

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-196966

(P2009-196966A)

(43) 公開日 平成21年9月3日(2009.9.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/10 (2006.01)</b>	C07D 471/10 102	4C065
<b>C07D 519/00 (2006.01)</b>	C07D 519/00 301	4C072
<b>A61K 31/4545 (2006.01)</b>	A61K 31/4545	4C086
<b>C07D 471/20 (2006.01)</b>	C07D 471/20 CSP	
<b>A61K 31/551 (2006.01)</b>	A61K 31/551	

審査請求 未請求 請求項の数 8 OL (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-43305 (P2008-43305)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成20年2月25日 (2008.2.25)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
		(72) 発明者	鎌田 信 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番 85号 武田薬品工業株式会社内
		(72) 発明者	山下 徹 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番 85号 武田薬品工業株式会社内
		Fターム(参考)	4C065 AA15 BB05 CC01 CC02 CC06 CC08 DD03 EE02 EE03 HH09 JJ01 KK01 LL04 PP13 PP18 QQ05

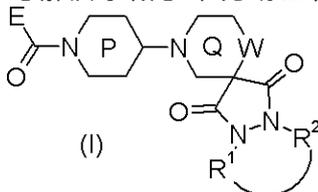
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラゾリジンジオン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 ACC 阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する化合物を提供すること。

【解決手段】 本発明は、式(I)：



[ 式中、各記号は明細書記載のとおり ] で表される化合物またはその塩。

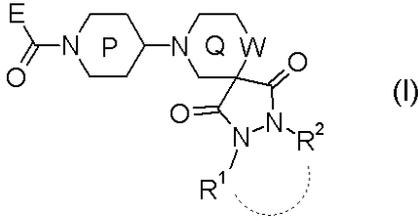
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

[ 式中、

E は、置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香環基を；

環 P は、さらに置換されていてもよいピペリジン環を；

W は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>またはNR<sup>3c</sup> (R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>およびR<sup>3c</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素原子または置換基を示す。)を；

環 Q は、さらに置換されていてもよい 6 員の含窒素非芳香族複素環を；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、隣接する 2 個の窒素原子と共に、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する。]

20

で表される化合物またはその塩。

## 【請求項 2】

E で示される、置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香環基における縮合していてもよい芳香環基が、縮合していてもよいチエニルである、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 3】

請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

## 【請求項 5】

アセチル - C o A カルボキシラーゼ阻害剤である、請求項 4 記載の医薬。

30

## 【請求項 6】

肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症または癌の予防または治療剤である、請求項 4 記載の医薬。

## 【請求項 7】

肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症または癌の予防または治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

## 【請求項 8】

請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症または癌の予防または治療方法。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アセチル - C o A カルボキシラーゼ (本明細書中、ACC と略記することがある) 阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、又は癌等の予防・治療に有用な複素環化合物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

50

A C C は、アセチル - C o A をマロニル - C o A に変換する酵素であり、脂肪酸代謝での律速反応を触媒する。A C C 触媒反応の産物であるマロニル - C o A は、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ - 1 (CPT-1) のフィードバック阻害により、ミトコンドリアの脂肪酸酸化を阻害する。従って、A C C は肝臓と骨格筋での炭水化物と脂肪酸利用のバランスを制御する際、また、肝臓、骨格筋、脂肪組織でのインスリン感受性を制御する際に鍵となる役割を演ずる。

## 【 0 0 0 3 】

A C C 阻害によるマロニル - C o A レベルの低下は、脂肪酸酸化の増加、肝臓におけるトリグリセライド (TG) 豊富な (rich) リポ蛋白質 (VLDL) の分泌低下、膵臓におけるインスリン分泌の制御、さらには肝臓、骨格筋、脂肪組織でのインスリン感受性の改善を促し得る。

10

## 【 0 0 0 4 】

また、脂肪酸酸化を促進し、脂肪酸のデノボ (de novo) 合成を抑制することによって、A C C 阻害作用を有する化合物の長期投与は、低脂肪食事を摂取する肥満被験体において、肝臓と脂肪組織の TG 含量を大きく減少させ、体脂肪を選択的に減少させ得る。

## 【 0 0 0 5 】

従って、A C C 阻害作用を有する化合物は、メタボリックシンドローム、肥満症、高血圧症、糖尿病、アテローム性動脈硬化と関連する心臓血管系疾患等の予防および治療に極めて有用である。

## 【 0 0 0 6 】

一方、A C C 阻害剤としては以下の化合物が報告されている。

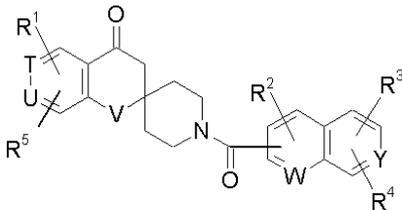
20

## 【 0 0 0 7 】

( 1 ) 式 :

## 【 0 0 0 8 】

## 【 化 1 】



30

## 【 0 0 0 9 】

[ 式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>5</sup> は、独立して、水素原子、ハロゲン、低級アルコキシ基、- Q<sup>1</sup> - N ( R<sup>a</sup> ) - Q<sup>2</sup> - R<sup>b</sup>、低級アルキル基 (ハロゲン等で置換可能)、アリールまたは複素環基 (ハロゲン等で置換可能) 等を ;

R<sup>2</sup> , R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、独立して、水素原子、ハロゲン、低級アルコキシ基 (ハロゲン等で置換可能)、アリールまたは芳香族複素環基 (ハロゲン等で置換可能) 等を ;

Q<sup>1</sup> および Q<sup>2</sup> は、独立して、単結合、- C O -、- S O<sub>2</sub> - 等を ;

R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> は、独立して、水素原子、ハロゲン、低級アルコキシ基、- N ( R<sup>i</sup> ) R<sup>j</sup>、低級アルキル基 (ハロゲン等で置換可能)、低級アルキル基 (ハロゲン等で置換可能) で置換されていてもよい芳香族複素環基等を ;

40

R<sup>i</sup> および R<sup>j</sup> は、独立して、水素原子、低級アルキル基またはハロ低級アルキル基を ;

T、U、W および Y は、独立して、窒素原子またはメチンを ;

V は、酸素原子または硫黄原子を示す。]

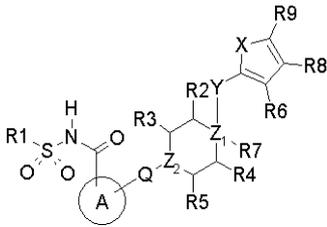
で表される化合物 (特許文献 1 および 2 参照)。

## 【 0 0 1 0 】

( 2 ) 式 :

## 【 0 0 1 1 】

## 【化 2】

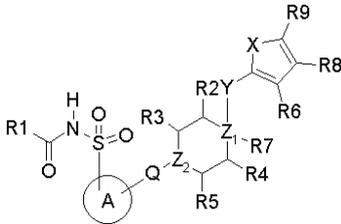


## 【 0 0 1 2 】

または

## 【 0 0 1 3 】

## 【化 3】



## 【 0 0 1 4 】

[ 式 中、

環 A は、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい環状アルケニル基または置換されていてもよい環状アルキル基を；

Q は、 $-CH_2-$ 、 $-C_2H_4-$ 、 $-C_3H_6-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH_2NHCO-$ 、 $-NHCOCH_2-$ 、 $-CONHCH_2-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-CH_2NHCS-$ 、 $-NHCSCH_2-$ 、 $-CSNHCH_2-$ 、 $-NHCS-$ 、 $-CSNH-$ 、 $-NHCSNH-$ 、 $-CH_2NHSO_2-$ 、 $-NHSO_2CH_2-$ 、 $-SO_2NHCH_2-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$  または  $-NH-$  を；

R 1 は、置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルコキシ基等を；

R 2 ~ R 9 は、独立して、置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン等を；

X は、 $-CR_{10}=CR_{11}-$ 、 $-N=CR_{10}-$ 、 $-CR_{10}=N-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$  または  $-CH(R_{10})-$  を；

R 10 および R 11 は、独立して、置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル基、置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルコキシ基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン等を；

Y は、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{13})-$ 、 $-CH(R_{14})-$  または  $-O-$  を；

R 13 は、置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、水素原子等を；

R 14 は、置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルキル基、置換されていてもよい  $C_{1-12}$  アルコキシ基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン等を；

Z 1 は、窒素原子または炭素原子を示す（但し、Z 1 が窒素原子の場合、R 7 は無置換であり、Z 1 が炭素原子である場合、R 6 と R 7 は一緒になって下記 (a) ~ (x) の結合様式を有してもよい；

## 【 0 0 1 5 】

10

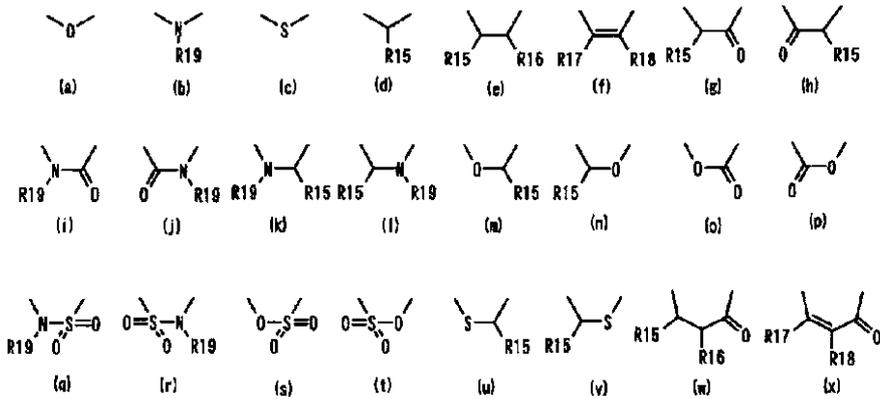
20

30

40

50

## 【化 4】



10

## 【 0 0 1 6 】

； R 1 5 ~ R 1 8 は、独立して、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 1<sub>2</sub> アルキル基、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 1<sub>2</sub> アルコキシ基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン等を；

R 1 9 は、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 1<sub>2</sub> アルキル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、水素原子等を； Z 2 は、 - C H = または N を示す。]

で表される化合物（特許文献 3 参照）。

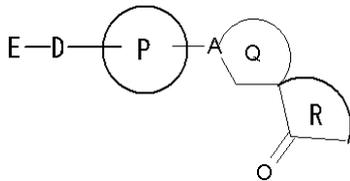
20

## 【 0 0 1 7 】

( 3 ) 式：

## 【 0 0 1 8 】

## 【化 5】



30

[ 式中、

E は、置換されていてもよい環状基を；

D は、カルボニル基またはスルホニル基を；

A は、C H または N を；

環 P は、さらに置換されていてもよい 5 ないし 7 員環を；

環 Q は、さらに置換されていてもよい 5 ないし 7 員非芳香環を；

環 R は、さらに置換されていてもよく、縮合していてもよい 5 ないし 7 員非芳香環を示す。]

で表される化合物（特許文献 4 参照）。

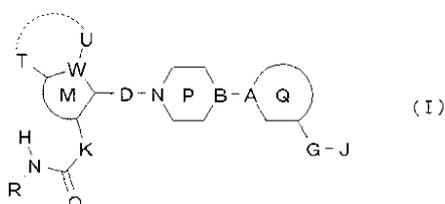
40

## 【 0 0 1 9 】

( 4 ) 式：

## 【 0 0 2 0 】

## 【化 6】



## 【 0 0 2 1 】

50

[ 式中、

環 M は、5 または 6 員芳香環を；

W は、C または N を；

K は、置換されていてもよいメチレン基または置換されていてもよいイミノ基を；

R は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよい複素環基を示し；

T および U は、独立して、水素原子または置換基を示すか、あるいは、T および U は、環 M とともに、置換されていてもよい二環性環を形成し；

D および G は、独立してカルボニル基またはスルホニル基を；

環 P は、置換されていてもよいピペリジンまたは置換されていてもよいピペラジンを；

B は、CH または N を；

環 Q は、置換されていてもよい単環性環を；

A は、C、CH または N を；

J は、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアミノ基を示す。

但し、環 M の W 部分が = N - または - N = である場合、U は存在しない。]

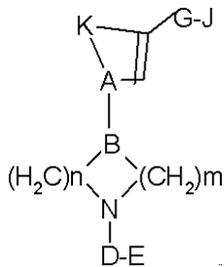
で表される化合物（特許文献 5 参照）。

【 0 0 2 2 】

( 5 ) 式：

【 0 0 2 3 】

【 化 7 】



【 0 0 2 4 】

[ 式中、

A - B は N - CH、CH - N を；K は  $(CH_2)_r$  ( r は 2 - 4 の整数を示す。 ) を；

m および n はそれぞれ 1 - 3 の整数を；

D は CO、SO<sub>2</sub> を；

E は置換されていてもよい 2 - 4 環性環などを；

G は CO、SO<sub>2</sub>、CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> ( R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> はそれぞれ水素原子などを示す。 ) を；

J は OR<sup>1</sup>、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>6</sup> ( R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれぞれ水素原子などを示す。 ) を示す。]

で表される化合物（特許文献 6 参照）。

しかしながら、いずれの文献においても、本発明の化合物についての報告はない。

【 特許文献 1 】 国際公開 2007/011809 号パンフレット

【 特許文献 2 】 国際公開 2007/011811 号パンフレット

【 特許文献 3 】 特開 2005-119987 号公報

【 特許文献 4 】 国際公開 2007/013691 号パンフレット

【 特許文献 5 】 国際公開 2007/119833 号パンフレット

【 特許文献 6 】 国際公開 2003/072197 号パンフレット

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 2 5 】

ACC 阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌等の予防・治療に有用であり、か

10

20

30

40

50

つ優れた薬効を有する化合物の開発が望まれている。

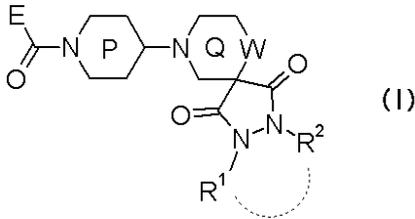
【課題を解決するための手段】

【0026】

本発明者らは、式(I)：

【0027】

【化8】



10

【0028】

[式中、

Eは、置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香環基を；

環Pは、さらに置換されていてもよいピペリジン環を；

Wは、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>またはNR<sup>3c</sup>(R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>およびR<sup>3c</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素原子または置換基を示す。)を；

環Qは、さらに置換されていてもよい6員の含窒素非芳香族複素環を；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、隣接する2個の窒素原子と共に、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する。]

20

で表される化合物またはその塩[以下、化合物(I)と称する場合がある]が、優れたACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有することを初めて見いだした。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

【0029】

即ち、本発明は、

(1) 化合物(I)；

30

(2) Eで示される、置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香環基における縮合していてもよい芳香環基が、縮合していてもよいチエニルである、化合物(I)；

(3) 化合物(I)のプロドラッグ；

(4) 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

(5) アセチル-COAカルボキシラーゼ阻害剤である、上記(4)記載の医薬；

(6) 肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症または癌の予防または治療剤である、上記(4)記載の医薬；

(7) 肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症または癌の予防または治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用；

40

(8) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症または癌の予防または治療方法；  
等に関する。

【発明の効果】

【0030】

本発明化合物は、ACC阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌等の予防・治療に有用であり、かつ優れた薬効を有する。

【0031】

50

## [ 発明の詳細な説明 ]

以下、式 ( I ) 中の各記号の定義について詳述する。

本明細書中の「ハロゲン原子」は、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中の「 $C_{1-3}$ アルケレンジオキシ基」は、特に断りのない限り、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を意味する。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキル基」は、特に断りのない限り、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等を意味する。 10

## 【 0032 】

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」は、特に断りのない限り、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等を意味する。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基」は、特に断りのない限り、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等を意味する。

本明細書中の「 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基」は、特に断りのない限り、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、イソペンタノイル、ヘキサノイル等を意味する。 20

## 【 0033 】

Wは、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>またはNR<sup>3c</sup>(R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>およびR<sup>3c</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素原子または置換基を示す。)を示す。

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>またはR<sup>3c</sup>で示される「置換基」としては、「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいメルカプト基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「シアノ基」、「ニトロ基」、「アシル基」、「ハロゲン原子」等が挙げられる。

## 【 0034 】

前記「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{4-10}$ シクロアルカジエニル基、 $C_6-14$ アリール基、 $C_{7-13}$ アラルキル基、 $C_{8-13}$ アリールアルケニル基等が挙げられる。 30

## 【 0035 】

ここで、 $C_{1-10}$ アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。 40

## 【 0036 】

$C_{2-10}$ アルケニル基としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル等が挙げられる。

## 【 0037 】

$C_{2-10}$ アルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4 50

- ヘキシニル、5 - ヘキシニル、1 - ヘプチニル、1 - オクチニル等が挙げられる。

【0038】

$C_{3-10}$  シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニル、ビスクロ[3.3.1]ノニル、ビスクロ[4.2.1]ノニル、ビスクロ[4.3.1]デシル、アダマンチル等が挙げられる。

【0039】

$C_{3-10}$  シクロアルケニル基としては、例えば、2 - シクロペンテン - 1 - イル、3 - シクロペンテン - 1 - イル、2 - シクロヘキセン - 1 - イル、3 - シクロヘキセン - 1 - イル等が挙げられる。

10

【0040】

$C_{4-10}$  シクロアルカジエニル基としては、例えば、2, 4 - シクロペンタジエン - 1 - イル、2, 4 - シクロヘキサジエン - 1 - イル、2, 5 - シクロヘキサジエン - 1 - イル等が挙げられる。

【0041】

上記の  $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルケニル基および  $C_{4-10}$  シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

20

【0042】

$C_{6-14}$  アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ピフェニル等が挙げられる。

【0043】

$C_{7-13}$  アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ピフェニルメチル等が挙げられる。

$C_{8-13}$  アリールアルケニル基としては、例えば、スチリル等が挙げられる。

【0044】

前記「炭化水素基」として例示した、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基および  $C_{2-10}$  アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

30

【0045】

このような置換基としては、例えば、

(1)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) ;

(2) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基 (例、フェニル、ナフチル) ;

40

(3) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基 (例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル) ;

(4) (a) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

50

- (b) ヒドロキシ基、
- (c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、
- (d) ハロゲン原子、および
- (e) オキソ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル）；

- (5) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、
- (b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基、
- (c) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基、
- (d) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、
- (e) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および
- (f) 芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基；

- (7) (a) ハロゲン原子、
- (b)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および
- (c)  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基；

(8) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(10) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(12) カルボキシ基；

(13) ヒドロキシ基；

(14) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、

(d) 1 ないし 3 個の  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基、および

(e)  $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基；

(15) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；

(16)  $C_{7-13}$  アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；

(17)  $C_{6-14}$  アリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；

(18)  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、tert - ブチルカルボニルオキシ）；

10

20

30

40

50

(19) (a) ハロゲン原子、および

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール - カルボニル基 (例、ベンゾイル) ;

(20) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基 (例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル) ;

(21) メルカプト基 ;

(22) (a) ハロゲン原子、および

(b)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ) ;

(23)  $C_{7-13}$  アラルキルチオ基 (例、ベンジルチオ) ;

(24)  $C_{6-14}$  アリールチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) ;

(25) シアノ基 ;

(26) ニトロ基 ;

(27) ハロゲン原子 ;

(28)  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基 ;

(29)  $C_{1-3}$  アルキレンオキシ基 (例、メチレンオキシ、エチレンオキシ) ;

(30) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基 (例、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル) ;

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

#### 【 0 0 4 6 】

また、前記「炭化水素基」として例示した、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルケニル基、 $C_{4-10}$  シクロアルカジエニル基、 $C_{6-14}$  アリール基、 $C_{7-13}$  アラルキル基および  $C_{8-13}$  アリールアルケニル基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

#### 【 0 0 4 7 】

このような置換基としては、例えば、

(1) 前記した  $C_{1-10}$  アルキル基等における置換基として例示した基 ;

(2) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基、

(e)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および

(f)  $C_{1-6}$  アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 ;

(3) (a) ハロゲン原子、

(b) カルボキシ基、

(c) ヒドロキシ基、

(d)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基、

(e)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および

(f)  $C_{1-6}$  アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基 (例、エテニル、1 - プロペニル) ;

(4) (a) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

10

20

30

40

50

(c) C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>7-13</sub> アラルキル基（例、ベンジル）；

等が挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0048】

前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

【0049】

ここで、芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 4 ないし 7 員（好ましくは 5 または 6 員）の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら 4 ないし 7 員の単環式芳香族複素環基に対応する環と、1 または 2 個の窒素原子を含む 5 または 6 員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1 個の硫黄原子を含む 5 員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる 1 または 2 個が縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

【0050】

芳香族複素環基の好適な例としては、

フリル（例、2 - フリル、3 - フリル）、チエニル（例、2 - チエニル、3 - チエニル）、ピリジル（例、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル）、ピリミジニル（例、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル）、ピラジニル（例、2 - ピラジニル）、ピロリル（例、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル）、イミダゾリル（例、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル）、チアゾリル（例、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル）、イソチアゾリル（例、3 - イソチアゾリル、4 - イソチアゾリル、5 - イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル）、オキサジアゾリル（例、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル）、チアジアゾリル（例、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル）、トリアゾリル（例、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール - 1 - イル、テトラゾール - 5 - イル）、トリアジニル（例、1, 2, 4 - トリアジン - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル）等の単環式芳香族複素環基；

キノリル（例、2 - キノリル、3 - キノリル、4 - キノリル、6 - キノリル）、イソキノリル（例、3 - イソキノリル）、キナゾリル（例、2 - キナゾリル、4 - キナゾリル）、キノキサリル（例、2 - キノキサリル、6 - キノキサリル）、ベンゾフラニル（例、2 - ベンゾフラニル、3 - ベンゾフラニル）、ベンゾチエニル（例、2 - ベンゾチエニル、3 - ベンゾチエニル）、ベンズオキサゾリル（例、2 - ベンズオキサゾリル）、ベンズイソオキサゾリル（例、7 - ベンズイソオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（例、2 - ベンゾチアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例、ベンズイミダゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、ベンズイミダゾール - 5 - イル）、ベンゾトリアゾリル（例、1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イル）、インドリル（例、インドール - 1 - イル、インドール - 2 - イル、インドール - 3 - イル、インドール - 5 - イル）、インダゾリル（例、1 H - インダゾール - 3 - イル）、ピロロピラジニル（例、1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピラジン - 2 - イル、1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピラジン - 6 - イル）、イミ

