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾ
フラン]-4-カルボキサミド、

20 トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-アザイソベンゾ
フラン]-4-カルボキサミド、

トランス-5'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-4'-ア
25 ザイソベンゾフラン]-4-カルボキサミド、

トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾ
フラン]-4-カルボキサミド、

30 トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-5'-アザイソベンゾ
フラン]-4-カルボキサミド、

トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-(3'H)-6'-アザイソベンゾ
フラン]-4-カルボキサミド、

- トランス-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -7'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'-フルオロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -6'-アザイソベンゾフラン-4-カルボキサミド、
- 5 トランス-5'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 10 トランス-5'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'-プロポキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 20 トランス-5'- (モルホリン-4-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'- (ジメチルアミノ) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 25 トランス-5'- (ピペリジン-1-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 30 トランス-5'- (ピペリジン-1-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- トランス-5'-フェノキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'- (ピリジン-3-イルオキシ) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 5 トランス-5'-フェニル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'-フェニル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 10 トランス-5'-フェニル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'- (4-フルオロフェニル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 15 トランス-5'- (ピリミジン-5-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'- (6-メトキシピリジン-3-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 20 トランス-5'- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'- (6-メトキシピリジン-3-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 25 トランス-5'- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 30 トランス-5'- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘ

キサシ-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 5 トランス-5'-エチル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサシ-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

N-メチル-7'-オキソ-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル) -7'-H-スピロ [シクロヘキサシ-1, 5'-フロ [3, 4-b] ピリジン] -4-カルボキサミド、

- 10 トランス-4'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサシ-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-クロロ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサシ-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 15 トランス-4'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサシ-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサシ-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 20 トランス-4'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサシ-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-エトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサシ-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 25 トランス-4'-イソプロポキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサシ-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

トランス-4'-イソプロポキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサシ-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- 30 トランス-4'-シクロプロピルメトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-

- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-4' -メチル-3' -オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -ア
- 5 ザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-4' -エチル-3' -オキソ-N-メチル-N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-4' -フェニル-3' -オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジ
- 10 ン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-4' - (4-フルオロフェニル) -3' -オキソ-N-メチル-N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 15 トランス-4' - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3' -オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-4' -フェノキシ-3' -オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジ
- 20 ン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-4' - (4-フルオロフェノキシ) -3' -オキソ-N-メチル-N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 25 トランス-4' - (ピロリジン-1-イル) -3' -オキソ-N-メチル-N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
 トランス-4' - (ピペリジン-1-イル) -3' -オキソ-N-メチル-N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 30 トランス-4' - (ピロリジン-1-イル) -3' -オキソ-N-メチル-N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) -スピロ [シクロヘキサン-1, 1' - (3' H) -5' -アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、

- トランス-4'-（モルホリン-4-イル）-3'-オキソ-N-メチル-N-
 （2-ピペリジン-1-イルエチル）-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-
 （3'H）-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 5 トランス-5'-（ピリジン-3-イル）-3'-オキソ-N-メチル-N-
 （2-ピロリジン-1-イルエチル）-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-
 （3'H）-4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'-（ピリジン-3-イル）-3'-オキソ-N-メチル-N-
 （2-ピペリジン-1-イルエチル）-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-
 （3'H）-4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- 10 トランス-5'-ピラジニル-3'-オキソ-N-メチル-N-（2-ピペリジ
 ン-1-イルエチル）-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-（3'H）-4
 '-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'-ベンジルオキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-（2-ピペ
 リジン-1-イルエチル）-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-（3'H）-
 15 4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、
- トランス-5'-ヒドロキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-（2-ピペリジ
 ン-1-イルエチル）-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-（3'H）-4
 '-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミド、又は
- トランス-6'-ブromo-5'-メトキシ-3'-オキソ-N-メチル-N-
 20 （2-ピペリジン-1-イルエチル）-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'-
 （3'H）-4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミドである請求項
 1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

14. 式(I)で表される化合物が、トランス-5'-メトキシ-3'-
 オキソ-N-メチル-N-（2-ピペリジン-1-イルエチル）-スピロ [シク
 25 ロヘキサン-1, 1'-（3'H）-4'-アザイソベンゾフラン] -4-カル
 ボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

15. 式(I)で表される化合物が、トランス-5'-メトキシ-3'-
 オキソ-N-メチル-N-（2-ピロリジン-1-イルエチル）-スピロ [シク
 ロヘキサン-1, 1'-（3'H）-4'-アザイソベンゾフラン] -4-カル
 30 ボキサミドである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

16. 式(I)で表される化合物が、トランス-4'-メトキシ-3'-
 オキソ-N-メチル-N-（2-ピペリジン-1-イルエチル）-スピロ [シク
 ロヘキサン-1, 1'-（3'H）-5'-アザイソベンゾフラン] -4-カル

