

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2010/123018 A1

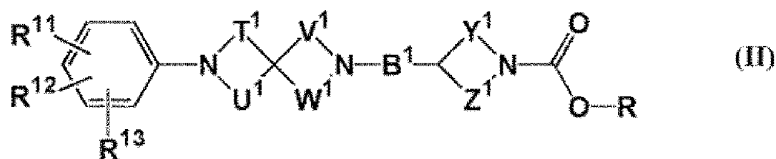
PCT

(43) 国際公開日
2010 年 10 月 28 日(28.10.2010)

- (51) 国際特許分類:
C07D 487/10 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/057036
- (22) 国際出願日: 2010 年 4 月 21 日(21.04.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-105760 2009 年 4 月 24 日(24.04.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケミファ株式会社(NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1010032 東京都千代田区岩本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 遠藤剛 (ENDO, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸 1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 高橋理恵 (TAKAHASHI, Rie) [JP/JP]; 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸 1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 田中博人 (TANAKA, Hiroto) [JP/JP]; 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸 1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 國上敏浩 (KUNIGAMI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸 1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 千草新一 (CHIGUSA, Shinichi); 〒1010032 東京都千代田区岩本町 2 丁目 2 番 3 号 日本ケミファ株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
— 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

(54) Title: DIAZASPIROALKANE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ジアザスピロアルカン誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a diazaspironalkane derivative represented by general formula (II) [wherein R¹¹, R¹² and R¹³ independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁₋₈ alkyl group, a C₁₋₈ alkoxy group, a C₁₋₈ alkyl group which is substituted by 1 to 3 halogen atoms, a C₁₋₈ alkylsulfonyl group, or the like; T¹, U¹, V¹ and W¹ independently represent a bond or a C₁₋₅ alkylene group which may have a substituent; B¹ represents C(=O), a C₁₋₅ alkylene group which may have a substituent, or the like; Y¹ and Z¹ independently represent a C₁₋₃ alkylene group which may have a substituent; and R represents a C₁₋₈ alkyl group, or the like], which is a GPR119 agonist, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The diazaspironalkane derivative or the pharmaceutically acceptable salt thereof can be used as a therapeutic agent for diabetes.

(57) 要約: GPR119 作動薬である次の一般式 (I I) (式中、R¹¹、R¹² 及び R¹³ は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₈ アルキル基、C₁₋₈ アルコキシ基、1~3 個のハロゲン原子で置換された C₁₋₈ アルキル基、C₁₋₈ アルキルスルホニル基他を表し、T¹、U¹、V¹ 及び W¹ は、結合手又は置換基を有していても良い C₁₋₅ アルキレンを表し、B¹ は C(=O) 又は置換基を有していても良い C₁₋₅ アルキレン他を表し、Y¹ 及び Z¹ は、置換基を有していても良い C₁₋₃ アルキレンを表し、そして、R は C₁₋₈ アルキル基他を表す。) で表されるジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩を糖尿病治療剤として使用する。

WO 2010/123018 A1

明 細 書

発明の名称： ジアザスピロアルカン誘導体

技術分野

[0001] 本発明はGPR119作動薬に関する。

背景技術

[0002] 生活習慣病の一つである糖尿病は、世界中で患者数が増加傾向にある。糖尿病の治療方法としては、食事療法、運動療法そして薬物療法（インスリン注射剤、経口糖尿病薬）に分けられる。日本では、経口糖尿病薬としては、 α -グルコシダーゼ阻害薬（アカルボース、ボグリボース）、インスリン抵抗性改善剤（塩酸ピオグリタゾン）、ビグアナイド系製剤（塩酸メトホルミン）、スルフォニル尿素系製剤（グリベンクラミド、グリメピリド）、速効型インスリン分泌促進剤（ミチグリニドカルシウム水和物）等が販売されている。

一方、欧米では、インスリンの分泌を増強させる消化管ホルモンであるインクレチン（*incretin*）製剤（エクセナチド）やDPP-IV阻害剤（シタグリプチン）が販売されており、またSGLT阻害剤に関する開発も進められている。

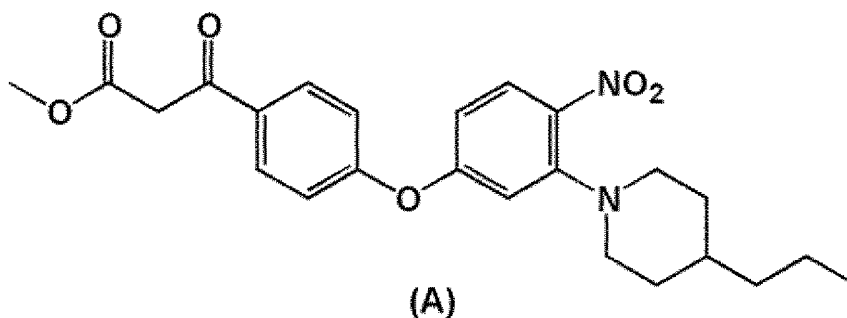
ところで、GPR119はN-Oleoylethanolamideを内因性*ligand*とするG蛋白質共役型受容体（GPCR）であり、膵 β 細胞からインスリンの分泌を亢進する受容体として報告されている。（非特許文献1）