10

20

30

40

50

ダゾピリジニル（例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル、2H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）、チエノピリジニル（例、チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル）、イミダゾピラジニル（例、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-イル）、ピラゾロピリジニル（例、1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル）、ピラゾロチエニル（例、2H-ピラゾロ[3,4-b]チオフェン-2-イル）、ピラゾロトリアジニル（例、ピラゾロ[5,1-c][1,2,4]トリアジン-3-イル）、ピリドピリジニル（例、ピリド[2,3-b]ピリジン-3-イル）、チエノピリジニル（チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル）等の縮合芳香族複素環基；

等が挙げられる。

10

#### 【0051】

非芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する4ないし7員（好ましくは5または6員）の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環が縮合した環から誘導される基、ならびに該基の部分飽和により得られる基等が挙げられる。

20

#### 【0052】

非芳香族複素環基の好適な例としては、

ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ペペリジニル（例、ペペリジノ、2-ペペリジニル、3-ペペリジニル、4-ペペリジニル）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ペペラジニル（例、1-ペペラジニル、2-ペペラジニル、3-ペペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-2-イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-2-イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-3-イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン-2-イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン-2-イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン-2-イル、イミダゾリン-3-イル）、ジオキサソリル（例、1,3-ジオキサソール-4-イル）、ジオキサソラニル（例、1,3-ジオキサソラン-4-イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）、ピラニル（例、4-ピラニル）、テトラヒドロピラニル（例、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル）、チオピラニル（例、4-チオピラニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、2-テトラヒドロチオピラニル、3-テトラヒドロチオピラニル、4-テトラヒドロチオピラニル）、テトラヒドロフリル（例、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル）、ピラゾリジニル（例、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-3-イル）、ピラゾリニル（例、ピラゾリン-1-イル）、テトラヒドロピリミジニル（例、テトラヒドロピリミジン-1-イル）、ジヒドロトリアゾリル（例、2,3-ジヒドロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）、テトラヒドロトリアゾリル（例、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）等の単環式非芳香族複素環基；

30

40

ジヒドロインドリル（例、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル）、ジヒドロイソインドリル（例、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル）、ジヒドロベンゾフラニル（例、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）、ジヒドロベンゾジオキシニル（例、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル）、ジヒドロベンゾジオキセピニル（例、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピニル）、テトラヒドロベンゾフラニル（例、4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル）、クロメニル（例、4H-クロメン-2-イル、2H-クロメン-3-イル）、

50

ジヒドロクロメニル（例、3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-2-イル）、ジヒドロキノリニル（例、1,2-ジヒドロキノリン-4-イル）、テトラヒドロキノリニル（例、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル）、ジヒドロイソキノリニル（例、1,2-ジヒドロイソキノリン-4-イル）、テトラヒドロイソキノリニル（例、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル）、ジヒドロフタラジニル（例、1,4-ジヒドロフタラジン-4-イル）等の縮合非芳香族複素環基；  
等が挙げられる。

【0053】

前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として例示したC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。また該複素環基が「非芳香族複素環基」である場合、置換基としてオキソ基がさらに含まれる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

10

【0054】

前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基、C<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

20

【0055】

ここで、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基およびC<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基としては、例えば、それぞれ前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

【0056】

複素環基としては、例えば、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のものが挙げられる。

【0057】

前記したC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基、C<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

30

【0058】

ここで、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基およびC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基の置換基としては、例えば、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC<sub>1-10</sub>アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

【0059】

また、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基およびC<sub>8-13</sub>アリールアルケニル基の置換基としては、例えば、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。複素環基の置換基としては、例えば、前記「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

40

【0060】

前記「置換されていてもよいメルカプト基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基、C<sub>7-13</sub>アラルキル基、

50

C<sub>8-13</sub> アリールアルケニル基、C<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル基、複素環基等から選ばれる置換基で置換されていてもよいメルカプト基が挙げられる。

【0061】

該置換基としては、それぞれ、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」における置換基と同様のものが挙げられる。

【0062】

前記「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、C<sub>1-10</sub> アルキル基、C<sub>2-10</sub> アルケニル基、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub> シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub> アリール基、C<sub>7-13</sub> アラルキル基、C<sub>8-13</sub> アリールアルケニル基および複素環基；アシル基等から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

10

【0063】

ここで、C<sub>1-10</sub> アルキル基、C<sub>2-10</sub> アルケニル基、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub> シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub> アリール基、C<sub>7-13</sub> アラルキル基およびC<sub>8-13</sub> アリールアルケニル基としては、例えば、それぞれ前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

【0064】

複素環基としては、例えば、前記「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のものが挙げられる。なかでも、5ないし7員の単環式芳香族複素環基が好ましい。

20

【0065】

これらC<sub>1-10</sub> アルキル基、C<sub>2-10</sub> アルケニル基、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub> シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub> アリール基、C<sub>7-13</sub> アラルキル基、C<sub>8-13</sub> アリールアルケニル基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

【0066】

ここで、C<sub>1-10</sub> アルキル基およびC<sub>2-10</sub> アルケニル基の置換基としては、例えば、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC<sub>1-10</sub> アルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

30

【0067】

また、C<sub>3-10</sub> シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub> シクロアルケニル基、C<sub>6-14</sub> アリール基、C<sub>7-13</sub> アラルキル基およびC<sub>8-13</sub> アリールアルケニル基の置換基としては、例えば、前記「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC<sub>3-10</sub> シクロアルキル基等が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。複素環基の置換基としては、前記「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

【0068】

「置換されていてもよいアミノ基」の置換基として例示した「アシル基」としては、例えば、以下で説明する、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>またはR<sup>3c</sup>で示される「置換基」として例示される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

40

【0069】

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>またはR<sup>3c</sup>で示される「置換基」として例示した「アシル基」としては、例えば、式： $-COR^A$ 、 $-CO-OR^A$ 、 $-SO_3R^A$ 、 $-SO_2R^A$ 、 $-SOR^A$ 、 $-CO-NR^A, R^B$ 、 $-CS-NR^A, R^B$ 、 $-SO_2NR^A, R^B$  [式中、R<sup>A</sup>は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。R<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいはR<sup>A</sup>およびR<sup>B</sup>は、隣接する窒素原子と共に置換されていてもよい含窒素複素環を形成する]で表される基等が挙げられる。

50

## 【 0 0 7 0 】

$R^A$ 、 $R^A'$  または  $R^B'$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ、 $R^{3a}$  等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

## 【 0 0 7 1 】

$R^A'$  および  $R^B'$  が隣接する窒素原子と共に形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 または 2 個含んでもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

10

## 【 0 0 7 2 】

該含窒素複素環は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、前記「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

## 【 0 0 7 3 】

「アシル基」の好適な例としては、

(1) ホルミル基；

(2) カルボキシ基；

(3) (i) ハロゲン原子、

(ii)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基、

(iii)  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、および

(iv)  $C_{1-6}$  アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基；

(4) (i) ハロゲン原子、

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、および

(iii)  $C_{1-6}$  アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基；

(5)  $C_{3-10}$  シクロアルキル - カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；

(6) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール - カルボニル基（例、ベンゾイル）；

(7) (i) (a) ハロゲン原子、

(b)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基、

(c)  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、

(d)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、および

(e) 芳香族複素環基（例、フリル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(ii)  $C_{3-10}$  シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、

(iii) (a) ハロゲン原子、

(b) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

および

(c)  $C_{1-6}$  アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）、および

(iv) 芳香族複素環基（例、ピリジル）

20

30

40

50

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

(8)(i)ハロゲン原子、および

(ii)  $C_{6-14}$  アリール基（例、フェニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

(9) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{6-14}$  アリールスルホニル基（例、ベンゼンスルホニル）；

(10)(i)(a)ハロゲン原子、および

(b)オキソ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

(11) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

(12) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル）；

(13) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル基（例、テトラヒドロフリルカルボニル）；

等が挙げられる。

【0074】

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、好ましくは、共に水素原子である。

$R^{3c}$  は、好ましくは、水素原子である。

W は、好ましくは、メチレンである。

【0075】

$R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって、それぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいは  $R^1$  および  $R^2$  は、隣接する 2 個の窒素原子と共に、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する。

【0076】

$R^1$  または  $R^2$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ、 $R^{3a}$  等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられる。

【0077】

$R^1$  および  $R^2$  が隣接する 2 個の窒素原子と共に形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 2 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 または 2 個含んでもよい 4 ないし 9 員（好ましくは、5 ないし 8 員）の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピラゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、1, 2 - ジアゼパン、1, 4, 5 - オキサジアゼパン、1, 4, 5 - チアジアゼパン、1, 2 - ジアゾカン等が挙げられる。好ましくは、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 2 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子を 1 または 2 個含んでもよい 4 ないし 9 員（好ましくは、5 ないし 8 員）の含窒素飽和複素環であり、その好適な例としては、ピラゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、1, 2 - ジアゼパン、1, 4, 5 - オキサジアゼパン、1, 2 - ジアゾカン等が挙げられる。

【0078】

該「含窒素複素環」は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、 $R^{3a}$  等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

10

20

30

40

50

## 【0079】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、好ましくは、同一または異なって、それぞれ C<sub>1</sub> - 6 アルキル基（好ましくは、C<sub>1</sub> - 3 アルキル基）であるか、あるいは隣接する2個の窒素原子と共に、酸素原子をさらに（好ましくは、1または2個）含んでいてもよい4ないし9員（好ましくは、5ないし8員）の含窒素飽和複素環（好ましくは、ピラゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、1,2-ジアゼパン、1,4,5-オキサジアゼパン、1,2-ジアゾカン）を形成する。

## 【0080】

E は、置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香環基を示す。

E で示される「置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香環基」における「縮合していてもよい芳香環基」としては、それぞれ縮合していてもよい、芳香族炭化水素基および芳香族複素環基が挙げられる。

10

## 【0081】

該縮合していてもよい芳香族炭化水素基としては、例えば、C<sub>6</sub> - 14 芳香族炭化水素基（C<sub>6</sub> - 14 アリール基）が挙げられる。ここで、C<sub>6</sub> - 14 芳香族炭化水素基としては、R<sup>3 a</sup> 等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C<sub>6</sub> - 14 アリール基と同様のものが挙げられる。なかでも、フェニル、ナフチル（例、1-ナフチル、2-ナフチル）、アントリル（例、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル）等が好ましく、アントリル（例、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル）が特に好ましい。

20

## 【0082】

該縮合していてもよい芳香族複素環基としては、R<sup>3 a</sup> 等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示した芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基と同様のものが挙げられる。中でも、ピリジル、キノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアジニル、イソキノリル、チエノピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、ピリドピリジニルが好ましく、ピリジル、キノリル、チエニル、ベンゾチオフエニル、チエノピリジニルがより好ましく、キノリル、ベンゾチオフエニル、チエノピリジニルがさらに好ましい。中でも、縮合していてもよいチエニル（好ましくは、ベンゾチオフエニル、チエノピリジニル）が特に好適である。

30

## 【0083】

E で示される「置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香環基」における「縮合していてもよい芳香環基」としては、好ましくは、フェニル、ナフチル、アントリル、ピリジル、キノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアジニル、イソキノリル、チエノピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、ピリドピリジニルであり、より好ましくは、アントリル、ピリジル、キノリル、チエニル、ベンゾチオフエニル、チエノピリジニルであり、さらに好ましくは、キノリル、ベンゾチオフエニル、チエノピリジニルである。中でも、縮合していてもよいチエニル（好ましくは、ベンゾチオフエニル、チエノピリジニル）が特に好適である。

40

E で示される「置換されていてもよく、縮合していてもよい芳香環基」における「縮合していてもよい芳香環基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、R<sup>3 a</sup> 等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよく、それらが一緒になって環（例、テトラヒドロフラン）を形成してもよい。

## 【0084】

環 E における置換基の好適な具体例としては、

50

(1)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基 (好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル)、

(c)  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

等から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(2) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子、臭素原子)、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル)、

(4)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、

(5)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基 (好ましくは、tert - ブトキシカルボニル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (好ましくは、ピペリジル)、

(6)  $C_{1-3}$  アルキレンオキシ基 (好ましくは、エチレンオキシ、即ち、2 個の置換基が一緒になってテトラヒドロフランを形成する)

等が挙げられる。

【0085】

環 E における置換基のより好適な具体例としては、

(1)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基 (好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル)、

(c)  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

等から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(2) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子、臭素原子)、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル)、

(4)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、

(6)  $C_{1-3}$  アルキレンオキシ基 (好ましくは、エチレンオキシ、即ち、2 個の置換基が一緒になってテトラヒドロフランを形成する)

等が挙げられる。

【0086】

環 E は、好ましくは、

(1)(a)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基 (好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル)、および

(c)  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(2) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子、臭素原子)、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル)、

(4)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、

(5)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基 (好ましくは、tert - ブトキシカルボニル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (好ましくは、ピペリジル)、および

(6)  $C_{1-3}$  アルキレンオキシ基 (好ましくは、エチレンオキシ、即ち、2 個の置換基が

10

20

30

40

50

一緒になってテトラヒドロフランを形成する)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、縮合していてもよい芳香族炭化水素基 (好ましくは、フェニル、ナフチル、アントリル、特に好ましくは、アントリル)、または縮合していてもよい芳香族複素環基 (好ましくは、ピリジル、キノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアジニル、イソキノリル、チエノピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、ピリドピリジニル、より好ましくは、ピリジル、キノリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、チエノピリジニル、さらに好ましくは、キノリル、ベンゾチオフェニル、チエノピリジニル) であり、中でも、縮合していてもよいチエニル (好ましくは、ベンゾチオフェニル、チエノピリジニル) が特に好適である) である。

【0087】

環 E は、より好ましくは、

(1)(a) C<sub>1-6</sub> アルコキシ - カルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル)、

(b) C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニル基 (好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル)、および

(c) C<sub>1-6</sub> アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(2) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子、臭素原子)、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基 (好ましくは、メチル)、

(4) C<sub>1-6</sub> アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、および

(6) C<sub>1-3</sub> アルキレンオキシ基 (好ましくは、エチレンオキシ、即ち、2 個の置換基が一緒になってテトラヒドロフランを形成する)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、縮合していてもよい芳香族炭化水素基 (好ましくは、アントリル)、または縮合していてもよい芳香族複素環基 (好ましくは、ピリジル、キノリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、チエノピリジニル、より好ましくは、キノリル、ベンゾチオフェニル、チエノピリジニル) であり、中でも、縮合していてもよいチエニル (好ましくは、ベンゾチオフェニル、チエノピリジニル) が特に好適である) である。

【0088】

環 E は、さらに好ましくは、

(1)(a) C<sub>1-6</sub> アルコキシ - カルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル)、

(b) C<sub>1-6</sub> アルキル - カルボニル基 (好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル)、および

(c) C<sub>1-6</sub> アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換され、かつ、

(2) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子、臭素原子)、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基 (好ましくは、メチル)、

(4) C<sub>1-6</sub> アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、および

(6) C<sub>1-3</sub> アルキレンオキシ基 (好ましくは、エチレンオキシ、即ち、2 個の置換基が一緒になってテトラヒドロフランを形成する)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゾチオフェニルまたはチエノピリジニルである。

【0089】

10

20

30

40

50

環 P は、さらに置換されていてもよいピペリジン環を示す。

環 P で示される「さらに置換されていてもよいピペリジン環」における置換基としては、例えば、 $R^{3a}$  等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

環 P は、好ましくは、E - C (= O) 以外に置換基を有さないピペリジン環である。

【0090】

環 Q は、さらに置換されていてもよい 6 員の含窒素非芳香族複素環を示す。

環 Q で示される「置換されていてもよい 6 員の含窒素非芳香族複素環」における「6 員の含窒素非芳香族複素環」は、基 W を含有する。

環 Q で示される「さらに置換されていてもよい 6 員の含窒素非芳香族複素環」における置換基としては、例えば、 $R^{3a}$  等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。置換基が 2 個以上である場合、各置換基は同一でも異なってもよい。

環 Q は、好ましくは、環 P 以外に置換基を有さないピペリジン環である。

【0091】

化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

環 E が、

(1) (a)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル)、

(b)  $C_{1-6}$  アルキル - カルボニル基 (好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル)、および

(c)  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(2) ハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子、臭素原子)、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (好ましくは、フッ素原子) で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、メチル)、

(4)  $C_{1-6}$  アルコキシ基 (好ましくは、メトキシ)、

(5)  $C_{1-6}$  アルコキシ - カルボニル基 (好ましくは、tert - ブトキシカルボニル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基 (好ましくは、ピペリジル)、および

(6)  $C_{1-3}$  アルキレンオキシ基 (好ましくは、エチレンオキシ、即ち、2 個の置換基が一緒になってテトラヒドロフランを形成する)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、縮合していてもよい芳香族炭化水素基 (好ましくは、フェニル、ナフチル、アントリル、特に好ましくは、アントリル)、または縮合していてもよい芳香族複素環基 (好ましくは、ピリジル、キノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアジニル、イソキノリル、チエノピリジニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、ピリドピリジニル) であり；

環 P が、ピペリジン環であり；

W が、メチレンであり；

環 Q が、ピペリジン環であり；かつ

$R^1$  および  $R^2$  が、同一または異なって、それぞれ  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは、 $C_{1-3}$  アルキル基) であるか、あるいは隣接する 2 個の窒素原子と共に、酸素原子をさらに (好ましくは、1 または 2 個) 含んでいてもよい 4 ないし 9 員 (好ましくは、5 ないし 8 員) の含窒素飽和複素環 (好ましくは、ピラゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、1, 2 - ジアゼパン、1, 4, 5 - オキサジアゼパン、1, 2 - ジアゾカン) を形成する；

10

20

30

40

50

化合物 ( I )。

【 0 0 9 2 】

[ 化合物 A - 1 ]

環 E が、

(1)(a) C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - カルボニル基 ( 好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル )、

(b) C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル基 ( 好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル )、および

(c) C<sub>1</sub> - 6 アルキル基 ( 好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル ) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(2) ハロゲン原子 ( 好ましくは、フッ素原子、臭素原子 )、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 ( 好ましくは、フッ素原子 ) で置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基 ( 好ましくは、メチル )、

(4) C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基 ( 好ましくは、メトキシ )、および

(6) C<sub>1</sub> - 3 アルキレンオキシ基 ( 好ましくは、エチレンオキシ、即ち、2 個の置換基が一緒になってテトラヒドロフランを形成する ) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、縮合していてもよい芳香族炭化水素基 ( 好ましくは、アントリル )、または縮合していてもよい芳香族複素環基 ( 好ましくは、ピリジル、キノリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、チエノピリジニル ) である ;

化合物 A。

【 0 0 9 3 】

[ 化合物 A - 2 ]

環 E が、

(1)(a) C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ - カルボニル基 ( 好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル )、

(b) C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボニル基 ( 好ましくは、アセチル、プロピオニル、ブチリル )、および

(c) C<sub>1</sub> - 6 アルキル基 ( 好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル ) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換され、かつ、

(2) ハロゲン原子 ( 好ましくは、フッ素原子、臭素原子 )、

(3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 ( 好ましくは、フッ素原子 ) で置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基 ( 好ましくは、メチル )、

(4) C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基 ( 好ましくは、メトキシ )、および

(6) C<sub>1</sub> - 3 アルキレンオキシ基 ( 好ましくは、エチレンオキシ、即ち、2 個の置換基が一緒になってテトラヒドロフランを形成する ) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゾチオフェニルまたはチエノピリジニルである ;

化合物 A。

化合物 ( I ) の中でも、式 ( II ) :

【 0 0 9 4 】

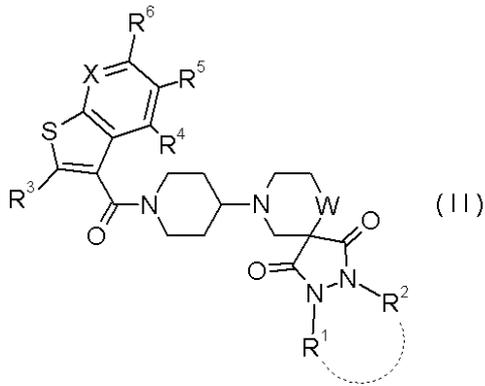
10

20

30

40

## 【化 9】



10

## 【0095】

[ 式中、

Wは、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>またはNHを；Xは、NまたはCR<sup>7</sup>（R<sup>7</sup>は、水素原子、C<sub>1</sub> - 6アルキル基、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ基またはハロゲン原子）を；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、同一または異なって、それぞれC<sub>1</sub> - 6アルキル基を示すか、あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、隣接する2個の窒素原子と共に、置換されていてもよい、酸素原子をさらに含んでいてもよい4ないし9員含窒素飽和複素環を形成し；R<sup>3</sup>は、置換されていてもよいアミノ基を；R<sup>4</sup> ~ R<sup>6</sup>は、同一または異なって、それぞれ水素原子、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub> - 6アルキル基、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ基またはハロゲン原子を示し；R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、隣接する2個の炭素原子と共に、置換されていてもよい、酸素原子を含む4ないし7員飽和複素環を形成してもよい。]

で表される化合物が、特に好ましい。

## 【0096】

Wは、好ましくはCH<sub>2</sub>である。

## 【0097】

R<sup>7</sup>は、好ましくは、水素原子またはC<sub>1</sub> - 6アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）である。Xは、好ましくは、NまたはCR<sup>7</sup>（R<sup>7</sup>は、水素原子またはC<sub>1</sub> - 6アルコキシ基）である。