ボキサミドである請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

17. 式 (I) で表される化合物が、トランス-4'-メチル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミドである請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

18. 式 (I) で表される化合物が、トランス-4'- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -5'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミドである請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

19. 式 (I) で表される化合物が、トランス-5'-ピラジニル-3'-オキソ-N-メチル-N-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-スピロ [シクロヘキサン-1, 1'- (3'-H) -4'-アザイソベンゾフラン] -4-カルボキサミドである請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20. 請求項 1 乃至 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするヒスタミン受容体 3 アンタゴニスト。

21. 請求項 1 乃至 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とするヒスタミン受容体 3 インバーサゴニスト。

22. 請求項 1 乃至 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患、震顫の予防剤又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/322911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (See extra sheet)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D491/107, A61K31/4355, A61K31/4545, A61K31/506, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/00, A61P9/02, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P19/10, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/20,		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA Plus (STN), CA old (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2003/014083 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 February, 2003 (20.02.03), Full text; particularly, page 7, lines 19 to 27; page 25; formula (VII), (VIII); pages 156 to 157; examples 22, 23; pages 188 to 213; Claims & EP 1415986 A1 & KR 2004023731 A & NO 200400534 A & AU 2002323787 A1 & HU 200401108 A2 & BR 200211740 A & JP 2003-519033 A & US 2004/259890 A1 & CN 1538956 A & MX 2004001144 A1 & ZA 200400091 A	1-5, 8-10, 22 20, 21 6, 7, 11-19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 January, 2007 (05.01.07)		Date of mailing of the international search report 16 January, 2007 (16.01.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/322911

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2005/063745 A2 (ARENA PHARMACEUTICALS, INC.), 14 July, 2005 (14.07.05), Full text; particularly, page 7, line 6 to page 10, line 31; pages 178 to 213; Claims & EP 1716148 A2	1-3, 9-11, 22 12, 20, 21 4-8, 13-19
Y	Translated by Hirosh NAGASE, "Saishin Souyaku Kagaku Jokan" Dai 1 Pan, 15 August, 1998 (15.08.98), pages 273 to 296	12
Y	WO 2005/028438 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 March, 2005 (31.03.05), Full text; particularly, page 2, line 4 to page 5, line 2 & EP 1669350 A1 & AU 2004274309 A1	20, 21
Y	JP 2005-529942 A (Novo Nordisk A/S), 06 October, 2005 (06.10.05), Full text; particularly, page 6, Par. No. [0003] to page 7, Par. No. [0007] & WO 2003/104235 A1 & US 6906060 B2 & AU 2003229535 A1 & EP 1513842 A1	20, 21
Y	WO 2004/037801 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.), 06 May, 2004 (06.05.04), Full text; particularly, page 1, line 30 to page 3, line 8 & US 2004/110746 A1 & AU 2003301552 A1 & NO 200502278 A & EP 1558595 A1 & BR 200315644 A & TW 200418476 A & MX 2005004384 A1 & JP 2006-510609 A & KR 2005055775 A & CN 1729180 A & ZA 200504067 A	20, 21
A	JP 2002-529464 A (MERCK & CO., INC.), 10 September, 2002 (10.09.02), Full text & WO 2000/27845 A1 & AU 756797 B & US 6191160 B1 & EP 1129089 B1 & CN 1568515 A	1-22
A	WO 1999/22735 A1 (MERCK & CO., INC.). 14 May, 1999 (14.05.99), Full text & AU 9912854 A & US 6117880 A	1-22
A	JP 2005-519955 A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 July, 2005 (07.07.05), Full text & WO 2003/076443 A1 & AU 2003221319 A1 & EP 1483266 A1	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/322911

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/050652 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 June, 2004 (17.06.04), Full text & AU 2003302640 A1 & EP 1566384 A1 & JP 2004-556840 A & US 2006/111380 A1	1-22
A	JP 2002-30086 A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 January, 2002 (29.01.02), Full text & WO 2001/14376 A1 & US 6326375 B1 & AU 767229 B & EP 1204663 B1 & JP 3411262 B2 & NO 200200814 A & BR 200013423 A & KR 2002021410 A & CN 1370168 A & ZA 200200734 A & NZ 517057 A & MX 223196 B	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/322911

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D491/107(2006.01)i, A61K31/4355(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i,
A61P9/02(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/32(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/32