そしてGPR119作動薬は*in vivo*での作用においてインクレチンの一つであるGlucagon like peptide-1（GLP-1）の血漿中濃度を上げることが認められており（非特許文献2）、間接的にもインスリンの分泌亢進に寄与している可能性がある。さらに、高脂肪食下において体重増加を抑制する作用が報告されており（非特許文献1）、エネルギー代謝に関与している可能性も示唆されている。これらのことから、

GPR119作動薬は、糖尿病治療薬としての可能性のみならず、肥満、メタボリックシンドロームといった生活習慣病への適応も期待されている。

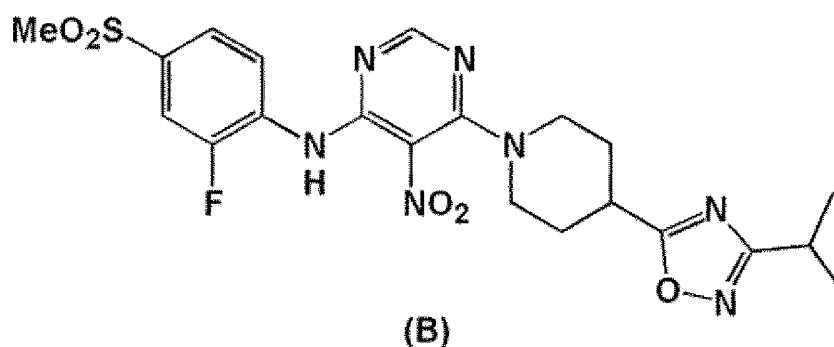
GPR119作動薬としては、たとえば特許文献1には、次の化合物（A）等が記載され、

[0003] [化1]



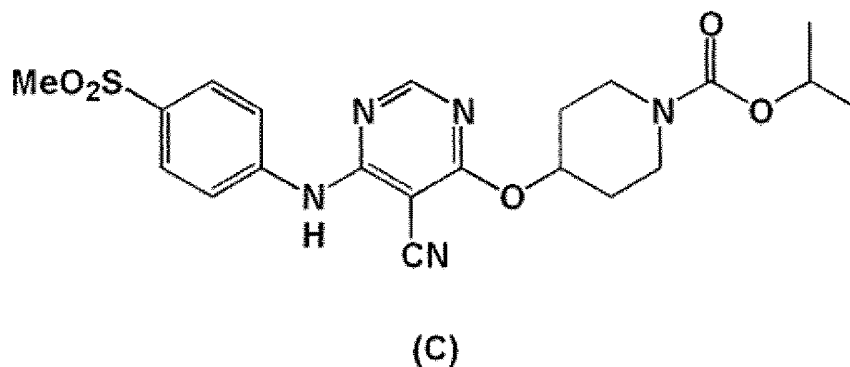
[0004] また特許文献2には、次の化合物（B）等が記載され、

[0005] [化2]



[0006] また特許文献3には、次の化合物（C）等が記載され、

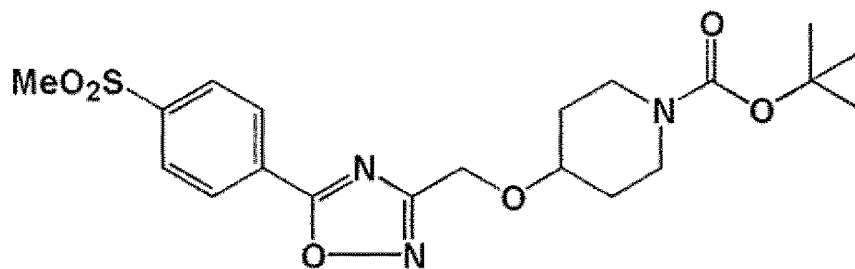
[0007] [化3]



[0008] また特許文献4には、次の化合物（D）等が記載され、

[0009]

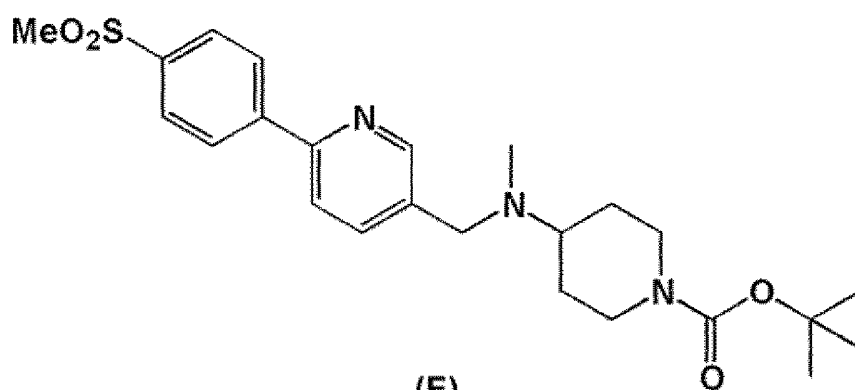
[化4]