## 【0098】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が隣接する2個の窒素原子と共に形成する「置換されていてもよい、酸素原子をさらに含んでいてもよい4ないし9員含窒素飽和複素環」における「酸素原子をさらに含んでいてもよい4ないし9員含窒素飽和複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも2個の窒素原子を含み、酸素原子をさらに1または2個含んでいてもよい4ないし9員（好ましくは、5ないし8員）の含窒素飽和複素環が挙げられ、その好適な例としては、ピラゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、1, 2 - ジアゼパン、1, 4, 5 - オキサジアゼパン、1, 4, 5 - チアジアゼパン、1, 2 - ジアゾカン等が挙げられる。

## 【0099】

該「酸素原子をさらに含んでいてもよい4ないし9員含窒素飽和複素環」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R<sup>3</sup>等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

## 【0100】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が隣接する2個の窒素原子と共に形成する「置換されていてもよい、酸

50

素原子をさらに含んでいてもよい4ないし9員含窒素飽和複素環」は、好ましくは、酸素原子をさらに含んでいてもよい5ないし8員含窒素飽和複素環（好ましくは、ピラゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、1,2-ジアゼパン、1,4,5-オキサジアゼパン、1,2-ジアゾカン）である。

【0101】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、好ましくは、同一または異なって、それぞれC<sub>1-3</sub>アルキル基であるか、あるいは隣接する2個の窒素原子と共に、酸素原子をさらに1または2個含んでいてもよい5ないし8員の含窒素飽和複素環（好ましくは、ピラゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、1,2-ジアゼパン、1,4,5-オキサジアゼパン、1,2-ジアゾカン）を形成する。

10

【0102】

R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、R<sup>3a</sup>等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものが挙げられる。

R<sup>3</sup>は、好ましくは、-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-R<sup>8</sup>、-NH-C(=O)-NHR<sup>8</sup>、または-NH-C(=O)-OR<sup>8</sup>（R<sup>8</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル）を示す。）である。

【0103】

R<sup>4</sup>は、好ましくは、水素原子である。

R<sup>5</sup>は、好ましくは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基（好ましくは、メチル）またはハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）であり、より好ましくは、水素原子、C<sub>1-3</sub>アルキル基（好ましくは、メチル）またはハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）である。

20

R<sup>6</sup>は、好ましくは、水素原子、1ないし3個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）で置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキル基（好ましくは、メチル）、C<sub>1-3</sub>アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）またはハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子、臭素原子）である。

【0104】

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が隣接する2個の炭素原子と共に形成する「置換されていてもよい、酸素原子を含む4ないし7員飽和複素環」における「酸素原子を含む4ないし7員飽和複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の酸素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1または2個含んでいてもよい4ないし7員（好ましくは、5または6員）の飽和複素環が挙げられ、その好適な例としては、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

30

【0105】

該「酸素原子を含む4ないし7員飽和複素環」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、R<sup>3a</sup>等で示される「置換基」として例示した「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。置換基が2個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

【0106】

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が隣接する2個の炭素原子と共に形成する「置換されていてもよい、酸素原子を含む4ないし7員飽和複素環」は、好ましくは、酸素原子を含む5または6員飽和複素環（好ましくは、テトラヒドロフラン）である。

40

【0107】

化合物(II)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物B]

Wが、CH<sub>2</sub>であり；

Xが、NまたはCR<sup>7</sup>（R<sup>7</sup>は、水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基）であり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、同一または異なって、それぞれC<sub>1-3</sub>アルキル基であるか、あるいは隣接する2個の窒素原子と共に、酸素原子をさらに1または2個含んでいてもよい5

50

ないし 8 員の含窒素飽和複素環（好ましくは、ピラゾリジン、ヘキサヒドロピリダジン、1, 2 - ジアゼパン、1, 4, 5 - オキサジアゼパン、1, 2 - ジアゾカン）を形成し；  
 $R^3$  が、 $-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-R^8$ 、 $-NH-C(=O)-NHR^8$ 、または  $-NH-C(=O)-OR^8$ （ $R^8$  は、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル）を示す。）であり；

$R^4$  が、水素原子であり；

$R^5$  が、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは、メチル）またはハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）〔好ましくは、水素原子、 $C_{1-3}$  アルキル基（好ましくは、メチル）またはハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）である〕であり；

$R^6$  が、水素原子、1 ないし 3 個のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）で置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキル基（好ましくは、メチル）、 $C_{1-3}$  アルコキシ基（好ましくは、メトキシ）またはハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子、臭素原子）であり；かつ

$R^6$  および  $R^7$  が、隣接する 2 個の炭素原子と共に、酸素原子を含む 5 または 6 員飽和複素環（好ましくは、テトラヒドロフラン）を形成してもよい；

化合物 (II)

【0108】

式 (I) で表される化合物の塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

【0109】

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

【0110】

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン〕、*tert*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N,N*-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

【0111】

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

【0112】

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

【0113】

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

【0114】

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0115】

化合物 (I) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物である。

【0116】

10

20

30

40

50

化合物 ( I ) のプロドラッグとしては、  
化合物 ( I ) のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物 ( 例、化合物 ( I ) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、( 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル ) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化または tert - ブチル化された化合物 ) ;

化合物 ( I ) のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物 ( 例、化合物 ( I ) のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物 ) ;

化合物 ( I ) のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物 ( 例、化合物 ( I ) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、( 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソレン - 4 - イル ) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物 )

等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 ( I ) から製造することができる。

【 0 1 1 7 】

また、化合物 ( I ) のプロドラッグは、広川書店 1 9 9 0 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 1 6 3 頁から 1 9 8 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 ( I ) に変化するものであってもよい。

【 0 1 1 8 】

また、化合物 ( I ) は、同位元素 ( 例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$  ) 等で標識されていてもよい。

さらに、化合物 ( I ) は、無水物であっても、水和物であってもよい。

【 0 1 1 9 】

化合物 ( I ) またはそのプロドラッグ ( 以下、単に本発明化合物と略記することがある ) は、毒性が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物 ( 例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル ) に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

【 0 1 2 0 】

ここにおいて、薬理的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤 ; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【 0 1 2 1 】

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D - マンニトール、D - ソルビトール、デンプン、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

【 0 1 2 2 】

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

【 0 1 2 3 】

結合剤の好適な例としては、化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D - マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒド

10

20

30

40

50

ロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

【0124】

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

【0125】

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

10

【0126】

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

【0127】

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

20

【0128】

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

【0129】

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

30

【0130】

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

【0131】

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

【0132】

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアが挙げられる。

40

【0133】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム）等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的（例、局所、直腸、静脈投与）に安全に投与できる。

50

## 【0134】

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

## 【0135】

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

## 【0136】

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

## 【0137】

経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

## 【0138】

コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

## 【0139】

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

## 【0140】

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。

## 【0141】

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

## 【0142】

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル-メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

## 【0143】

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

## 【0144】

本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

## 【0145】

本発明化合物は、優れたACC（アセチル-COAカルボキシラーゼ）阻害作用を有する。ここで、ACCとしては、例えば、肝臓、脂肪組織、膵臓特異的アイソザイム（AC

10

20

30

40

50

C 1) ; 筋肉特異的アイソザイム ( A C C 2 ) が挙げられる。本発明化合物は、とりわけ、A C C 2 に対して選択的な阻害作用を有する。

また本発明化合物は、代謝安定性に優れ、例えば、化合物の半減期が長い、生体内で代謝され難い等の利点を有する。

さらに本発明化合物は、体内動態 ( 例、経口吸収性、バイオアベイラビリティ ) に優れている。

#### 【 0 1 4 6 】

本発明化合物は、肥満症、糖尿病 ( 例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満型糖尿病 )、高脂血症 ( 例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症 )、高血圧症、心不全、糖尿病性合併症 [ 例、神経障害、腎症、網膜症、糖尿病性心筋症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症 ( 例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症 )、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害 ]、メタボリックシンドローム ( 高トリグリセライド ( T G ) 血症、低HDLコレステロール ( H D L - C ) 血症、高血圧、腹部肥満および耐糖能不全から選ばれる3つ以上を保有する病態 )、筋肉減少症、または癌等の予防・治療剤として用いることができる。

10

#### 【 0 1 4 7 】

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

#### 【 0 1 4 8 】

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $126 \text{ mg / dl}$  以上、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験 (  $75 \text{ g O G T T}$  ) 2時間値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $200 \text{ mg / dl}$  以上、随時血糖値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $200 \text{ mg / dl}$  以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $110 \text{ mg / dl}$  未満または  $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験 (  $75 \text{ g O G T T}$  ) 2時間値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $140 \text{ mg / dl}$  未満を示す状態」 ( 正常型 ) でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

20

#### 【 0 1 4 9 】

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA ( 米国糖尿病学会 ) から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

30

#### 【 0 1 5 0 】

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $126 \text{ mg / dl}$  以上であり、かつ、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験 2時間値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $200 \text{ mg / dl}$  以上を示す状態である。

#### 【 0 1 5 1 】

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $126 \text{ mg / dl}$  未満であり、かつ、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験 2時間値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $140 \text{ mg / dl}$  以上  $200 \text{ mg / dl}$  未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $110 \text{ mg / dl}$  以上  $126 \text{ mg / dl}$  未満の状態をIFG ( Impaired Fasting Glucose ) と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG ( Impaired Fasting Glucose ) のうち、 $75 \text{ g}$  経口ブドウ糖負荷試験 2時間値 ( 静脈血漿におけるグルコース濃度 ) が  $140 \text{ mg / dl}$  未満である状態をIFG ( Impaired Fasting Glycemia ) と呼ぶ。

40

#### 【 0 1 5 2 】

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、IFG ( Impaired Fasting Glucose ) およびIFG ( Impaired Fasting Glycemia ) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、IFG ( Impaired Fasting Glucose ) またはIFG ( Impaired Fasting Glycemia

50

）から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0153】

本発明化合物は、例えば、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、アルツハイマー病、パーキンソン病、不安症、痴呆症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術または外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、膵炎、腸炎、炎症性腸疾患（炎症性大腸疾患を含む）、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む）、小腸粘膜損傷、吸収不良、精巣機能障害、内臓肥満症候群、筋肉減少症の予防・治療剤としても用いることができる。

10

【0154】

更に、本発明化合物は、種々の癌（なかでも乳癌（例えば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌など）、前立腺癌（例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌など）、膵癌（例えば、膵管癌など）、胃癌（例えば、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌など）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫など）、結腸癌（例えば、消化管間質腫瘍など）、直腸癌（例えば、消化管間質腫瘍など）、大腸癌（例えば、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍など）、小腸癌（例えば、非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍など）、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌（例えば、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌など）、唾液腺癌、脳腫瘍（例えば、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫など）、神経鞘腫、肝臓癌（例えば、原発性肝癌、肝外胆管癌など）、腎臓癌（例えば、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌など）、胆管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍など）、膀胱癌、尿道癌、皮膚癌（例えば、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞癌など）、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌（例えば、甲状腺髄様癌など）、副甲状腺癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、骨腫瘍（例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部組織肉腫など）、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、精巣腫瘍、小児固形癌（例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍など）、カボジ肉腫、AIDSに起因するカボジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病など）等）の予防・治療剤としても用いることができる。

20

30

【0155】

本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞等の心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

【0156】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1~10mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

40

【0157】

本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成

50

分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

【0158】

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

【0159】

なお、糖尿病治療剤としては、例えば、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1）、経口インスリン製剤）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、テサグリタザール（Tesaglitazar）、ラガグリタザール（Raglitazar）、ムラグリタザール（Muraglitazar）、エダグリタゾン（Edaglitazone）、メタグリダセン（Metaglidasen）、ナベグリタザール（Naveglitazar）、AMG-131、THR-0921）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、ピグアナイド剤（例、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール）、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物〕、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害剤（例、ヴィルダグリプチン（Vildagliptin）、シタグリプチン（Sitagliptin）、サクサグリプチン（Saxagliptin）、T-6666、TS-021）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、AJ-9677）、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993（exendin-4）、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131〕、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、パナジン酸ナトリウム）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤）、SGLUT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、T-1095）、11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498）、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬、グルコキナーゼ活性化薬（例、Ro-28-1675）、GIP（Glucose-dependent insulinotropic peptide）等が挙げられる。

【0160】

糖尿病性合併症治療剤としては、例えば、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾール）、神経再生促進薬（例、Y-128）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリンメシレート（ruboxistaurin mesylate））、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド（ALT766）、ALT-711、EXO-226、ピリドリン（Pyridorin）、ピリドキサミン）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアプリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬が挙げられる。

【0161】

高脂血症治療剤としては、例えば、スタチン系化合物（例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩））、スクアレン合成酵素阻

10

20

30

40

50

害剤（例、WO 97/10224に記載の化合物、例えば、N - [ [ (3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸)、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート）、ACAT阻害剤（例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)）、陰イオン交換樹脂（例、コレスチラミン）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ-oryzanol)）が挙げられる。

#### 【0162】

10

降圧剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121）、クロニジンが挙げられる。

#### 【0163】

20

抗肥満剤としては、例えば、中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；WO01/82925およびWO01/87834に記載の化合物）；ニューロペプチドY拮抗薬（例、CP-422935）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例、SR-141716、SR-147778）；グレリン拮抗薬；11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498）、隣リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、セティリスタット）、3アゴニスト（例、AJ-9677、AZ40140）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849）、摂食抑制薬（例、P-57）が挙げられる。

#### 【0164】

30

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン）、チアジド系薬剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン薬剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼンスルホンアミド系薬剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミドが挙げられる。

#### 【0165】

40

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウム）、抗トロンピン薬（例、アルガトロパン(aragatroban)）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepase)、パミテプラーゼ(pamiteplase)）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)）が挙げられる。

#### 【0166】

以下、化合物(I)の製造法について説明する。化合物(I)は、例えば、以下に詳述する反応式1あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

50

なお、下記の反応式 1 において、原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、化合物 (I) の塩として例示したものが挙げられる。

【0167】

以下の反応式 1 における各反応において、生成物は反応液のまま、あるいは粗生成物として次反応に用いることもできるが、常法に従って、反応混合物から単離することもでき、通常分離手段 (例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー) により容易に精製することもできる。

【0168】

下記の反応式 1 において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応等を行う場合、これらの反応は、自体公知の方法に従って行われる。このような方法としては、例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第 2 版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989 年刊; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989 年刊等に記載の方法等が挙げられる。

10

【0169】

また下記の反応式 1 において、脱保護反応は、自体公知の方法、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)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

20

具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミド) 等を使用する方法、還元法等が挙げられる。

【0170】

以下に反応で用いられる、総称で示される溶媒の説明を示す。

「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

30

「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等が挙げられる。

「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン等が挙げられる。

40

「脂肪族炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等が挙げられる。

「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸 n-ブチル、酢酸 tert-ブチル等が挙げられる。

「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

「有機酸系溶媒」としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、

50

メタンスルホン酸等が挙げられる。

【0171】

以下の反応で用いられる、総称で示される塩基の説明を示す。

「無機塩基類」としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられる。

「塩基性塩類」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジン等が挙げられる。

「第2級アミン類」としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン等が挙げられる。

10

「第3級アミン類」としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン)、DBN(1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン)等が挙げられる。

「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等が挙げられる。

「金属アミド類」としては、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。

20

「アルキル金属類」としては、例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、メチルマグネシウムプロミド等が挙げられる。

「アリアル金属類」としては、例えば、フェニルリチウム、フェニルマグネシウムプロミド等が挙げられる。

「金属アルコキシド類」としては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。

【0172】

反応式中の略号の説明を示す。

EおよびWはそれぞれ前記と同意義を示す。

30

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>およびR<sub>c</sub>は、同一または異なって、それぞれ水素原子または置換基を示し、R<sub>b</sub>とR<sub>c</sub>は隣接する窒素原子と共に、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。当該「置換基」としては、例えば、R<sup>3a</sup>等で示される「置換基」と同様のものが挙げられる。

Jは、後述するペプチド化学等で一般的に用いられるようなカルボキシ基の保護基を示す。

XおよびX'は、後述するペプチド化学等で一般的に用いられるようなアミノ基の保護基を示す。

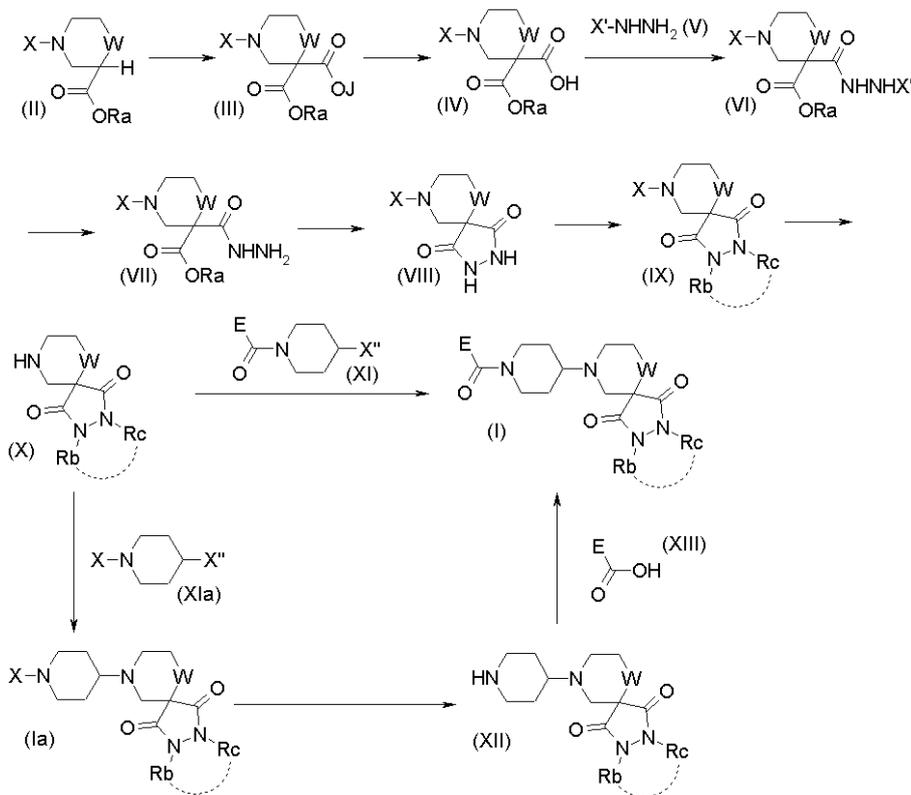
X''は、オキシ基、ハロゲン原子、スルホニル化されたヒドロキシ基(例、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基)等を示す。

40

【0173】

## 【化 1 0】

&lt;反応式 1&gt;



10

20

## 【 0 1 7 4】

化合物 ( I I I ) は、例えば、化合物 ( I I ) のオキシカルボニル化反応 ( - C ( = O ) O J の導入 ) によって製造することができる。

オキシカルボニル化反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー ( J . Med . Chem . ) 2 4 3 9 - 2 4 4 1 頁、 1 9 9 8 年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

化合物 ( I I ) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

本反応は、化合物 ( I I ) とオキシカルボニル化剤を塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「オキシカルボニル化剤」としては、例えば、アルキル炭酸ハライド ( 例、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸メチル )、二炭酸ジアルキル ( 例、二炭酸ジ - t ープチル ) 等が挙げられる。「オキシカルボニル化剤」の使用量は化合物 ( I I ) に対して、通常 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 1 . 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもエーテル系溶媒等が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「金属アミド類」、「アルキル金属類」、「アリアル金属類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物 ( I I ) に対して、通常 1 ないし 1 0 当量、好ましくは 1 ないし 1 . 5 当量である。

反応温度は、通常 - 1 0 0 ないし 1 5 0 、好ましくは - 7 8 ないし 1 0 0 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 4 8 時間、好ましくは 3 0 分間ないし 2 4 時間である。

## 【 0 1 7 5】

化合物 ( I V ) は、例えば、化合物 ( I I I ) の脱保護反応によって製造することができる。

40

50

保護基の除去方法は、自体公知の方法、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)、John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法等に準じて行うことができる。

具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N - メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミド) 等を使用する方法、還元法等が挙げられる。

#### 【0176】

化合物 (VI) は、例えば、化合物 (IV) のアミド化反応によって製造することができる。

上記「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」および「カルボン酸の反応性誘導体を用いる方法」等が含まれる。

##### i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物 (IV) と化合物 (V) を脱水縮合剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、触媒量ないし 5 当量の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、触媒量ないし 5 当量の塩基等の存在下に反応を行ってもよい。

化合物 (V) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (V) の使用量は化合物 (IV) に対して、通常 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 1.5 当量である。

上記「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、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 (EDC · HCl) 等が挙げられる。なかでも EDC · HCl が好ましい。「脱水縮合剤」の使用量は化合物 (IV) に対して、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 5 当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアミド系溶媒が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第 3 級アミン類」等が挙げられる。

反応温度は、通常 - 70 ~ 150、好ましくは - 20 ~ 100 である。

反応時間は、通常 0.1 ~ 100 時間、好ましくは 1 ~ 48 時間である。

##### ii) カルボン酸の反応性誘導体を用いる方法

化合物 (IV) の反応性誘導体と 1 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 3 当量) の化合物 (V) とを不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量の塩基の存在下に反応を行ってもよい。

化合物 (IV) の「反応性誘導体」としては、例えば、酸ハライド (例、酸クロリド、酸プロミド)、混合酸無水物 (例、C<sub>1</sub> - 6 アルキル - カルボン酸、C<sub>6</sub> - 10 アリール - カルボン酸、C<sub>1</sub> - 6 アルキル炭酸等との酸無水物)、活性エステル (例、置換基を有していてもよいフェノール、HOBt、N - ヒドロキシスクシンイミド等とのエステル) 等が挙げられる。

上記「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えば、R<sup>3a</sup> 等で示される「置換基」と同様のものが挙げられる。

また、「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えば、フェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p - ニトロフェノール等が挙げられる。