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照</p>											
<p>B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D491/107, A61K31/4355, A61K31/4545, A61K31/506, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/00, A61P9/02, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P13/12, A61P19/10, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/14, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/32</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2007年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2007年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2007年	日本国実用新案登録公報	1996-2007年	日本国登録実用新案公報	1994-2007年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2007年										
日本国実用新案登録公報	1996-2007年										
日本国登録実用新案公報	1994-2007年										
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA Plus(STN), CA old(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), WPIDS(STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X Y A</td> <td> WO 2003/014083 A1 (萬有製薬株式会社) 2003.02.20, 全文、特に、 第7頁第19-27行、第25頁式(VII), (VIII)、第156-157頁実施例 22, 23、第188-213頁請求の範囲 & EP 1415986 A1 & KR 2004023731 A & NO 200400534 A & AU 2002323787 A1 & HU 200401108 A2 & BR 200211740 A & JP 2003-519033 A & US 2004/259890 A1 & CN 1538956 A & MX 2004001144 A1 & ZA 200400091 A </td> <td> 1-5, 8-10, 22 20, 21 6, 7, 11-19 </td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X Y A	WO 2003/014083 A1 (萬有製薬株式会社) 2003.02.20, 全文、特に、 第7頁第19-27行、第25頁式(VII), (VIII)、第156-157頁実施例 22, 23、第188-213頁請求の範囲 & EP 1415986 A1 & KR 2004023731 A & NO 200400534 A & AU 2002323787 A1 & HU 200401108 A2 & BR 200211740 A & JP 2003-519033 A & US 2004/259890 A1 & CN 1538956 A & MX 2004001144 A1 & ZA 200400091 A	1-5, 8-10, 22 20, 21 6, 7, 11-19		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X Y A	WO 2003/014083 A1 (萬有製薬株式会社) 2003.02.20, 全文、特に、 第7頁第19-27行、第25頁式(VII), (VIII)、第156-157頁実施例 22, 23、第188-213頁請求の範囲 & EP 1415986 A1 & KR 2004023731 A & NO 200400534 A & AU 2002323787 A1 & HU 200401108 A2 & BR 200211740 A & JP 2003-519033 A & US 2004/259890 A1 & CN 1538956 A & MX 2004001144 A1 & ZA 200400091 A	1-5, 8-10, 22 20, 21 6, 7, 11-19									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。									
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>									
<p>国際調査を完了した日 05.01.2007</p>		<p>国際調査報告の発送日 16.01.2007</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 當麻 博文 電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>									
		4C	3543								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	WO 2005/063745 A2 (ARENA PHARMACEUTICALS, INC.) 2005.07.14, 全文、特に、第7頁第6行-第10頁第31行、第178-213頁 Claims & EP 1716148 A2	1-3, 9-11, 22 12, 20, 21 4-8, 13-19
Y	長瀬博 訳, 最新創薬化学上巻, 第1版, 1998.08.15, p.273-296	12
Y	WO 2005/028438 A1 (萬有製薬株式会社) 2005.03.31, 全文、特に、第2頁第4行-第5頁第2行 & EP 1669350 A1 & AU 2004274309 A1	20, 21
Y	JP 2005-529942 A (ノボ ノルディスク アクティーゼルスカブ) 2005.10.06, 全文、特に、第6頁【0003】-第7頁【0007】 & WO 2003/104235 A1 & US 6906060 B2 & AU 2003229535 A1 & EP 1513842 A1	20, 21
Y	WO 2004/037801 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.) 2004.05.06, 全文、特に、第1頁第30行-第3頁第8行 & US 2004/110746 A1 & AU 2003301552 A1 & NO 200502278 A & EP 1558595 A1 & BR 200315644 A & TW 200418476 A & MX 2005004384 A1 & JP 2006-510609 A & KR 2005055775 A & CN 1729180 A & ZA 200504067 A	20, 21
A	JP 2002-529464 A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド) 2002.09.10, 全文 & WO 2000/27845 A1 & AU 756797 B & US 6191160 B1 & EP 1129089 B1 & CN 1568515 A	1-22
A	WO 1999/22735 A1 (MERCK & CO., INC.) 1999.05.14, 全文 & AU 9912854 A & US 6117880 A	1-22
A	JP 2005-519955 A (萬有製薬株式会社) 2005.07.07, 全文 & WO 2003/076443 A1 & AU 2003221319 A1 & EP 1483266 A1	1-22
A	WO 2004/050652 A1 (萬有製薬株式会社) 2004.06.17, 全文 & AU 2003302640 A1 & EP 1566384 A1 & JP 2004-556840 A & US 2006/111380 A1	1-22
A	JP 2002-30086 A (萬有製薬株式会社) 2002.01.29, 全文 & WO 2001/14376 A1 & US 6326375 B1 & AU 767229 B & EP 1204663 B1 & JP 3411262 B2 & NO 200200814 A & BR 200013423 A & KR 2002021410 A & CN 1370168 A & ZA 200200734 A & NZ 517057 A & MX 223196 B	1-22

発明の属する分野の分類

C07D491/107(2006.01)i, A61K31/4355(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P9/02(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i,
A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P25/32(2006.01)i