反応性誘導体は、好ましくは、酸ハライドである。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキッド系溶媒、水等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用

10

20

30

40

50

いてもよい。なかでもアセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルム等が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「芳香族アミン類」、「第3級アミン類」等が好ましい。

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

反応時間は、通常 5 分間ないし 40 時間、好ましくは 30 分間ないし 18 時間である。

#### 【0177】

化合物(VII)は、例えば、化合物(VI)の脱保護反応によって製造することができる。

保護基の除去方法は、自体公知の方法、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)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミド)等を使用する方法、還元法等が挙げられる。

#### 【0178】

化合物(VIII)は、例えば、化合物(VII)の環化反応によって製造することができる。

環化反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ ザ ケミカル ソサイエティ パーキン トランザクションズ 1(J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1) 885 - 898頁、1987年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(VII)と塩基または酸を不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「塩基」としては、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」、「芳香族アミン類」または「第3級アミン類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(VII)に対して、通常1当量ないし溶媒量、好ましくは0.1ないし10当量である。

上記「酸」としては、有機酸類が挙げられる。「酸」の使用量は化合物(VII)に対して、通常0.1当量ないし溶媒量、好ましくは1ないし10当量である。

上記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、芳香族系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも芳香族系溶媒やアミド系溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 - 100 ないし 150、好ましくは 0 ないし 100 である。

反応時間は、通常 5 分間ないし 48 時間、好ましくは 30 分間ないし 24 時間である。

#### 【0179】

化合物(IX)は、例えば、化合物(VIII)のアルキル化反応(Rc = 置換されていていもよいアルキル基の場合)によって製造することができる。

アルキル化反応は、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.) 2441 - 2450頁、2004年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(VIII)とアルキル化剤を塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

上記「アルキル化剤」としては、例えば、アルキルハライド(例、ヨウ化メチル)やアルキルジハライド(例、ジプロモブタン)等が挙げられ、市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

。

10

20

30

40

50

アルキル化剤の使用量は化合物(VIII)に対して、通常1ないし5当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、DMF等が好ましい。

上記「塩基」としては、例えば、「アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類」等が挙げられる。「塩基」の使用量は化合物(VIII)に対して、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし1.5当量である。

反応温度は、通常-100ないし150、好ましくは0ないし100である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

#### 【0180】

化合物(X)は、例えば、化合物(IX)の脱保護反応によって製造することができる。

保護基の除去方法は、自体公知の方法、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)、John Wiley and Sons刊(1980)に記載の方法等に準じて行うことができる。

具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミド)等を使用する方法、還元法等が挙げられる。

#### 【0181】

化合物(Ia)は、例えば、化合物(X)の還元的アルキル化反応によって製造することができる。

還元的アミノ化反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロンレターズ(Tetrahedron Lett.)8345-8349頁、2001年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、化合物(X)と化合物(XIa)とを還元剤の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。必要に応じ、1ないし50当量の有機酸類の存在下で反応を行ってもよい。

化合物(XIa)の使用量は化合物(X)に対して、通常1ないし5当量、好ましくは2ないし4当量である。

上記「還元剤」としては、例えば、金属水素化合物(例、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム)、金属水素錯化合物(例、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム)等が挙げられる。「還元剤」の使用量は化合物(X)に対して、通常0.1ないし20当量、好ましくは1ないし5当量である。

上記「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒等が挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもTHF、ジクロロメタン等が好ましい。

上記「有機酸類」としては、例えば、酢酸等が挙げられる。

反応温度は、通常-78ないし100、好ましくは0ないし50である。

反応時間は、通常5分間ないし48時間、好ましくは30分間ないし24時間である。

#### 【0182】

化合物(XII)は、例えば、化合物(Ia)の脱保護反応によって製造することができる。

本反応は、化合物(IX)の脱保護反応と同様にして行うことができる。

#### 【0183】

化合物(I)は、例えば、化合物(XII)のアシル化反応によって製造することがで

10

20

30

40

50

きる。

本反応は、化合物(IV)のアミド化反応と同様にして行うことができる。なお、化合物(XIII)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

【0184】

化合物(I)は、例えば、化合物(X)と化合物(XI)の還元的アルキル化反応によっても製造することもできる。

本反応は、化合物(X)の還元的アルキル化反応と同様にして行うことができる。なお、化合物(XI)は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

10

【0185】

このようにして得られた化合物(I)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。ここで、化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、ウレア化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応等が挙げられる。

【0186】

上記製造法において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

20

【0187】

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、ベンゾイル基、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル)、トリチル基、フタロイル基、N,N-ジメチルアミノメチレン基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、 $C_{2-6}$ アルケニル基(例、1-アリル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

30

【0188】

カルボキシル基の保護基としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基(例、ベンジル)、フェニル基、トリチル基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、 $C_{2-6}$ アルケニル基(例、1-アリル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

【0189】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル基、トリチル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基(例、ベンジル)、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル基(例、ベンジルカルボニル)、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、置換シリル基(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリル)、 $C_{2-6}$ アルケニル基(例、1-アリル)等が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

40

【0190】

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサソ)、非環状アセタール(例、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアセタール)等が挙げられる。

50

## 【0191】

メルカプト基の保護基としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、フェニル基、トリチル基、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例、ベンジル）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、ベンゾイル基、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、 $C_{6-14}$ アリーロキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル）、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル）、2-テトラヒドロピラニル基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニル基（例、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル）、などが挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基またはニトロ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい。

10

## 【0192】

上記した保護基の除去方法は、自体公知の脱保護反応によって行うことができる。

## 【0193】

上記製造法により得られた化合物(I)は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。

## 【0194】

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

20

ここで、光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。

## 【0195】

化合物(I)は、結晶であってもよい。

化合物(I)の結晶（以下、本発明の結晶と略記することがある）は、化合物(I)に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuchii、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO、EXSTAR6000）等を用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件等によって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

30

本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現）に優れ、医薬として極めて有用である。

## 【実施例】

## 【0196】

本発明は、以下の参考例、実施例、実験例および製剤例によって、さらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

40

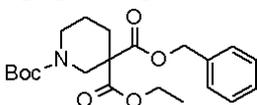
## 【0197】

## 参考例 1

3-ベンジル 1-tert-ブチル 3-エチル ピペリジン-1,3,3-トリカルボキシレート

## 【0198】

## 【化11】



## 【0199】

ピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチル 3-エチル (25.8 g, 100 mmol) のTHF (1

50

00 mL) 溶液に、1.1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF溶液(100 mL, 110 mmol)を-78 °Cで加え、同温度で30分間攪拌した。この溶液にベンジル クロロカルボネート(15.7 mL, 110 mmol)のTHF(10 mL)溶液を-78 °Cで滴下し、一時間後、水冷下に昇温して30分間攪拌した。水(100 mL)でクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、0.5N塩酸、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0から7:3)で精製して、表題化合物33.5 g(収率85%)を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.15 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.59-1.72 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.84-3.96 (2H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 5.09-5.22 (2H, m), 7.32 (5H, m).

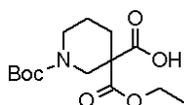
【0200】

#### 参考例 2

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(エトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

【0201】

【化12】



【0202】

参考例1で得られた3-ベンジル 1-tert-ブチル 3-エチル ピペリジン-1,3,3-トリカルボキシレート(33.5 g, 85.5 mmol)と10%パラジウム炭素(50%含水品、10 g)にTHF(500 mL)を加え、水素雰囲気下に2時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣にヘキサンを加えて析出した結晶をろ取することにより、表題化合物17.7 g(収率69%)を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

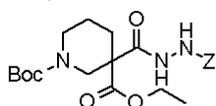
【0203】

#### 参考例 3

1-tert-ブチル 3-エチル 3-({2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ヒドラジノ}カルボニル)ピペリジン-1,3-ジカルボキシレート

【0204】

【化13】



【0205】

参考例2で得られた1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(エトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸(17.7 g, 58.7 mmol)、ベンジル ヒドラジノカルボキシレート(10.7 g, 64.6 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(8.73 g, 64.6 mmol)のDMF(70 mL)溶液に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(12.4 g, 64.6 mmol)を水冷下で加え、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、0.5N塩酸、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通して、表題化合物26.4 g(定量的)を油状物として得た。

EI(pos) 450.0 [M+H]<sup>+</sup>

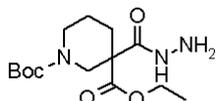
【0206】

#### 参考例 4

1-tert-ブチル 3-エチル 3-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1,3-ジカルボキシレート

【0207】

## 【化 1 4】



## 【0208】

参考例 3 で得られた 1-tert-ブチル 3-エチル 3-({2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ヒドラジノ}カルボニル)ピペリジン-1,3-ジカルボキシレート (26.4 g, 58.7 mmol) と 10% パラジウム炭素 (50% 含水品、10 g) に THF (500 mL) を加え、水素雰囲気下に 2 時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、表題化合物 18.5 g (定量的) を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

10

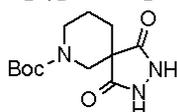
## 【0209】

## 参考例 5

tert-ブチル 1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート

## 【0210】

## 【化 1 5】



## 【0211】

参考例 4 で得られた 1-tert-ブチル 3-エチル 3-(ヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1,3-ジカルボキシレート (18.5 g, 58.7 mmol) のピリジン (180 mL) 溶液を 100 で 3 日間加熱撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体をろ取することにより、表題化合物 13.3 g (収率 84%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1.35, 1.38 (9H, sx2), 1.74 (4H, br), 3.38 (4H, br), 10.50 (2H, br).

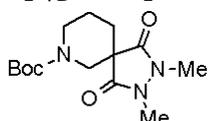
## 【0212】

## 参考例 6

tert-ブチル 2,3-ジメチル-1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート

## 【0213】

## 【化 1 6】



## 【0214】

参考例 5 で得られた tert-ブチル 1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート (3.00 g, 11.1 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (1.11 g, 27.8 mmol) を氷冷下に加え、室温で 1 時間撹拌した後、ヨウ化メチル (1.73 mL, 27.8 mmol) を加えて室温で 2 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 から 0 : 1) で精製して、表題化合物 1.76 g (収率 53%) を油状物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ ) 1.43, 1.47 (9H, sx2), 1.88 (4H, br), 3.19 (6H, s), 3.50-3.64 (4H, br).

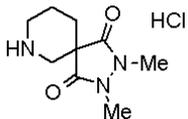
## 【0215】

## 参考例 7

2,3-ジメチル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン 塩酸塩

## 【0216】

## 【化 1 7】



## 【0 2 1 7】

参考例 6 で得られた tert-ブチル 2,3-ジメチル-1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート (1.75 g, 5.89 mmol) に 4M 塩化水素-酢酸エチル (30 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、ジイソプロピルエーテルで希釈し、生じた固体を集め、ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物 1.30 g (収率 94%) を白色固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

10

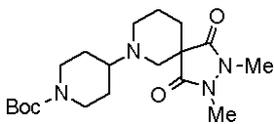
## 【0 2 1 8】

## 参考例 8

tert-ブチル 4-(2,3-ジメチル-1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカ-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【0 2 1 9】

## 【化 1 8】



## 【0 2 2 0】

参考例 7 で得られた 2,3-ジメチル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン 塩酸塩 (1.29 g, 5.52 mmol) をテトラヒドロフラン (25 mL) で希釈し、酢酸 (2.5 mL) およびトリエチルアミン (0.664 mL, 4.77 mmol) を加え、氷冷下に tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.05 g, 5.25 mmol) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.52 g, 71.6 mmol) を順次加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 から 0 : 1) で精製して、表題化合物 601 mg (収率 30%) を固体として得た。

20

El(pos) 381.5 [M+H]<sup>+</sup>

30

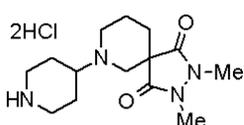
## 【0 2 2 1】

## 参考例 9

2,3-ジメチル-7-ピペリジン-4-イル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン 二塩酸塩

## 【0 2 2 2】

## 【化 1 9】



## 【0 2 2 3】

参考例 8 で得られた tert-ブチル 4-(2,3-ジメチル-1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカ-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (600 mg, 1.58 mmol) に 4M 塩化水素-酢酸エチル (10 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、ジイソプロピルエーテルで希釈し、生じた固体を集め、ジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、表題化合物 513 mg (収率 92%) を白色固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

40

## 【0 2 2 4】

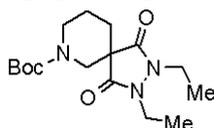
## 参考例 10

tert-ブチル 2,3-ジエチル-1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート

50

【 0 2 2 5 】

【 化 2 0 】



【 0 2 2 6 】

参考例 5 で得られた tert-ブチル 1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート (500 mg, 1.86 mmol) とヨウ化エチル (0.446 mL, 5.57 mmol) を用いて、参考例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 304 mg (収率 50%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.14 (6H, m), 1.42, 1.47 (9H, sx2), 1.86 (4H, br), 3.51-3.64 (8H, m).

EI(pos) 326.2 [M+H] $^+$

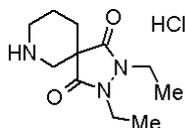
【 0 2 2 7 】

参考例 1 1

2,3-ジエチル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン 塩酸塩

【 0 2 2 8 】

【 化 2 1 】



20

【 0 2 2 9 】

参考例 1 0 で得られた tert-ブチル 2,3-ジエチル-1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート (303 mg, 0.931 mmol) と 4M 塩化水素-酢酸エチル (5 mL) を用いて、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 210 mg (定量的) を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

【 0 2 3 0 】

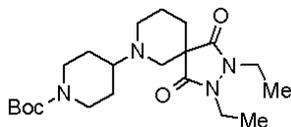
参考例 1 2

tert-ブチル 4-(2,3-ジエチル-1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカ-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【 0 2 3 1 】

【 化 2 2 】



【 0 2 3 2 】

参考例 1 1 で得られた 2,3-ジエチル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン 塩酸塩 (210 mg, 0.931 mmol) と tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (204 mg, 1.02 mmol) を用いて、参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 210 mg (収率 55%) を油状物として得た。

40

EI(pos) 409.2 [M+H] $^+$

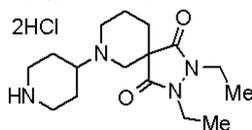
【 0 2 3 3 】

参考例 1 3

2,3-ジエチル-7-ピペリジン-4-イル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン 二塩酸塩

【 0 2 3 4 】

## 【化 2 3】



## 【 0 2 3 5】

参考例 1 2 で得られた tert-ブチル 4-(2,3-ジエチル-1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカ-7-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (210 mg, 0.514 mmol) と 4M 塩化水素-酢酸エチル (5 mL) を用いて、参考例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 196 mg (定量的) を固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

10

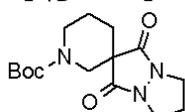
## 【 0 2 3 6】

参考例 1 4

tert-ブチル 1',3'-ジオキソジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1-カルボキシレート

## 【 0 2 3 7】

## 【化 2 4】



20

## 【 0 2 3 8】

参考例 5 で得られた tert-ブチル 1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート (5.00 g, 18.6 mmol) と 1,3-ジプロモプロパン (2.26 mL, 22.3 mmol) を用いて、参考例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.77 g (収率 48%) を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.44 (9H, m), 1.92 (4H, m), 2.23-2.36 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.69-3.88 (6H, m).

EI(pos) 310.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 【 0 2 3 9】

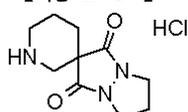
参考例 1 5

ジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1',3'-ジオン 塩酸塩

30

## 【 0 2 4 0】

## 【化 2 5】



## 【 0 2 4 1】

参考例 1 4 で得られた tert-ブチル 1',3'-ジオキソジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1-カルボキシレート (2.77 g, 8.95 mmol) と 4M 塩化水素-酢酸エチル (40 mL) を用いて、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.91 g (収率 87%) を固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

40

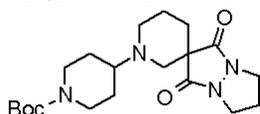
## 【 0 2 4 2】

参考例 1 6

tert-ブチル 4-(1',3'-ジオキソジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【 0 2 4 3】

## 【化26】



【0244】

参考例15で得られたジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1',3'-ジオン 塩酸塩 (1.90 g, 7.73 mmol) と tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.69 g, 8.51 mmol) を用いて、参考例8と同様の操作を行うことにより、表題化合物1.07 g (収率35%) を固体として得た。

EI(pos) 393.5 [M+H]<sup>+</sup>

10

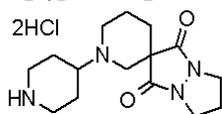
【0245】

## 参考例17

1-(ピペリジン-4-イル)ジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1',3'-ジオン 二塩酸塩

【0246】

## 【化27】



【0247】

20

参考例16で得られた tert-ブチル 4-(1',3'-ジオキソジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.07 g, 2.72 mmol) と 4M塩化水素-酢酸エチル (20 mL) を用いて、参考例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物831 mg (収率84%) を固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

【0248】

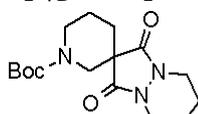
## 参考例18

tert-ブチル 1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-カルボキシレート

【0249】

30

## 【化28】



【0250】

参考例5で得られた tert-ブチル 1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート (10.4 g, 38.6 mmol) と 1,4-ジブプロモタン (6.00 mL, 50.2 mmol) を用いて、参考例6と同様の操作を行うことにより、表題化合物6.94 g (収率56%) を油状物として得た。

EI(pos) 268.2 [M-<sup>t</sup>Bu+H]<sup>+</sup>

40

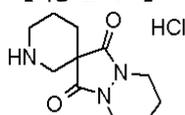
【0251】

## 参考例19

テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン 塩酸塩

【0252】

## 【化29】



【0253】

50

参考例 18 で得られた tert-ブチル 1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-カルボキシレート (6.94 g, 21.5 mmol) と 4M 塩化水素-酢酸エチル (100 mL) を用いて、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 5.27 g (収率 95%) を固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

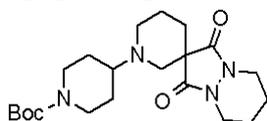
【0254】

参考例 20

tert-ブチル 4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0255】

【化30】



【0256】

参考例 19 で得られたテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン 塩酸塩 (5.25 g, 20.2 mmol) と tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (4.43 g, 22.2 mmol) を用いて、参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 5.82 g (収率 71%) を固体として得た。

El(pos) 407.3 [M+H]<sup>+</sup>

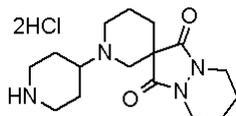
【0257】

参考例 21

1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩

【0258】

【化31】



【0259】

参考例 20 で得られた tert-ブチル 4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (5.81 g, 14.3 mmol) と 4M 塩化水素-酢酸エチル (100 mL) を用いて、参考例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 5.40 g (定量的) を固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

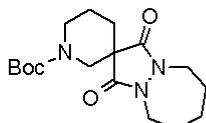
【0260】

参考例 22

tert-ブチル 1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-カルボキシレート

【0261】

【化32】



【0262】

参考例 5 で得られた tert-ブチル 1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート (500 mg, 1.86 mmol) と 1,5-ジブロモペンタン (0.303 mL, 2.23 mmol) を用いて、参考例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 350 mg (収率 56%) を油状物として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.42, 1.47 (9H, sx2), 3.51 (2H, m), 3.59-3.65 (2H, m), 3.73-3.78 (2H, m), 3.88-3.96 (2H, m).

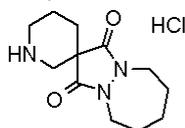
【0263】

参考例 2 3

テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 塩酸塩

【0264】

【化33】



10

【0265】

参考例 2 2 で得られた tert-ブチル 1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-カルボキシレート (17.0 g, 50.4 mmol) と 4M 塩化水素-酢酸エチル (150 mL) を用いて、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 13.8 g (定量的) を固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

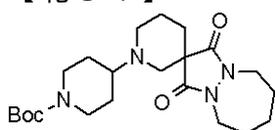
【0266】

参考例 2 4

tert-ブチル 4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0267】

【化34】



20

【0268】

参考例 2 3 で得られたテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 塩酸塩 (13.8 g, 50.4 mmol) と tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (10.0 g, 50.4 mmol) を用いて、参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 15.1 g (収率 71%) を油状物として得た。

30

EI(pos) 421  $[\text{M}+\text{H}]^+$

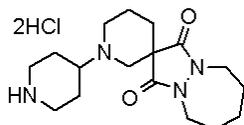
【0269】

参考例 2 5

1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩

【0270】

【化35】



40

【0271】

参考例 2 4 で得られた tert-ブチル 4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (15.1 g, 35.9 mmol) と 4M 塩化水素-酢酸エチル (150 mL) を用いて、参考例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 12.8 g (収率 91%) を固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

50

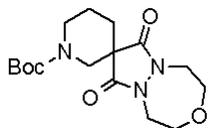
【 0 2 7 2 】

参考例 2 6

tert-ブチル 7',9'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-1-カルボキシレート

【 0 2 7 3 】

【 化 3 6 】



10

【 0 2 7 4 】

参考例 5 で得られた tert-ブチル 1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート (8.24 g, 30.6 mmol) と 1,1'-オキシビス(2-プロモエタン) (4.62 mL, 36.7 mmol) を用いて、参考例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.35 g (収率 13%) を油状物として得た。

El(pos) 340.2 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 7 5 】

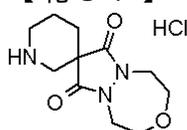
参考例 2 7

テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン 塩酸塩

20

【 0 2 7 6 】

【 化 3 7 】



【 0 2 7 7 】

参考例 2 6 で得られた tert-ブチル 7',9'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-1-カルボキシレート (1.35 g, 3.98 mmol) と 4M 塩化水素-酢酸エチル (20 mL) を用いて、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.10 g (定量的) を固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

30

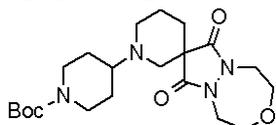
【 0 2 7 8 】

参考例 2 8

tert-ブチル 4-(7',9'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【 0 2 7 9 】

【 化 3 8 】



40

【 0 2 8 0 】

参考例 2 7 で得られたテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン 塩酸塩 (1.10 g, 3.98 mmol) と tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (874 mg, 4.39 mmol) を用いて、参考例 8 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 1.02 g (収率 60%) を油状物として得た。

El(pos) 423.2 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 2 8 1 】

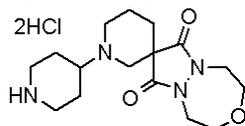
参考例 2 9

50

1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン 二塩酸塩

【0282】

【化39】



【0283】

参考例 28 で得られた tert-ブチル 4-(7',9'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.02 g, 2.41 mmol) と 4M 塩化水素-酢酸エチル (12 mL) を用いて、参考例 9 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 804 mg (収率 84%) を固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

10

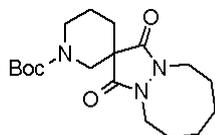
【0284】

参考例 30

tert-ブチル 1',3'-ジオキソヘキサヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゾシン]-1-カルボキシレート

【0285】

【化40】



20

【0286】

参考例 5 で得られた tert-ブチル 1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシレート (1.04 g, 3.72 mmol) と 1,6-ジブromoヘキサン (0.69 mL, 4.46 mmol) を用いて、参考例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 191 mg (収率 14%) を油状物として得た。

EI(pos) 352 [M+H]<sup>+</sup>

30

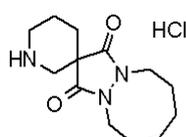
【0287】

参考例 31

ヘキサヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゾシン]-1',3'-ジオン 塩酸塩

【0288】

【化41】



40

【0289】

参考例 30 で得られた tert-ブチル 1',3'-ジオキソヘキサヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゾシン]-1-カルボキシレート (191 mg, 0.544 mmol) と 4M 塩化水素-酢酸エチル (5 mL) を用いて、参考例 7 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 157 mg (定量的) を固体として得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

【0290】

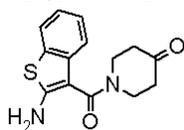
参考例 32

1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-オン

【0291】

50

## 【化42】



## 【0292】

4-ピペリドン 一水和物 塩酸塩 (3.10 g, 16.0 mmol)、2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (2.61 g, 19.3 mmol) (WO 07 / 013691 記載の方法により製造した) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.25 g, 24.0 mmol) のDMF (30 mL) 溶液に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 (4.60 g, 24.0 mmol) およびトリエチルアミン (6.7 mL, 48.0 mmol) を加え、混合物を室温で16時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 3 から 0 : 1) で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物3.16 g (収率72%) を得た。

10

EI(pos) 274 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0293】

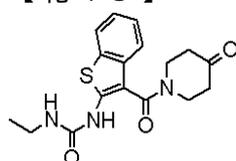
## 参考例33

1-エチル-3-{3-[(4-オキソピペリジン-1-イル)カルボニル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル}尿素

20

## 【0294】

## 【化43】



## 【0295】

参考例32で得られた1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-オン (3.16 g, 9.15 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液にイソシアン酸エチル (1.40 mL, 18.3 mmol) を加え、混合物を80 °Cで13時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 3 から 0 : 1) で精製した後、ジイソプロピルエーテルで固体をろ取することにより、表題化合物2.59 g (収率82%) を白色固体として得た。

30

EI(pos) 346 [M+H]<sup>+</sup>

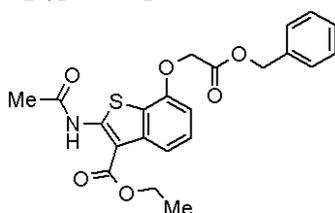
## 【0296】

## 参考例34

エチル 2-(アセチルアミノ)-7-[2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエトキシ]-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート

## 【0297】

## 【化44】



40

## 【0298】

エチル 2-(アセチルアミノ)-7-ヒドロキシ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート (10.0 g, 35.8 mmol) (WO 07 / 119833 記載の方法により製造した) と炭酸カリウム (9.90 g, 71.7 mmol) のDMF (90 mL) 液に室温でベンジル プロモアセテート (5.67

50

mL, 35.8 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物12.7 g(収率83%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1.42 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.34 (3H, s), 4.43 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 5.08 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.33-7.38 (6H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 11.38 (1H, s).

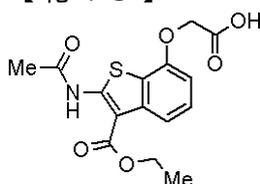
【0299】

参考例 3 5

{[2-(アセチルアミノ)-3-(エトキシカルボニル)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]オキシ}酢酸

【0300】

【化45】



【0301】

参考例 34 で得られたエチル 2-(アセチルアミノ)-7-[2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエトキシ]-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート (2.67 g, 6.25 mmol) と10%パラジウム炭素(50%含水量、1 g)にTHF(30 mL)を加え、水素雰囲気下に3時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物1.91 g(収率91%)を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

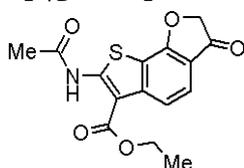
【0302】

参考例 3 6

エチル 7-(アセチルアミノ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-6-カルボキシレート

【0303】

【化46】



【0304】

参考例 3 5 で得られた{[2-(アセチルアミノ)-3-(エトキシカルボニル)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]オキシ}酢酸(1.41 g, 4.18 mmol)に塩化チオニル(20 mL)を加え、80度で2時間加熱攪拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン(20 mL)を加え、室温で塩化アルミニウム(1.95 g, 14.6 mmol)を加えて1時間攪拌した。反応液を氷でクエンチし、酢酸エチルとTHFで抽出した。抽出液を水、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通し、酢酸エチルで粉末にすることにより、表題化合物682 mg(収率51%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1.44 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.39 (3H, s), 4.47 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.97 (2H, s), 7.61 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 11.54 (1H, s).

【0305】

参考例 3 7

エチル 7-(アセチルアミノ)-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-6-カルボキシレート

10

20

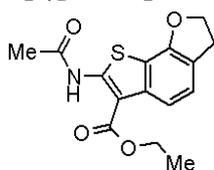
30

40

50

【 0 3 0 6 】

【 化 4 7 】



【 0 3 0 7 】

参考例 3 6 で得られたエチル 7-(アセチルアミノ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-6-カルボキシレート (500 mg, 1.57 mmol) と 10%パラジウム炭素 (50 %含水品、1 g) に DMF (16 mL) と酢酸 (8 mL) を加え、60 で水素雰囲気下に 3 週間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル) に通し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 266 mg (収率 56%) を得た。このものは、これ以上精製することなく次工程に進んだ。

10

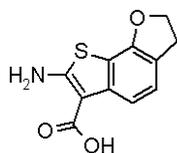
【 0 3 0 8 】

参考例 3 8

7-アミノ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-6-カルボン酸

【 0 3 0 9 】

【 化 4 8 】



20

【 0 3 1 0 】

参考例 3 7 で得られたエチル 7-(アセチルアミノ)-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-6-カルボキシレート (262 mg, 0.858 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液に 8N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.07 mL, 8.58 mmol) を加え、90 で 2 時間撹拌した。反応液を室温に放冷後、1N 塩酸 (8.6 mL) を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。抽出液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル) に通し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 75.8 mg (収率 38%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 3.21 (2H, m), 4.62 (2H, m), 7.10 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.89 (2H, br), 12.27 (1H, br).

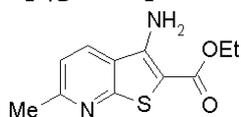
【 0 3 1 1 】

参考例 3 9

エチル 3-アミノ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート

【 0 3 1 2 】

【 化 4 9 】



40

【 0 3 1 3 】

2-クロロ-6-メチルニコチノニトリル (44.0 g, 0.289 mol) とチオグリコール酸エチル (35.0 mL, 0.318 mol) の DMF (500 mL) 溶液にナトリウムエトキシド (21.7 g, 0.318 mol) を加えて、室温で 30 分間撹拌した。さらに、ナトリウムエトキシド (5.00 g, 73.5 mmol) を加えて室温で 30 分間撹拌した。反応液に水を加えて析出した固体をろ取し、水洗、乾燥して表題化合物 66.4 g (収率 97%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ ) 1.39 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.68 (3H, s), 4.36 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 5.89 (2H, br), 7.16 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).

50

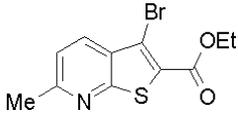
【 0 3 1 4 】

## 参考例 4 0

エチル 3-ブロモ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート

【 0 3 1 5 】

【 化 5 0 】



【 0 3 1 6 】

参考例 3 9 で得られたエチル 3-アミノ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート (36.1 g, 0.153 mol) を臭化銅 (II) (37.5 g, 0.168 mol) と亜硝酸 tert-ブチル (23.6 mL, 0.199 mol) のアセトニトリル (350 mL) 混合液に水冷下で2時間かけて加え、混合物を1時間撹拌した。反応液に1規定塩酸 (700 mL) をゆっくりと加え、生じた沈殿物をろ取した後、水洗した。この固体をTHFに溶かし、酢酸エチルで希釈した。この溶液を1規定塩酸と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した (溶液 A) 。先のろ液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、粗生成物約5 gを得た。これを溶液 A と合わせ、再び塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付した後、ヘキサンから結晶化させ、表題化合物30.5 g (収率66%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.35 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.67 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).

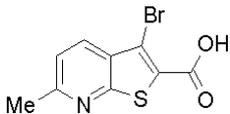
【 0 3 1 7 】

## 参考例 4 1

3-ブロモ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

【 0 3 1 8 】

【 化 5 1 】



【 0 3 1 9 】

参考例 4 0 で得られたエチル 3-ブロモ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート (79.2 g, 0.264 mol) のエタノール (250 mL) 溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (264 mL, 0.527 mol) を加えて、室温で16時間撹拌した。反応液を水 (1 L) で希釈し、1規定塩酸 (530 mL) で pH 5~6 に調製した後、析出した固体を集めて、水で洗浄した。得られた固体をアセトンに懸濁し、ろ取した後、アセトンとジイソプロピルエーテルで順次洗浄して、表題化合物68.5 g (収率95%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.66 (3H, s), 7.52 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 14.06 (1H, br s).

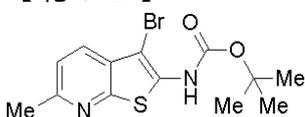
【 0 3 2 0 】

## 参考例 4 2

tert-ブチル (3-ブロモ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバメート

【 0 3 2 1 】

【 化 5 2 】



【 0 3 2 2 】

参考例 4 1 で得られた3-ブロモ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸 (15.0 g, 55.2 mmol) 、アジ化ジフェニルホスホリル (13.1 mL, 60.6 mmol) 、トリエチルアミ

ン (11.6 mL, 82.8 mmol) の *tert*-ブタノール (100 mL) 溶液を 90 ° で 15 時間加熱した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、得られ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 = 1 : 19 から 3 : 7) で精製して、表題化合物 16.3 g (収率 86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1.51 (9H, s), 2.58 (3H, s), 7.32 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 10.12 (1H, s).

【 0 3 2 3 】

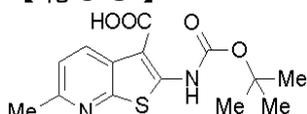
参考例 4 3

2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メチルチエノ[2,3-*b*]ピリジン-3-カルボン酸

10

【 0 3 2 4 】

【 化 5 3 】



【 0 3 2 5 】

参考例 4 2 で得られた *tert*-ブチル (3-プロモ-6-メチルチエノ[2,3-*b*]ピリジン-2-イル)カルバメート (9.07 g, 26.4 mmol) の無水 THF (88 mL) 溶液に 1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (38 mL, 60.7 mmol) を窒素雰囲気下、-78 ° で滴下し、その後同温度で 1 時間攪拌した。ドライアイスから気化させた乾燥炭酸ガスを 0-10 ° でバブリングさせた。反応液を水と酢酸エチルで希釈し、1 規定塩酸を加えた後、析出した固体をろ取した。得られた固体を水、アセトニトリル/ジエチルエーテル (1:1) で、順次懸濁ろ取を繰り返すことにより精製を行い、表題化合物 6.51 g (収率 80%) を白色結晶として得た。

20

融点 162-163

EI(pos) 309 [M+]<sup>+</sup>

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1.53 (9H, s), 2.50 (3H, s), 7.29 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 11.26 (1H, br s).

【 0 3 2 6 】

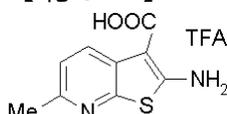
参考例 4 4

2-アミノ-6-メチルチエノ[2,3-*b*]ピリジン-3-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

30

【 0 3 2 7 】

【 化 5 4 】



【 0 3 2 8 】

参考例 4 3 で得られた 2-[(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メチルチエノ[2,3-*b*]ピリジン-3-カルボン酸 (10.2 g, 33.1 mmol) にトリフルオロ酢酸を加え、1 時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、生じた結晶を集めることにより、表題化合物 6.76 g (収率 63%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 2.46 (3H, s), 7.14 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz).

計算値 : C; 41.00, H; 2.81, N; 8.69

実測値 : C; 41.29, H; 2.82, N; 8.75.

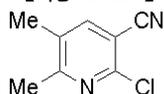
【 0 3 2 9 】

参考例 4 5

2-クロロ-3-シアノ-5,6-ジメチルピリジン

【 0 3 3 0 】

## 【化 5 5】



## 【 0 3 3 1】

28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (59 mL) とジエチルエーテル (380 mL) の混合物に、2-ブタノン (20.9 g, 290 mmol) とギ酸エチル (23.0 g, 310 mmol) の混合物を内温4-5 を保ちながら45分間かけて滴下した。その後室温で6時間攪拌し、生じた沈殿をろ取した。この固体、2-シアノアセトアミド (14.1 g, 168 mmol)、ピペリジン (12.3 mL, 124 mmol)、酢酸 (7.50 g, 124 mmol) の水 (336 mL) 溶液を17時間加熱還流した。その後、内温65 を保ちながら酢酸 (26 mL) 滴下した後、室温まで冷却し、生じた沈殿をろ取した。ろ取した沈殿をアセトニトリルとジイソプロピルエーテルの混合液に懸濁させた後、ろ取し、減圧下乾燥した。この固体をオキシ塩化リン (80 mL) に加え、混合物を100 で6時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルを加えた後、炭酸カリウムで中和した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をジエチルエーテルで洗浄した後乾燥し、表題化合物16.1 g (収率33%) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 2.28 (3H, s), 2.50 (3H, s), 8.22 (1H, s).

## 【 0 3 3 2】

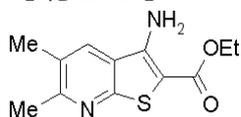
参考例 4 6

エチル 3-アミノ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート

20

## 【 0 3 3 3】

## 【化 5 6】



## 【 0 3 3 4】

参考例 3 9 と同様の方法を用いて、参考例 4 5 で得られた2-クロロ-3-シアノ-5,6-ジメチルピリジンから表題化合物を得た。収率83%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1.29 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.34 (3H, s), 2.53 (3H, s), 4.25 (2 H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.17 (2H, br), 8.24 (1H, s).

30

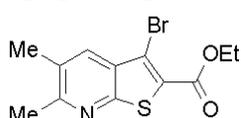
## 【 0 3 3 5】

参考例 4 7

エチル 3-ブromo-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート

## 【 0 3 3 6】

## 【化 5 7】



## 【 0 3 3 7】

参考例 4 0 と同様の方法を用いて、参考例 4 6 で得られたエチル 3-アミノ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレートから表題化合物を得た。収率48%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1.35 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.44 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.38 (2 H, q,  $J = 7.0$  Hz), 8.03 (1H, s).

40

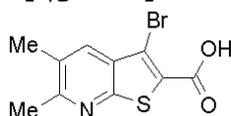
## 【 0 3 3 8】

参考例 4 8

3-ブromo-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

## 【 0 3 3 9】

## 【化58】



【0340】

参考例41と同様の方法を用いて、参考例47で得られたエチル 3-ブromo-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレートから表題化合物を得た。収率99%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 2.42 (3H, s), 2.57 (3H, s), 7.95 (1H, s), 14.08 (1H, br).

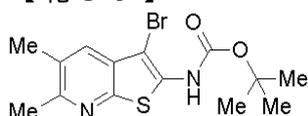
【0341】

参考例49

tert-ブチル (3-ブromo-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバメート

【0342】

## 【化59】



【0343】

参考例42と同様の方法を用いて、参考例48で得られた3-ブromo-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸から表題化合物を得た。収率47%。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ ) 1.57 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.54 (1H, s).

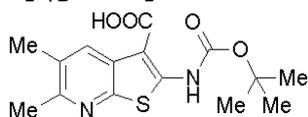
【0344】

参考例50

2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸

【0345】

## 【化60】



【0346】

参考例43と同様の方法を用いて、参考例49で得られたtert-ブチル (3-ブromo-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバメートから表題化合物を得た。収率80%。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 1.57 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.50 (3H, s), 8.20 (1H, s), 11.10 (1H, br), 13.80 (1H, br).

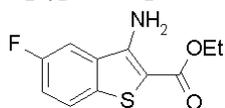
【0347】

参考例51

エチル 3-アミノ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート

【0348】

## 【化61】



【0349】

参考例39と同様の方法を用いて、2,5-ジフルオロベンゾニトリルから表題化合物を得た。収率38%。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ ) 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.80 (2H, br), 7.19-7.31 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m).

【0350】

参考例52

10

20

30

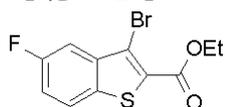
40

50

エチル 3-ブromo-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレート

【0351】

【化62】



【0352】

参考例40と同様の方法を用いて、参考例51で得られたエチル 3-アミノ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレートから表題化合物を得た。収率50%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.44 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.44 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.25-7.32 (1H, m), 7.65 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.9, 4.5$  Hz).

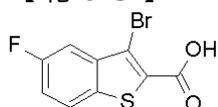
【0353】

参考例53

3-ブromo-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸

【0354】

【化63】



【0355】

参考例41と同様の方法を用いて、参考例52で得られたエチル 3-ブromo-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボキシレートから表題化合物を得た。収率80%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.51-7.57 (1H, m), 7.78-7.70 (1H, m), 8.16-8.22 (1H, m).

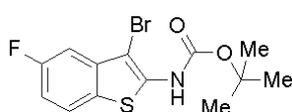
【0356】

参考例54

tert-ブチル (3-ブromo-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート

【0357】

【化64】



【0358】

参考例42と同様の方法を用いて、参考例53で得られた3-ブromo-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸から表題化合物を得た。収率80%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.57 (9H, s), 6.97-7.04 (1H, m), 7.29 (1H, dd,  $J = 9.6, 2.5$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 8.7, 4.9$  Hz).

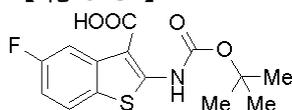
【0359】

参考例55

2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸

【0360】

【化65】



【0361】

参考例43と同様の方法を用いて、参考例54で得られたtert-ブチル (3-ブromo-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメートから表題化合物を得た。収率42%。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.53 (9H, s), 7.13-7.20 (1H, m), 7.89-7.97 (2H, m), 10.92 (1H, br), 13.83 (1H, br).

【0362】

10

20

30

40

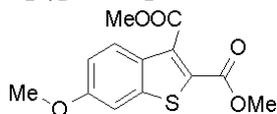
50

## 参考例 5 6

ジメチル 6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2,3-ジカルボキシレート

【0363】

【化66】



【0364】

6-メトキシチオイサチン (7.62 g, 39.3 mmol) の2N炭酸ナトリウム水溶液 (49 mL) にクロコ酢酸 (4.09 g, 43.2 mmol) の2N炭酸ナトリウム水溶液 (22 mL) を加え、65 で3時間加熱撹拌した。反応液に8N水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) を加え、100 でさらに3.5時間加熱撹拌した。放冷後、6N塩酸を加えて酸性にして、生じた沈殿物を集め水洗した。得られた固体をメタノール (150 mL) に溶かし、硫酸 (8 mL) を加えて4.5時間過熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物8.19 g (収率62%) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.07 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.3$  Hz), 7.26 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz).

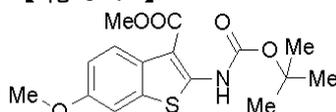
【0365】

## 参考例 5 7

メチル2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート

【0366】

【化67】



【0367】

参考例 5 6 で得られたジメチル 6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2,3-ジカルボキシレート (8.19 g, 29.3 mmol) のTHF (80 mL) とメタノール (50 mL) 溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、6N塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をtert-ブタノール (80 mL) に溶かし、アジ化ジフェニルホスホリル (5.7 mL, 26.7 mmol) とトリエチルアミン (4.7 mL, 33.3 mmol) を加えて、13時間過熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、表題化合物7.19 g (収率73%) を淡黄色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.56 (9H, s), 3.83 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.10 (1H, dd,  $J = 9.0$  Hz), 10.65 (1H, br).

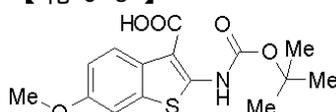
【0368】

## 参考例 5 8

2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸

【0369】

【化68】



【0370】

参考例 5 7 で得られたメチル 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート (7.19 g, 21.3 mmol) のエタノール (80 mL) 溶液

50

に8N水酸化ナトリウム水溶液 (13.3 mL) を加え、80 °C で1.5時間加熱撹拌した。反応終了後、6N塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物1.22 g (収率18%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.53 (9H, s), 3.80 (3H, s), 7.02 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 10.82 (1H, br).

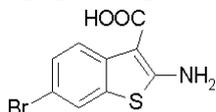
【0371】

参考例 5 9

2-アミノ-6-ブロモ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸

【0372】

【化69】



【0373】

エチル 2-アミノ-6-ブロモ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート (1.61 g, 5.36 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に8N水酸化ナトリウム水溶液 (3.4 mL) を加え、80 °C で40分間加熱撹拌した。反応終了後、6N塩酸 (4.5 mL) を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより表題化合物1.17 g (収率80%) を固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.37 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.99 (2H, br), 12.37 (1H, br).

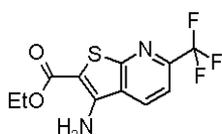
【0374】

参考例 6 0

エチル 3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート

【0375】

【化70】



【0376】

参考例 3 9と同様の方法を用いて、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル (5.25 g, 25.5 mmol) から、表題化合物6.29 g (収率85%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.32 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 4.32 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 7.44 (2H, br), 7.99 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.84 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz).

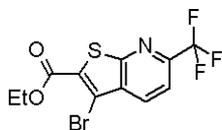
【0377】

参考例 6 1

エチル 3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート

【0378】

【化71】



【0379】

参考例 4 0と同様の方法を用いて、参考例 6 0で得られたエチル 3-アミノ-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート (6.28 g, 21.7 mmol) から、表題化合物5.75 g (収率75%) を黄色固体として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.46 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.49 (2H, q,  $J = 6.91$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).

【0380】

参考例 6 2

tert-ブチル [3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル]カルバメート

【0381】

【化72】



10

【0382】

参考例 4 1、4 2 と同様の方法を用いて、参考例 6 1 で得られたエチル3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート (6.40 g, 18.2 mmol) から、表題化合物5.38 g (収率91%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 7.96 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz).

【0383】

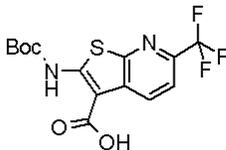
参考例 6 3

2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸

20

【0384】

【化73】



【0385】

参考例 4 3 と同様の方法を用いて、参考例 6 2 で得られたtert-ブチル [3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル]カルバメート (1.80 g, 4.55 mmol) から、表題化合物1.11 g (収率67%) を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 1.56 (9H, s), 7.92 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 11.06 (1H, br).

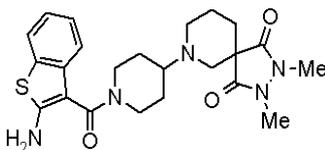
【0386】

実施例 1

7-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2,3-ジメチル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン

【0387】

【化74】



40

【0388】

参考例 9 で得られた2,3-ジメチル-7-ピペリジン-4-イル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン 二塩酸塩 (220 mg, 0.623 mmol)、2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (120 mg, 0.623 mmol) (WO 07 / 013691 記載の方法により製造した) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (84 mg, 0.623 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に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 (119 mg, 0.623 mmol) およびトリエチルアミン (0.217 mL, 1.56 mmol) を加え、混合物を室温で16時間撹拌した。

50

反応液を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 から 0 : 1）で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物206 mg（収率72%）を得た。

El(pos) 456.5 [M+H]<sup>+</sup>

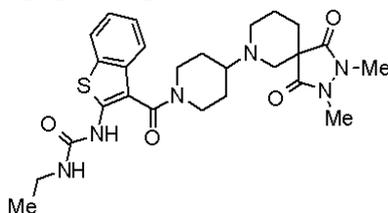
【0389】

#### 実施例 2

1-(3-{[4-(2,3-ジメチル-1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカ-7-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1-ベンゾチオフエン-2-イル)-3-エチル尿素

【0390】

【化75】



【0391】

実施例 1 で得られた7-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2,3-ジメチル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン（196 mg, 0.430 mmol）のピリジン（2 mL）溶液にイソシアン酸エチル（0.14 mL, 1.72 mmol）を加え、混合物を70 で16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 から 0 : 1）で精製した後、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物175 mg（収率77%）を得た。

El(pos) 527.5 [M+H]<sup>+</sup>

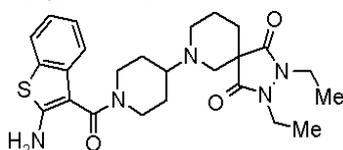
【0392】

#### 実施例 3

7-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2,3-ジエチル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン

【0393】

【化76】



【0394】

参考例 13 で得られた2,3-ジエチル-7-ピペリジン-4-イル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン 二塩酸塩（196 mg, 0.514 mmol）と2-アミノ-1-ベンゾチオフエン-3-カルボン酸（104 mg, 0.540 mmol）（WO 07 / 013691 記載の方法により製造した）を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物69 mg（収率28%）を油状物として得た。

El(pos) 484.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0395】

#### 実施例 4

1-(3-{[4-(2,3-ジエチル-1,4-ジオキソ-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカ-7-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1-ベンゾチオフエン-2-イル)-3-メチル尿素

【0396】

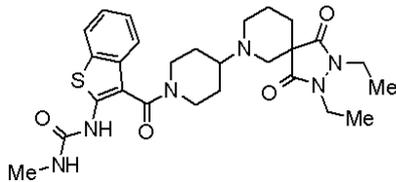
10

20

30

40

## 【化77】



## 【0397】

実施例3で得られた7-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}-2,3-ジエチル-2,3,7-トリアザスピロ[4.5]デカン-1,4-ジオン (69 mg, 0.143 mmol) とイソシアン酸メチル (0.025 mL, 0.428 mmol) を用いて、実施例2と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物52 mg (収率67%) を得た。

10

El(pos) 541.1 [M+H]<sup>+</sup>

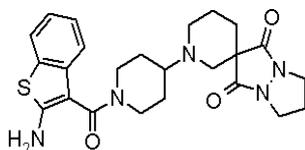
## 【0398】

## 実施例5

1-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1',3'-ジオン

## 【0399】

## 【化78】



20

## 【0400】

参考例17で得られた1-(ピペリジン-4-イル)ジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (235 mg, 0.643 mmol) と2-アミノ-1-ベンゾチオフエン-3-カルボン酸 (124 mg, 0.643 mmol) (WO 07/013691記載の方法により製造した) を用いて、実施例1と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物195 mg (収率65%) を得た。

30

El(pos) 468.5 [M+H]<sup>+</sup>

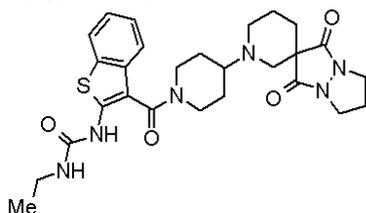
## 【0401】

## 実施例6

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1-ベンゾチオフエン-2-イル)-3-エチル尿素

## 【0402】

## 【化79】



40

## 【0403】

実施例5で得られた1-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}ジヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピラゾール]-1',3'-ジオン (170 mg, 0.364 mmol) とイソシアン酸エチル (0.115 mL, 1.45 mmol) を用いて、実施例2と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物138 mg (収率71%) を得た。

50

El(pos) 539.5 [M+H]<sup>+</sup>

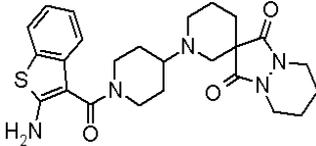
【0404】

実施例 7

1-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン

【0405】

【化80】



10

【0406】

参考例 21 で得られた 1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (300 mg, 0.791 mmol) と 2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (168 mg, 0.870 mmol) (WO 07/013691 記載の方法により製造した) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 268 mg (収率 70%) を得た。

El(pos) 482.5 [M+H]<sup>+</sup>

【0407】

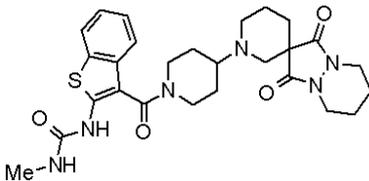
実施例 8

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-メチル尿素

20

【0408】

【化81】



30

【0409】

実施例 7 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (68.5 mg, 0.142 mmol) と イソシアン酸メチル (0.042 mL, 0.710 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 26.3 mg (収率 34%) を得た。

El(pos) 539.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0410】

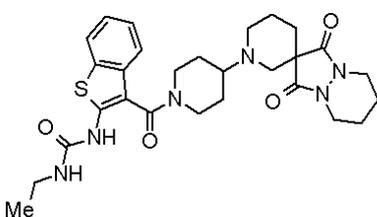
実施例 9

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-エチル尿素

40

【0411】

【化82】



50

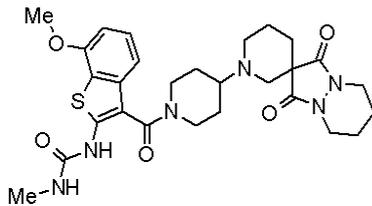
【0412】



## -3-メチル尿素

【0420】

【化85】



【0421】

10

実施例10で得られた1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン(761 mg, 1.49 mmol)とイソシアン酸メチル(0.263 mL, 4.46 mmol)を用いて、実施例2と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物717 mg(収率85%)を得た。

EI(pos) 569.5 [M+H]<sup>+</sup>

【0422】

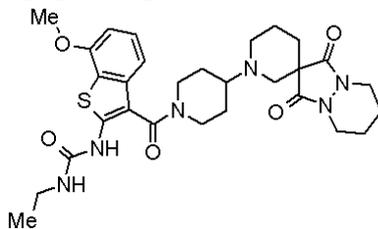
実施例13

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-エチル尿素

20

【0423】

【化86】



【0424】

30

実施例10で得られた1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン(10.2 g, 19.9 mmol)とイソシアン酸エチル(6.31 mL, 79.7 mmol)を用いて、実施例2と同様の操作を行い、酢酸エチルとヘキサンから再結晶することにより、表題化合物7.32 g(収率63%)を得た。

EI(pos) 583.1 [M+H]<sup>+</sup>

融点: 174-177

計算値(0.5 H<sub>2</sub>O): C; 58.87, H; 6.64, N; 14.20

実測値: C; 58.86, H; 6.60, N; 14.22.

【0425】

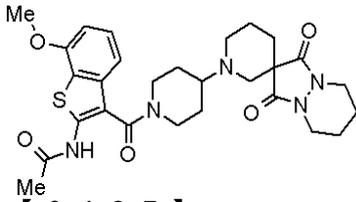
40

実施例14

N-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)アセトアミド

【0426】

## 【化 8 7】



## 【 0 4 2 7】

実施例 10 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (190 mg, 0.371 mmol) と無水酢酸 (0.21 mL, 2.22 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液を 60 で 4 時間加熱撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 から 0 : 1) で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 203 mg (収率 98%) を得た。

El(pos) 554.1 [M+H]<sup>+</sup>

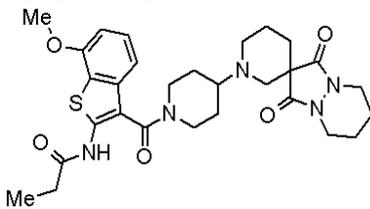
## 【 0 4 2 8】

## 実施例 15

N-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)プロパンアミド

## 【 0 4 2 9】

## 【化 8 8】



## 【 0 4 3 0】

実施例 10 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (193 mg, 0.377 mmol) とプロパン酸無水物 (0.48 mL, 3.78 mmol) を用いて、実施例 14 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 189 mg (収率 88%) を得た。

El(pos) 568.1 [M+H]<sup>+</sup>

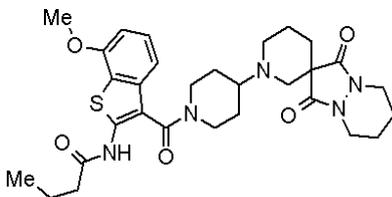
## 【 0 4 3 1】

## 実施例 16

N-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブタンアミド

## 【 0 4 3 2】

## 【化 8 9】



## 【 0 4 3 3】

実施例 10 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリ

10

20

30

40

50

ダジン]-1',3'-ジオン (193 mg, 0.377 mmol) とブタン酸無水物 (0.61 mL, 3.78 mmol) を用いて、実施例 14 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 187 mg (収率 85%) を得た。

El(pos) 582.2 [M+H]<sup>+</sup>

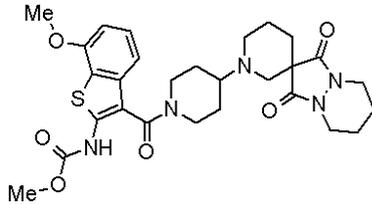
【0434】

実施例 17

メチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート

【0435】

【化90】



【0436】

実施例 10 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (193 mg, 0.377 mmol) をクロロホルム (2 mL) とピリジン (0.5 mL) に溶かし、氷冷下でクロロ炭酸メチル (0.105 mL, 1.36 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 から 0 : 1) で精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 232 mg (収率 90%) を得た。

El(pos) 570.2 [M+H]<sup>+</sup>

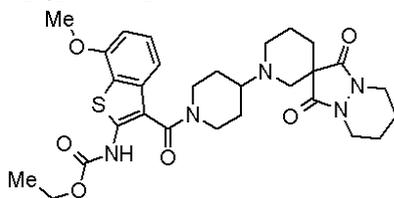
【0437】

実施例 18

エチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート

【0438】

【化91】



【0439】

実施例 10 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (190 mg, 0.371 mmol) とクロロ炭酸エチル (0.107 mL, 1.11 mmol) を用いて、実施例 17 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 174 mg (収率 80%) を得た。

El(pos) 584.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0440】

実施例 19

1-{1-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-6-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'

10

20

30

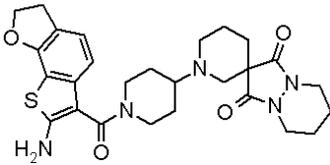
40

50

'-ジオン

【0441】

【化92】



【0442】

参考例 21 で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (1.19 g, 3.14 mmol) と参考例 38 で得られた7-アミノ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-6-カルボン酸 (617 mg, 2.63 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物1.04 g (収率75%) を油状物として得た。

EI(pos) 524 [M+H]<sup>+</sup>

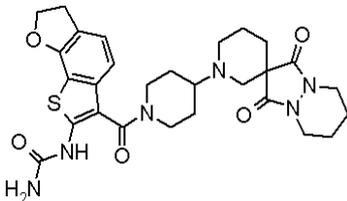
【0443】

実施例 20

1-(6-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-7-イル)尿素

【0444】

【化93】



【0445】

実施例 19 で得られた1-{1-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-6-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (0.52 g, 0.993 mmol)、トリクロロアセチル イソシアネート (0.18 mL, 1.49 mmol)、7M NH<sub>3</sub>-MeOH溶液 (5 mL) を用いて、実施例 11 と同様の操作を行い、表題化合物294 mg (収率52%) をアモルファスとして得た。

EI(pos) 567 [M+H]<sup>+</sup>

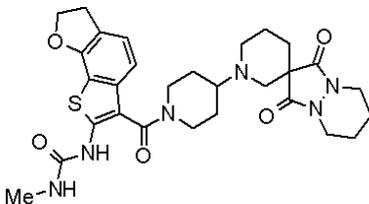
【0446】

実施例 21

1-(6-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-7-イル)-3-メチル尿素

【0447】

【化94】



【0448】

実施例 19 で得られた1-{1-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-6

-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (0.52 g, 0.993 mmol) とイソシアン酸メチル (0.12 mL, 1.99 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、表題化合物471 mg (収率81%) をアモルファスとして得た。

El(pos) 581 [M+H]<sup>+</sup>

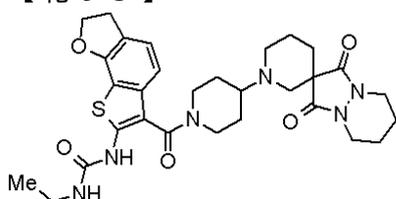
【0449】

#### 実施例 2 2

1-(6-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-7-イル)-3-エチル尿素

【0450】

【化95】



【0451】

実施例 1 9 で得られた1-{1-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロチエノ[3,2-g][1]ベンゾフラン-6-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (0.55 g, 1.05 mmol) とイソシアン酸エチル (0.17 mL, 2.10 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、表題化合物440 mg (収率70%) を得た。

El(pos) 595 [M+H]<sup>+</sup>

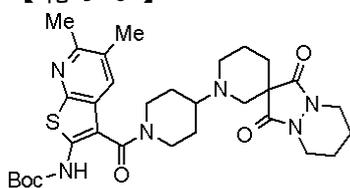
【0452】

#### 実施例 2 3

tert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバメート

【0453】

【化96】



【0454】

参考例 2 1 で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (500 mg, 1.32 mmol) と参考例 5 0 で得られた2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 (467 mg, 1.45 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことより、表題化合物707 mg (収率88%) を油状物として得た。

El(pos) 611.5 [M+H]<sup>+</sup>

【0455】

#### 実施例 2 4

1-{1-[(2-アミノ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン

【0456】

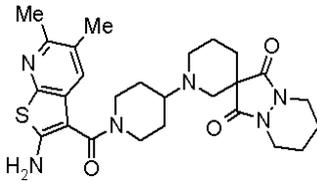
10

20

30

40

## 【化97】



## 【0457】

実施例23で得られたtert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバメート (706 mg, 1.16 mmol) にトリフルオロ酢酸 (6 mL) を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、10%炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通し、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物434 mg (収率74%) を得た。

El(pos) 511.5 [M+H]<sup>+</sup>

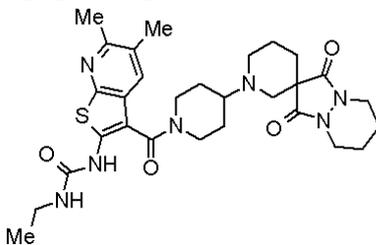
## 【0458】

## 実施例25

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素

## 【0459】

## 【化98】



## 【0460】

実施例24で得られた1-{1-[(2-アミノ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (430 mg, 0.842 mmol) とイソシアン酸エチル (0.267 mL, 3.37 mmol) を用い、実施例2と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物439 mg (収率90%) を得た。

El(pos) 582.5 [M+H]<sup>+</sup>

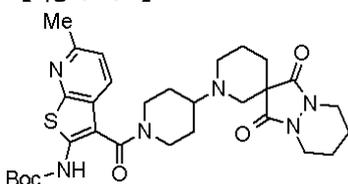
## 【0461】

## 実施例26

tert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバメート

## 【0462】

## 【化99】



## 【0463】

10

20

30

40

50

参考例 2 1 で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (500 mg, 1.32 mmol) と参考例 4 3 で得られた2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 (447 mg, 1.45 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことより、表題化合物630 mg (収率80%) を油状物として得た。

El(pos) 597.5 [M+H]<sup>+</sup>

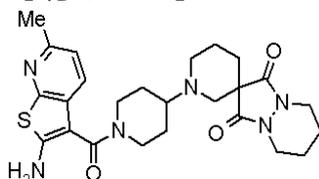
【0464】

#### 実施例 2 7

1-{1-[(2-アミノ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン

【0465】

【化100】



【0466】

実施例 2 6 で得られたtert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバメート (630 mg, 1.06 mmol) とトリフルオロ酢酸 (6 mL) を用いて、実施例 2 4 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物393 mg (収率75%) を得た。

El(pos) 497.5 [M+H]<sup>+</sup>

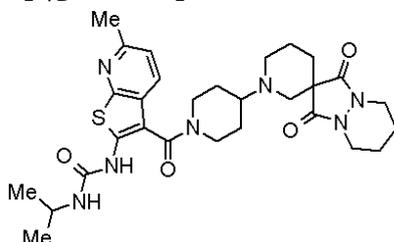
【0467】

#### 実施例 2 8

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-3-(1-メチルエチル)尿素

【0468】

【化101】



【0469】

実施例 2 7 で得られた1-{1-[(2-アミノ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (385 mg, 0.775 mmol) とイソシアン酸イソプロピル (0.229 mL, 2.33 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物308 mg (収率68%) を得た。

El(pos) 582.5 [M+H]<sup>+</sup>

【0470】

#### 実施例 2 9

tert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート

10

20

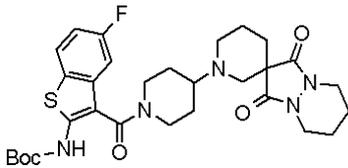
30

40

50

【 0 4 7 1 】

【 化 1 0 2 】



【 0 4 7 2 】

参考例 2 1 で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (600 mg, 1.58 mmol) と参考例 5 5

10

で得られた2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (542 mg, 1.74 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物704 mg (収率74%) を得た。

El(pos) 600.6 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 4 7 3 】

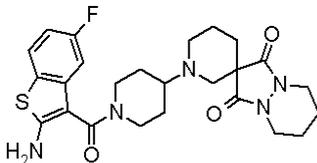
実施例 3 0

1-{1-[(2-アミノ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン

【 0 4 7 4 】

【 化 1 0 3 】

20



【 0 4 7 5 】

実施例 2 9 で得られたtert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート (700 mg, 1.17 mmol) とトリフルオロ酢酸 (6 mL) を用いて、実施例 2 4 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物454 mg (収率78%) を得た。

30

El(pos) 500.2 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 4 7 6 】

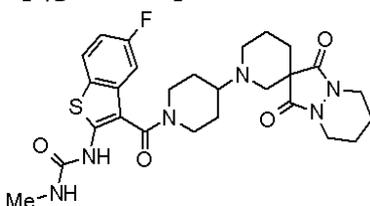
実施例 3 1

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-メチル尿素

【 0 4 7 7 】

【 化 1 0 4 】

40



【 0 4 7 8 】

実施例 3 0 で得られた1-{1-[(2-アミノ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (218 mg, 0.436 mmol) とイソシアン酸メチル (0.077 mL, 1.31 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にするこ

50

とにより、表題化合物206 mg (収率85%)を得た。

El(pos) 557.5 [M+H]<sup>+</sup>

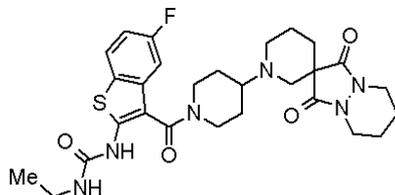
【0479】

### 実施例 3 2

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-エチル尿素

【0480】

【化105】



【0481】

実施例 3 0 で得られた1-{1-[(2-アミノ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (229 mg, 0.458 mmol) とイソシアン酸エチル (0.145 mL, 1.83 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物203 mg (収率78%)を得た。

El(pos) 571.6 [M+H]<sup>+</sup>

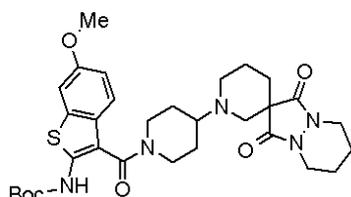
【0482】

### 実施例 3 3

tert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート

【0483】

【化106】



【0484】

参考例 2 1 で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (244 mg, 0.644 mmol) と参考例 5 8 で得られた2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (209 mg, 0.644 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物380 mg (収率96%) を油状物として得た。

El(pos) 612 [M+H]<sup>+</sup>

【0485】

### 実施例 3 4

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-エチル尿素

【0486】

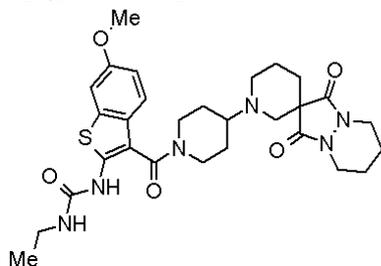
10

20

30

40

## 【化107】



## 【0487】

実施例33で得られたtert-ブチル (3-{{4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート (380 mg, 0.622 mmol) とトリフルオロ酢酸 (5 mL) を用いて、実施例24と同様の操作を行うことにより得られた油状物とイソシアン酸エチル (0.099 mL, 1.25 mmol) を用いて、実施例2と同様の操作を行い、表題化合物143 mg (収率39%) をアモルファスとして得た。

10

El(pos) 583 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0488】

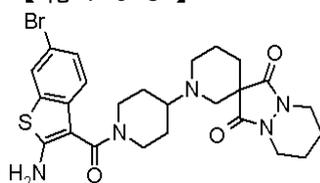
## 実施例35

1-{{1-[(2-アミノ-6-プロモ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン

20

## 【0489】

## 【化108】



## 【0490】

参考例21で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (500 mg, 1.32 mmol) と参考例59で得られた2-アミノ-6-プロモ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (359 mg, 1.32 mmol) を用いて、実施例1と同様の操作を行い、表題化合物690 mg (収率93%) を油状物として得た。

30

El(pos) 562 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0491】

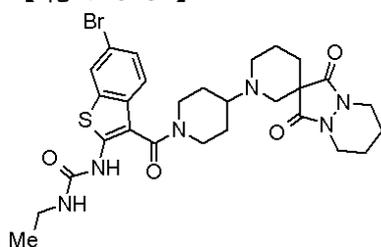
## 実施例36

1-(6-プロモ-3-{{4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1-イル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-エチル尿素

40

## 【0492】

## 【化109】



## 【0493】

実施例35で得られた1-{{1-[(2-アミノ-6-プロモ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボ

50

ニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a]ピリダジン]-1',3'-ジオン (690 mg, 1.23 mmol) とイソシアン酸エチル (0.195 mL, 2.47 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、表題化合物 506 mg (収率 65%) をアモルファスとして得た。

El(pos) 633 [M+H]<sup>+</sup>

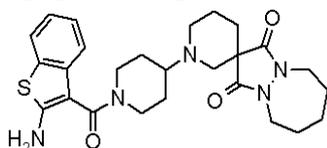
【0494】

#### 実施例 3 7

1-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン

【0495】

【化110】



【0496】

参考例 2 5 で得られた 1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (500 mg, 1.27 mmol)、2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (246 mg, 1.27 mmol) (WO 07/013691 記載の方法により製造した) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、表題化合物 380 mg (収率 60%) を得た。

El(pos) 496 [M+H]<sup>+</sup>

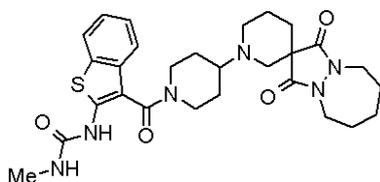
【0497】

#### 実施例 3 8

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-メチル尿素

【0498】

【化111】



【0499】

実施例 3 7 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (380 mg, 0.767 mmol) とイソシアン酸メチル (0.136 mL, 2.30 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、表題化合物 206 mg (収率 48%) を得た。

El(pos) 553 [M+H]<sup>+</sup>

【0500】

#### 実施例 3 9

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-エチル尿素

【0501】

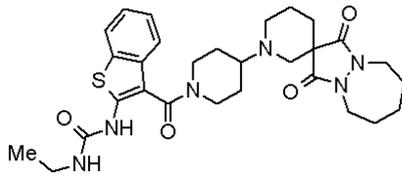
10

20

30

40

## 【化 1 1 2】



## 【 0 5 0 2】

参考例 2 3 で得られたテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 塩酸塩 (340 mg, 1.43 mmol) と参考例 3 3 で得られた1-エチル-3-{3-[(4-オキソピペリジン-1-イル)カルボニル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル}尿素 (590 mg, 1.71 mmol) を用いて、参考例 8 と同様の操作を行い、表題化合物413 mg (収率50%) を得た。

10

El(pos) 567 [M+H]<sup>+</sup>

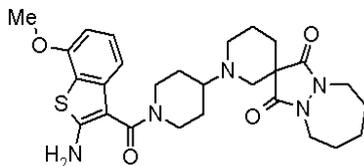
## 【 0 5 0 3】

実施例 4 0

1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン

## 【 0 5 0 4】

## 【化 1 1 3】



20

## 【 0 5 0 5】

参考例 2 5 で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (1.76 g, 4.48 mmol) と2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (1.00 g, 4.48 mmol) (W O 0 7 / 1 1 9 8 3 3 記載の方法により製造した) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物1.38 g (収率59%) を得た。

30

El(pos) 526 [M+H]<sup>+</sup>

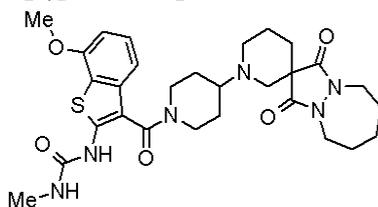
## 【 0 5 0 6】

実施例 4 1

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-メチル尿素

## 【 0 5 0 7】

## 【化 1 1 4】



40

## 【 0 5 0 8】

実施例 4 0 で得られた1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (300 mg, 0.571 mmol) とイソシアン酸メチル (0.101 m

50

L, 1.71 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 276 mg (収率 83%) を得た。

El(pos) 583.2 [M+H]<sup>+</sup>

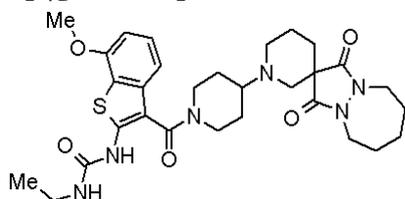
【0509】

#### 実施例 4 2

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-エチル尿素

【0510】

【化115】



【0511】

実施例 4 0 で得られた 1-{1-[ (2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (360 mg, 0.685 mmol) とイソシアン酸エチル (0.109 mL, 1.37 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、表題化合物 301 mg (収率 73%) をアモルファスとして得た。

El(pos) 597 [M+H]<sup>+</sup>

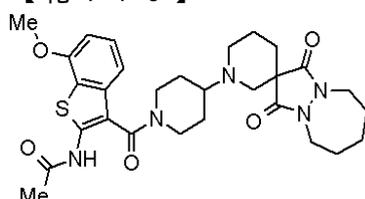
【0512】

#### 実施例 4 3

N-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)アセトアミド

【0513】

【化116】



【0514】

実施例 4 0 で得られた 1-{1-[ (2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (200 mg, 0.380 mmol) と無水酢酸 (0.360 mL, 3.80 mmol) を用いて、実施例 1 4 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 182 mg (収率 84%) を得た。

El(pos) 568.2 [M+H]<sup>+</sup>

【0515】

#### 実施例 4 4

N-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)プロパンアミド

【0516】

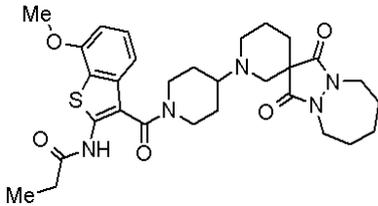
10

20

30

40

## 【化 1 1 7】



## 【 0 5 1 7】

実施例 40 で得られた 1-((2-((7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (200 mg, 0.380 mmol) とプロパン酸無水物 (0.448 mL, 3.80 mmol) を用いて、実施例 14 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 180 mg (収率 82%) を得た。

El(pos) 582.2 [M+H]<sup>+</sup>

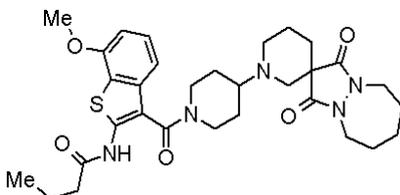
## 【 0 5 1 8】

## 実施例 45

N-(3-((4-((1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)ブタンアミド

## 【 0 5 1 9】

## 【化 1 1 8】



## 【 0 5 2 0】

実施例 40 で得られた 1-((2-((7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (200 mg, 0.380 mmol) とブタン酸無水物 (0.622 mL, 3.80 mmol) を用いて、実施例 14 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 174 mg (収率 77%) を得た。

El(pos) 596.2 [M+H]<sup>+</sup>

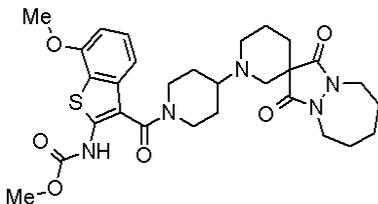
## 【 0 5 2 1】

## 実施例 46

メチル (3-((4-((1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート

## 【 0 5 2 2】

## 【化 1 1 9】



## 【 0 5 2 3】

実施例 40 で得られた 1-((2-((7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル)ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (252 mg, 0.479 mmol) とクロロ炭酸メチル (0.111 mL,

10

20

30

40

50

1.44 mmol) を用いて、実施例 17 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 209 mg (収率 75%) を得た。

El(pos) 584.2 [M+H]<sup>+</sup>

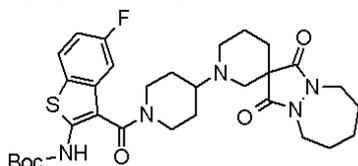
【0524】

#### 実施例 47

tert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート

【0525】

【化120】



10

【0526】

参考例 25 で得られた 1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (379 mg, 0.964 mmol) と参考例 55 で得られた 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (300 mg, 0.964 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物 456 mg (収率 77%) を油状物として得た。

20

El(pos) 614.6 [M+H]<sup>+</sup>

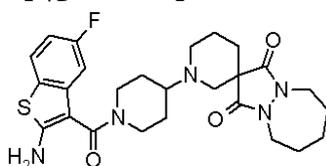
【0527】

#### 実施例 48

1-{1-[2-アミノ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン

【0528】

【化121】



30

【0529】

実施例 47 で得られた tert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート (456 mg, 0.743 mmol) とトリフルオロ酢酸 (4 mL) を用いて、実施例 24 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 307 mg (収率 81%) を得た。

40

El(pos) 514.5 [M+H]<sup>+</sup>

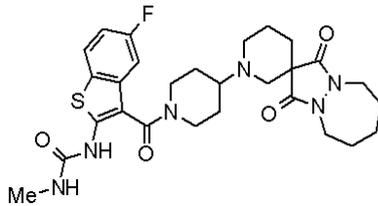
【0530】

#### 実施例 49

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-フルオロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-メチル尿素

【0531】

## 【化 1 2 2】



## 【0 5 3 2】

実施例 4 8 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (150 mg, 0.292 mmol) とイソシアン酸メチル (0.052 mL, 0.876 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 115 mg (収率 69%) を得た。

El(pos) 571.5 [M+H]<sup>+</sup>

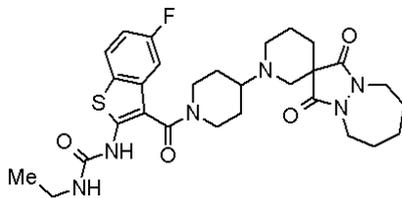
## 【0 5 3 3】

## 実施例 5 0

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-2-イル)-3-エチル尿素

## 【0 5 3 4】

## 【化 1 2 3】



## 【0 5 3 5】

実施例 4 8 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-5-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (150 mg, 0.292 mmol) とイソシアン酸エチル (0.093 mL, 1.17 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 128 mg (収率 75%) を得た。

El(pos) 585.1 [M+H]<sup>+</sup>

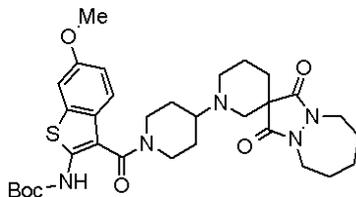
## 【0 5 3 6】

## 実施例 5 1

tert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-メトキシ-1-ベンゾチオフエン-2-イル)カルバメート

## 【0 5 3 7】

## 【化 1 2 4】



## 【0 5 3 8】

参考例 2 5 で得られた 1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (800 mg, 2.04 mmol) と参考例 5 8 で得られた 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-メトキシ-1-ベンゾチオフエン-3-カルボン酸 (658 mg, 2.04 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、表

10

20

30

40

50

題化合物940 mg (収率74%)を油状物として得た。

El(pos) 626 [M+H]<sup>+</sup>

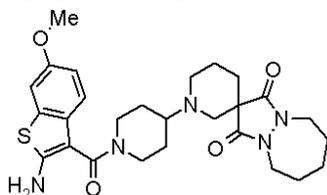
【0539】

実施例 5 2

1-{1-[(2-アミノ-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン

【0540】

【化125】



【0541】

実施例 5 1 で得られた tert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルバメート (940 mg, 1.51 mmol) とトリフルオロ酢酸 (5 mL) を用いて、実施例 2 4 と同様の操作を行い、表題化合物770 mg (収率96%) を油状物として得た。

El(pos) 526 [M+H]<sup>+</sup>

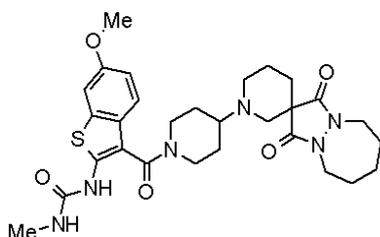
【0542】

実施例 5 3

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-メチル尿素

【0543】

【化126】



【0544】

実施例 5 2 で得られた1-{1-[(2-アミノ-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (385 mg, 0.733 mmol) とイソシアン酸メチル (0.13 mL, 2.20 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、表題化合物327 mg (収率76%) をアモルファスとして得た。

El(pos) 583 [M+H]<sup>+</sup>

【0545】

実施例 5 4

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-エチル尿素

【0546】

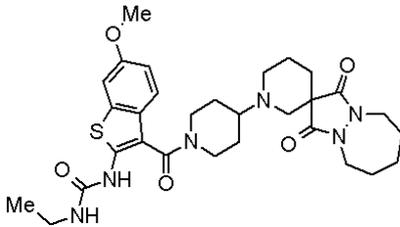
10

20

30

40

## 【化 1 2 7】



## 【0 5 4 7】

実施例 5 2 で得られた 1- $\{1-[(2\text{-アミノ-6-メトキシ-1-ベンゾチオフエン-3-イル})\text{カルボニル}]ピペリジン-4\text{-イル}\}$ テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (385 mg, 0.733 mmol) とイソシアン酸エチル (0.174 mL, 2.20 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、表題化合物 318 mg (収率 72%) をアモルファスとして得た。

10

El(pos) 597 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 5 4 8】

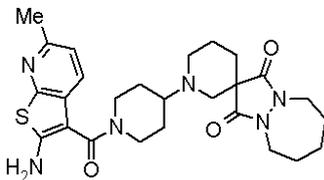
## 実施例 5 5

1- $\{1-[(2\text{-アミノ-6-メチルチエノ}[2,3\text{-b}]ピリジン-3\text{-イル})\text{カルボニル}]ピペリジン-4\text{-イル}\}$ テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン

20

## 【0 5 4 9】

## 【化 1 2 8】



## 【0 5 5 0】

参考例 2 5 で得られた 1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (500 mg, 1.27 mmol) と参考例 4 4 で得られた 2-アミノ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩 (410 mg, 1.27 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 238 mg (収率 37%) を得た。

30

El(pos) 511.2 [M+H]<sup>+</sup>

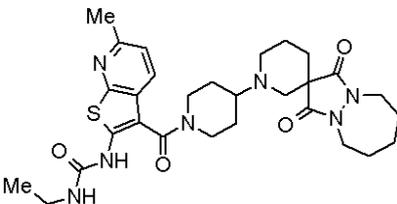
## 【0 5 5 1】

## 実施例 5 6

1-(3- $\{4\text{-}(1',3'\text{-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1\text{-イル})\text{ピペリジン-1\text{-イル}}\}$ カルボニル}-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素

## 【0 5 5 2】

## 【化 1 2 9】



40

## 【0 5 5 3】

実施例 5 5 で得られた 1- $\{1-[(2\text{-アミノ-6-メチルチエノ}[2,3\text{-b}]ピリジン-3\text{-イル})\text{カルボニル}]ピペリジン-4\text{-イル}\}$ テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (110 mg, 0.215 mmol) とイソシアン酸エチル (0.068 mL, 0.215 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、表題化合物 110 mg (収率 100%) を得た。

50

L, 0.862 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 92.3 mg (収率 74%) を得た。

El(pos) 582.2 [M+H]<sup>+</sup>

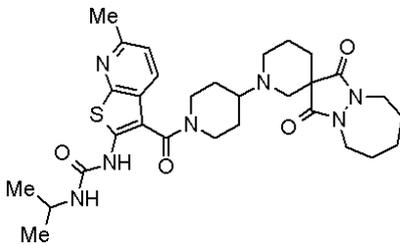
【0554】

実施例 5 7

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-3-(1-メチルエチル)尿素

【0555】

【化130】



【0556】

実施例 5 5 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (120 mg, 0.235 mmol) とイソシアン酸イソプロピル (0.092 mL, 0.940 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 88 mg (収率 63%) を得た。

El(pos) 596.2 [M+H]<sup>+</sup>

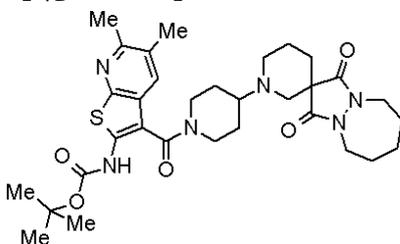
【0557】

実施例 5 8

tert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバメート

【0558】

【化131】



【0559】

参考例 2 5 で得られた 1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (976 mg, 2.48 mmol) と参考例 5 0 で得られた 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 (800 mg, 2.48 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 747 mg (収率 48%) を得た。

El(pos) 625.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0560】

実施例 5 9

1-{1-[(2-アミノ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1'

10

20

30

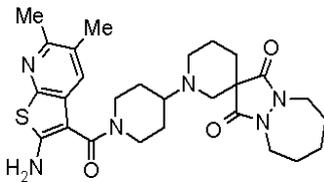
40

50

,3'-ジオン

【0561】

【化132】



【0562】

実施例58で得られたtert-ブチル (3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバメート (700 mg, 1.12 mmol) とトリフルオロ酢酸 (6 mL) を用いて、実施例24と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物507 mg (収率86%) を得た。

EI(pos) 525.2 [M+H]<sup>+</sup>

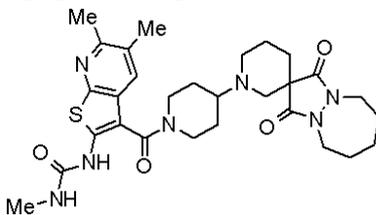
【0563】

実施例60

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-3-メチル尿素

【0564】

【化133】



【0565】

実施例59で得られた1-{1-[(2-アミノ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (248 mg, 0.473 mmol) とイソシアン酸メチル (0.084 mL, 1.42 mmol) を用いて、実施例2と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物209 mg (収率76%) を得た。

EI(pos) 582.2 [M+H]<sup>+</sup>

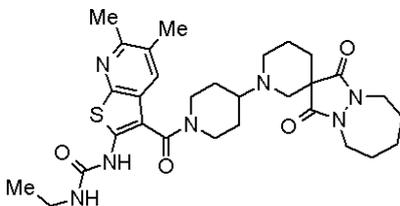
【0566】

実施例61

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素

【0567】

【化134】



【0568】

実施例59で得られた1-{1-[(2-アミノ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル)

カルボニル}ピペリジン-4-イル}テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (250 mg, 0.476 mmol) とイソシアン酸エチル (0.151 mL, 1.91 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物219 mg (収率77%) を得た。

El(pos) 596.2 [M+H]<sup>+</sup>

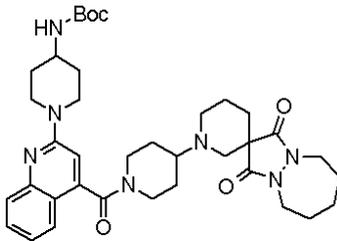
【0569】

#### 実施例 6 2

tert-ブチル [1-(4-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)ピペリジン-4-イル]カルバメート

【0570】

【化135】



【0571】

2-クロロキノリン-4-カルボニル クロリド (436 mg, 1.93 mmol) のTHF (4 mL) 溶液を、参考例 2 5 で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (789 mg, 1.93 mmol) とトリエチルアミン (1.1 mL, 7.72 mmol) のTHF (4 mL) 液に加え、室温で1.5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に通して油状物を得た。得られた油状物、tert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバメート (689 mg, 1.35 mmol)、炭酸カリウム (372 mg, 2.70 mmol)、ジメチルアミノピリジン (16 mg, 0.135 mmol) のDMSO (2.7 mL) 液を90 °C で終夜加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 から 4 : 1) で精製することにより、表題化合物481 mg (収率53%) を得た。

El(pos) 674.9 [M+H]<sup>+</sup>

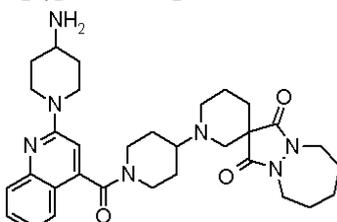
【0572】

#### 実施例 6 3

1-(1-{[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)キノリン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン

【0573】

【化136】



【0574】

実施例 6 2 で得られたtert-ブチル [1-(4-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}キノリン-2-イル)ピペリジン-4-イル]カルバメート (481 mg, 0.715 mmol) とト

リフルオク酢酸 (3 mL) を用いて、実施例 2 4 と同様の操作を行い、ジエチルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 150 mg (収率 37%) を得た。

El(pos) 574.7 [M+H]<sup>+</sup>

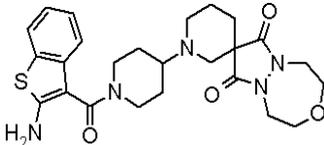
【0575】

#### 実施例 6 4

1-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン

【0576】

【化137】



【0577】

参考例 2 9 で得られた 1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン 二塩酸塩 (120 mg, 0.304 mmol) と 2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボン酸 (64.5 mg, 0.334 mmol) (WO 07/013691 記載の方法により製造した) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 108 mg (収率 72%) を得た。

El(pos) 498.1 [M+H]<sup>+</sup>

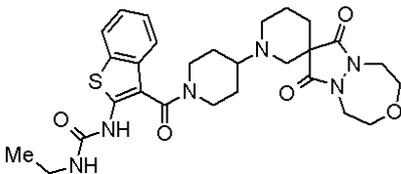
【0578】

#### 実施例 6 5

1-(3-{[4-(7',9'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1-ベンゾチオフェン-2-イル)-3-エチル尿素

【0579】

【化138】



【0580】

実施例 6 4 で得られた 1-{1-[(2-アミノ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン (104 mg, 0.209 mmol) と イソシアン酸エチル (0.066 mg, 0.836 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 88.3 mg (収率 74%) を得た。

El(pos) 569.3 [M+H]<sup>+</sup>

【0581】

#### 実施例 6 6

1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフェン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン

【0582】

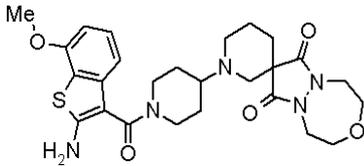
10

20

30

40

## 【化139】



## 【0583】

参考例29で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン 二塩酸塩 (395 mg, 0.999 mmol) と2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフエン-3-カルボン酸 (245 mg, 1.10 mmol) (W007/119833記載の方法により製造した) を用いて、実施例1と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物373 mg (収率71%) を得た。

10

El(pos) 528.7 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0584】

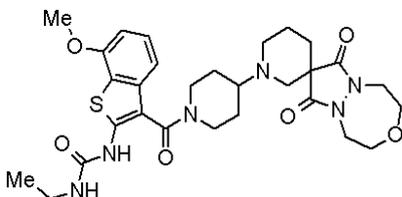
## 実施例67

1-(3-{[4-(7',9'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-7-メトキシ-1-ベンゾチオフエン-2-イル)-3-エチル尿素

20

## 【0585】

## 【化140】



## 【0586】

実施例66で得られた1-{1-[(2-アミノ-7-メトキシ-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン (200 mg, 0.379 mmol) とイソシアン酸エチル (0.120 mL, 1.52 mmol) を用いて、実施例2と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物169 mg (収率75%) を得た。

30

El(pos) 599.7 [M+H]<sup>+</sup>

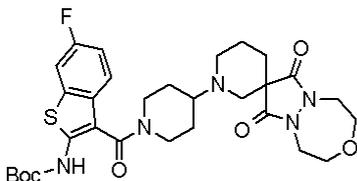
## 【0587】

## 実施例68

tert-ブチル (3-{[4-(7',9'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-2-イル)カルバメート

## 【0588】

## 【化141】



## 【0589】

参考例29で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン 二塩酸塩 (262 mg, 0.663 mmol) と参考例55で得られた2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-3-カルボン酸 (227 mg, 0.729 mmol) を用いて、実施例1と同様の操作を行

50

うことにより、表題化合物340 mg (収率83%) を油状物として得た。

El(pos) 616.8 [M+H]<sup>+</sup>

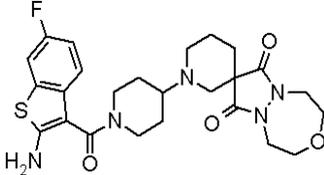
【0590】

実施例 6 9

1-{1-[ (2-アミノ-6-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン

【0591】

【化142】



10

【0592】

実施例 6 8 で得られた tert-ブチル (3-{[4-(7',9'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-2-イル)カルバメート (340 mg, 0.552 mmol) とトリフルオロ酢酸 (3 mL) を用いて、実施例 2 4 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物201 mg (収率71%) を得た。

20

El(pos) 516.7 [M+H]<sup>+</sup>

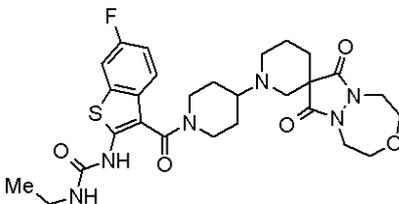
【0593】

実施例 7 0

1-(3-{[4-(7',9'-ジオキソテトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-2-イル)-3-エチル尿素

【0594】

【化143】



30

【0595】

実施例 6 9 で得られた1-{1-[ (2-アミノ-6-フルオロ-1-ベンゾチオフエン-3-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}テトラヒドロスピロ[ピペリジン-3,8'-ピラゾロ[1,2-d][1,4,5]オキサジアゼピン]-7',9'-ジオン (199 mg, 0.386 mmol) とイソシアン酸エチル (0.122 mL, 1.54 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物148 mg (収率65%) を得た。

40

El(pos) 587.7 [M+H]<sup>+</sup>

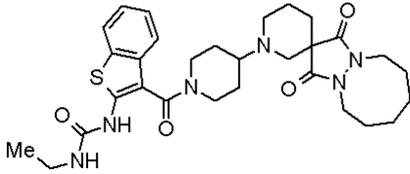
【0596】

実施例 7 1

1-(3-{[4-(1',3'-ジオキソヘキサヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゾシン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-1-ベンゾチオフエン-2-イル)-3-エチル尿素

【0597】

## 【化 1 4 4】



## 【0 5 9 8】

参考例 3 1 で得られたヘキサヒドロスピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゾシン]-1',3'-ジオン 塩酸塩 (136 mg, 0.544 mmol) と参考例 3 3 で得られた1-エチル-3-{3-[(4-オキソピペリジン-1-イル)カルボニル]-1-ベンゾチオフェン-2-イル}尿素 (226 mg, 0.652 mmol) のジクロロメタン (5 mL) にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (231 mg, 1.09 mmol) を加え、室温で13時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。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:メタノール = 1 : 0 から 1 : 9) で精製し、表題化合物117 mg (収率37%) を得た。

10

EI(pos) 581 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 5 9 9】

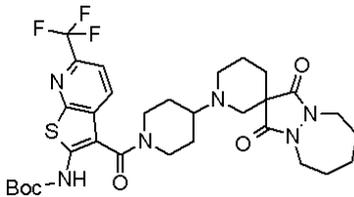
実施例 7 2

tert-ブチル [3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-1H,5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル]カルバメート

20

## 【0 6 0 0】

## 【化 1 4 5】



## 【0 6 0 1】

参考例 2 5 で得られた1-(ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン 二塩酸塩 (434 mg, 1.10 mmol) と参考例 6 3 で得られた2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-カルボン酸 (400 mg, 1.10 mmol) を用いて、実施例 1 と同様の操作を行うことにより、表題化合物521 mg (収率71%) を油状物として得た。

30

EI(pos) 665.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 6 0 2】

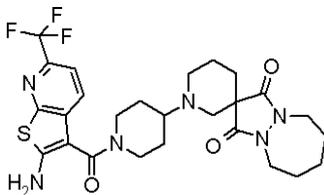
実施例 7 3

1-(1-{[2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン

40

## 【0 6 0 3】

## 【化 1 4 6】



## 【0 6 0 4】

実施例 7 2 で得られたtert-ブチル [3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-1H,5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カル

50

ボニル}-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル]カルバメート (520 mg, 0.782 mmol) とトリフルオロ酢酸 (4 mL) を用いて、実施例 24 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 355 mg (収率 80%) を得た。

El(pos) 565.1 [M+H]<sup>+</sup>

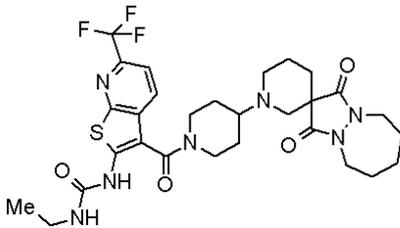
【0605】

実施例 74

1-[3-{[4-(1',3'-ジオキソテトラヒドロ-1H,5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-3-エチル尿素

【0606】

【化147】



【0607】

実施例 73 で得られた 1-(1-{[2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)テトラヒドロ-5'H-スピロ[ピペリジン-3,2'-ピラゾロ[1,2-a][1,2]ジアゼピン]-1',3'-ジオン (200 mg, 0.354 mmol) とイソシアン酸エチル (0.280 mL, 3.54 mmol) を用いて、実施例 2 と同様の操作を行い、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 153 mg (収率 68%) を得た。

El(pos) 636.1 [M+H]<sup>+</sup>

【0608】

実験例 1

以下の方法により、本発明化合物の ACC1 阻害作用を評価した。

(1) ヒト ACC1 遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒト ACC1 遺伝子は、ヒト肝臓 cDNA ライブラリー (Clontech 社) を鋳型とし、以下に示す Primer 1 および Primer 2 を用いた PCR によりクローニングした。Primer 1 および Primer 2 は、ヒト ACC1 遺伝子の塩基配列 (Genbank Accession U19822) 情報より、SalI、NotI 制限酵素認識配列を加えて作製した。

Primer 1 5' AAAAGTCGACCCACCATGGATGAACCTTCTCCCTTGGCCC (配列番号: 1)

Primer 2 5' AAAAGCGGCCGCTACGTAGAAGGGGAGTCCATAGTG (配列番号: 2)

PCR は Pyrobest DNA polymerase (タカラバイオ株式会社) を用いて実施した。得られた PCR 産物を pT7 Blue vector (Novagen 社) にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素 SalI、NotI で消化した。得られる DNA 断片を、制限酵素 SalI、NotI で消化した pFAST-BacHTc (インビトロジェン社) へ挿入し、発現プラスミド ACC1/pFAST-BacHTc を作製した。

該発現プラスミドおよび BAC-T0-BAC Baculovirus Expression System (インビトロジェン社) を用いて、組換えバキュロウイルスのウイルスストック BAC-ACC1 を調製した。

【0609】

(2) ACC1 タンパクの調製

SF-9 細胞 (インビトロジェン社) を昆虫細胞用培地 (10% ウシ胎児血清 (トレース社)、50mg/L Gentamicin (インビトロジェン社)、0.1% Pluronic F-68 (インビトロジェン社) を含む Sf-900I ISFM 培地 (インビトロジェン社)) 1 L に  $1 \times 10^6$  cells/mL となるように播種し、2L 容マイヤーを用いて 27 °C、100rpm で振盪培養した。

培養 24 時間後に組換えバキュロウイルス BAC-ACC1 を 10 mL 添加し、さらに 3 日間の培養を行った。培養液を  $1000 \times g$  で 5 分間遠心分離し、ウイルス感染細胞を得た。該細胞をリン

10

20

30

40

50

酸生理緩衝液（インビトロジェン社）で洗浄して同条件で遠心分離後、得られる細胞を-80 で凍結保存した。

凍結保存した細胞を水中で融解後、Complete Protease Inhibitor（ベーリンガー社）を添加した10% Glycerol、0.13M NaCl、1mM EDTA、25mM Sodium - Glycerophosphate、1 mM Sodium Orthovanadate を含む25mM HEPES緩衝液（pH7.5）100 mLに懸濁した。得られる懸濁液をポリトロンホモジナイザー（キネマティカ社）を用いて20,000 rpm、30秒の条件で3回ホモジナイズした。得られる細胞破碎液を185700 × g、50分間の遠心分離により清澄化後、0.45 μmフィルターを用いたろ過を行った。ろ過液をNi-NTA Super Flow Gel（キアゲン社）12mLを詰めたカラムに流速約5 mL/minで通した。カラムを緩衝液A（0.3M NaClを含む50mM HEPES（pH7.5））で洗浄し、更に20mM Imidazoleを含む緩衝液Aで洗浄した後、100mM Imidazoleを含む緩衝液Aで溶出した。溶出液を分画分子量30Kのビバスピ20（ビバサイエンス社）で濃縮した。得られる濃縮液を10mM MgCl<sub>2</sub>、2mM Dithiothreitol、10mM Tripotassium Citrate、0.3M NaClを含む50mM HEPES（pH7.5）で平衡化したSephadex G-25（アマシャムバイオサイエンス社）358mLを用いて透析した。透析内液を分画分子量30Kのビバスピ20（ビバサイエンス社）で濃縮した後、濃縮液を0.22 μmフィルターでろ過し、ACC1を得た。得られたACC1は-80 で凍結保存した。

10

【0610】

(3) ACC1 阻害活性の測定

上記(2)で得られたACC1（0.93mg/ml）を酵素反応用緩衝液（50mM HEPES（pH7.5））、10mM MgCl<sub>2</sub>、10mM Tripotassium Citrate、2mM Dithiothreitol、0.75mg/ml Fatty acid free BSA）で8 μg/mlの濃度に希釈後、384 well assay plate（Nunc 265196）の各ウェルに10 μlずつ添加した。

20

以後、後述の実験例2 - (3)と同様にして、ACC1 阻害率（%）を求め、IC<sub>50</sub>値を算出した。その結果、実施例4、11 - 14、20 - 22、31、32、36、38、39、41 - 45、49、50、53、54、56、57、60、61、65、67、70、71および74の化合物は1~100 nMのIC<sub>50</sub>値を示した。

上に示されるように、本発明化合物は、優れたACC1 阻害作用を有する。

【0611】

実験例2

以下の方法により、本発明化合物のACC2 阻害作用を評価した。

30

(1) ヒトACC2 遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトACC2 遺伝子は、ヒト骨格筋cDNAライブラリー（Clontech社）を鋳型とし、以下に示すPrimer 1およびPrimer 2を用いたPCRによりクローニングした。Primer1およびPrimer 2は、ヒトACC2遺伝子の塩基配列（Genbank Accession U89344）情報より、Sall、XbaI制限酵素認識配列を加えて作製した。

Primer 1 5' AAAAGTCGACCCACCATGGTCTTGCTTCTTTGTCTATCTTG（配列番号：3）

Primer 2 5' TTTTCTAGATCAGGTAGAGGCCGGCTGTCCATG（配列番号：4）

PCRはPyrobest DNA polymerase（タカラバイオ株式会社）を用いて実施した。得られたPCR産物をpT7 Blue vector（Novagen社）にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素Sall、XbaIで消化した。得られるDNA断片を、制限酵素Sall、XbaIで消化したpFAST-BacHTa（インビトロジェン社）へ挿入し、発現プラスミドACC2/pFAST-BacHTaを作製した。

40

該発現プラスミドを鋳型とし、以下に示すPrimer 3およびPrimer 4を用いたPCRにより、ミトコンドリア移行配列を除去したACC2を発現させるためのプラスミドを作製した。

Primer 3 5' CCAGGTCGACCCGCCAACGGGACTGGGACACAAGG（配列番号：5）

Primer 4 5' CGCACTCTCAGTTTCCCGATTCCC（配列番号：6）

PCRはPyrobest-DNA polymerase（タカラバイオ株式会社）を用いて実施した。得られたPCR産物をpT7Blue vector（Novagen）にクローニングし、塩基配列を確認後、制限酵素Sall、AflIIIで消化した。得られるDNA断片を、制限酵素Sall、AflIIIで消化したpFAST-BacHTa（インビトロジェン社）へ挿入し、発現プラスミドACC2mito7/pFAST-BacHTaを作製した。

該発現プラスミドおよびBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System（インビトロジェ

50

ン社)を用いて、組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC - ACC2 (N terminal deletion(以下Nd))を調製した。

【0612】

(2) ACC2 (Nd)タンパクの調製

SF-9細胞(インビトロジェン社)を昆虫細胞用培地(10%ウシ胎児血清(トレース社)、50mg/L Gentamicin(インビトロジェン社)、0.1% Pluronic F-68(インビトロジェン社)を含むSf-900IISFM培地(インビトロジェン社))2Lに $0.5 \times 10^6$  cells/mLとなるように播種し、Waveバイオリアクター(Wave社)を用いて27、20rpm、揺動角度6度、酸素濃度30%で振盪培養した。

培養4日に3Lの昆虫細胞用培地を加え揺動角度を8度にし、さらに培養を行った。培養5日に組換えバキュロウイルスBAC-ACC2 (Nd)を100mL添加し、さらに昆虫細胞用培地5Lを加え、揺動角度を11度として3日間の培養を行った。培養液を $1000 \times g$ で10分間遠心分離し、ウイルス感染細胞を得た。該細胞をリン酸生理緩衝液(インビトロジェン社)で洗浄して同条件で遠心分離後、得られる細胞を-80 で凍結保存した。

凍結保存した細胞を水中で融解後、Complete Protease Inhibitor(ペーリンガー社)を添加した10% Glycerol、0.13M NaCl、1mM EDTA、25mM Sodium - Glycerophosphate、1mM Sodium Orthovanadateを含む25mM HEPES緩衝液(pH7.5)900 mLに懸濁した。得られる懸濁液をポリトロンホモジナイザー(キネマティカ社)を用いて20,000 rpm、30秒の条件で3回ホモジナイズした。得られる細胞破砕液を $31000 \times g$ 、60分間の遠心分離により清澄化後、 $0.45 \mu\text{m}$ フィルターを用いたろ過を行った。ろ過液をNi-NTA Super Flow Gel(キアゲン社)60mLを詰めたカラムに流速約5 mL/minで通した。カラムを緩衝液A(0.3M NaClを含む50mM HEPES(pH7.5))で洗浄し、更に20mM Imidazoleを含む緩衝液Aで洗浄した後、100mM Imidazoleを含む緩衝液Aで溶出した。溶出液を分画分子量30Kのピバスピニン20(ピバサイエンス社)で濃縮した。得られる濃縮液を10mM  $\text{MgCl}_2$ 、2mM Dithiothreitol、10mM Tripotassium Citrate、0.3M NaClを含む50mM HEPES(pH7.5)に対して透析した。透析内液を $0.22 \mu\text{m}$ フィルターでろ過し、ACC2 (Nd)を得た。得られたACC2 (Nd)は-80 で凍結保存した。

【0613】

(3) ACC2 阻害活性の測定

上記(2)で得られたACC2 (Nd) (1.1mg/ml)を酵素反応緩衝液(50mM HEPES(pH7.5)、10mM  $\text{MgCl}_2$ 、10mM Tripotassium Citrate、2mM Dithiothreitol、0.75mg/ml Fatty acid free BSA)で $6.4 \mu\text{g/ml}$ の濃度に希釈後、384 well assay plate(Nunc 265196)の各ウェルに $10 \mu\text{l}$ ずつ添加した。ついで、各ウェルに、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した試験化合物を酵素反応緩衝液で希釈した溶液 $5 \mu\text{l}$ ずつを添加し、30 で60分間インキュベーションした。ついで、各ウェルに、基質溶液(50mM  $\text{KHCO}_3$ 、200  $\mu\text{M}$  ATP、200  $\mu\text{M}$  Acetyl-CoA) $5 \mu\text{l}$ ずつを添加し、30 で20分間反応させた(試験化合物添加群)。

また、試験化合物を添加しない以外、上記と同様の反応を行った(試験化合物非添加群)。

さらに、試験化合物およびAcetyl-CoAを添加しない以外、上記と同様の反応を行った(コントロール群)。

このようにして得られる各反応液にマラカイトグリーン液 $5 \mu\text{l}$ ずつを添加し攪拌することにより反応を停止させた。得られる反応液を室温で20分間放置した後、wallac1420(Perkin Elmer社)を用いて吸光度(620nm)を測定した。なお、前記マラカイトグリーン液は、A液(0.12%マラカイトグリーン溶液。5N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ で調製、遮光し4 で保存)、B液(7.5%アンモニウムモリブデート水溶液。用時調製)およびC液(11% Tween 20水溶液。室温保存)を、A液:B液:C液=100:25:2の割合(容積比)で混合することにより調製した。

ついで、ACC2 阻害率(%)を計算式:

$(1 - (\text{試験化合物添加群の吸光度} - \text{コントロール群の吸光度}) \div (\text{試験化合物非添加群の吸光度} - \text{コントロール群の吸光度})) \times 100$

により求め、 $\text{IC}_{50}$ 値を算出した。その結果、実施例2、4、6、8、9、11-18、

10

20

30

40

50

20 - 22、25、28、31、32、34、36、38、39、41 - 46、49、50、53、54、56、57、60、61、63、65、67、70、71および74の化合物は1~100 nMのIC<sub>50</sub>値を示した。

上に示されるように、本発明化合物は、優れたACC2阻害作用を有する。

【0614】

製剤例1 (カプセルの製造)

1) 実施例1の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 60 mg

10

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【0615】

製剤例2 (錠剤の製造)

1) 実施例1の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1000錠 計 140 g

20

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

【産業上の利用可能性】

【0616】

本発明化合物は、ACC (アセチル-CoAカルボキシラーゼ)阻害作用を有し、肥満症、糖尿病、高血圧症、高脂血症、心不全、糖尿病性合併症、メタボリックシンドローム、筋肉減少症、または癌等の予防・治療に有用である。

【配列表】

2009196966000001.app

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P	21/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/06	
C 0 7 D	498/20	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K	31/553	(2006.01)	C 0 7 D 498/20	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/553	
			A 6 1 P 9/12	

Fターム(参考) 4C072 AA04 BB03 CC03 CC11 EE09 FF04 GG07 HH06 HH07 JJ03  
MM06 MM08 UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB11 CB22 CB29 MA01 MA04 NA14  
NA15 ZA36 ZA37 ZA42 ZA70 ZA94 ZB26 ZC20 ZC21 ZC33  
ZC35