(D)

[0010] また特許文献5には、次の化合物（E）等が記載され、

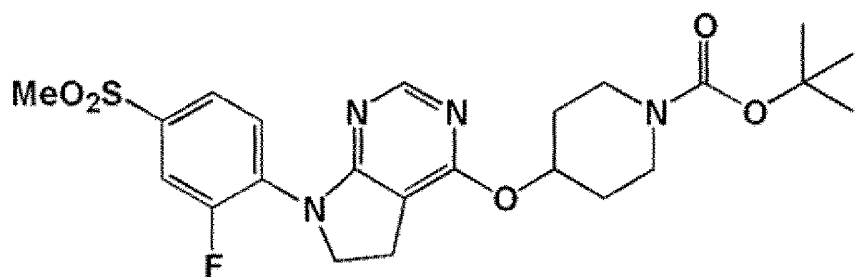
[0011] [化5]



(E)

[0012] そして、特許文献6には、次の化合物（F）等が記載されている。

[0013] [化6]

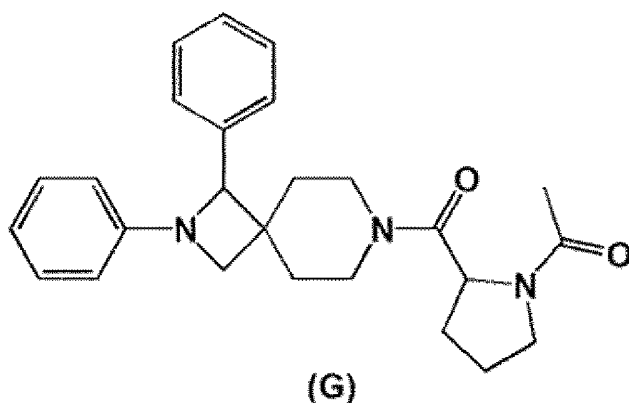


(F)

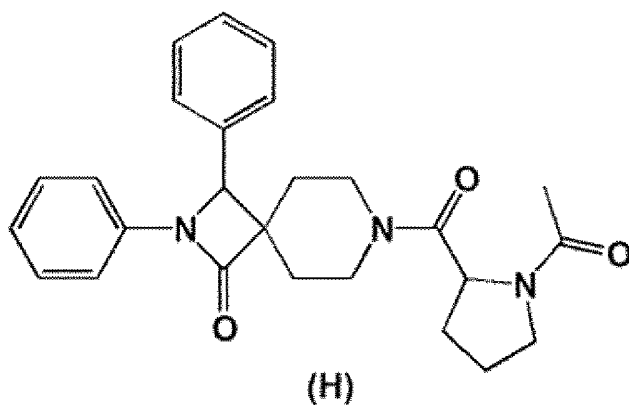
[0014] 一方、ジアザスピロアルカン構造を有する化合物（G）、（H）が特許文献7、8に記載されている。

[0015]

[化7]



[0016] [化8]

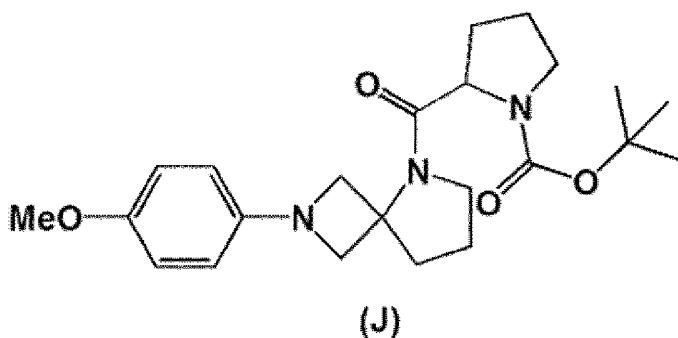


[0017] 特許文献 7, 8 記載の化合物はいずれも Ca チャネルブロッカーとしての作用が主であり、TRPV1 に対する作用とともに GPR119 アゴニスト作用についての記載もある。しかしながら、上記の化合物 (G)、(H) がこれらの文献において、GPR119 アゴニスト作用を有する旨の具体的な記載はなく、一方、同作用についての記載のある化合物は、本発明化合物である後記一般式 (I) で表されるジアザスピロアルカン誘導体における X、Z、N 及び Y からなる含窒素複素環部分に相当するものが、ベンゼン環に限定されており、さらにその作用強度は弱いものである。

また次の化合物 (J) 等が非特許文献 3 に記載されている。

[0018]

[化9]



[0019] 化合物（J）はMelanostatinアナログの合成中間体としての記載はあるが、この化合物がGPR119作動薬として用いられるとの記載はない。

先行技術文献

特許文献

- [0020] 特許文献1：WO 2004/076413
特許文献2：WO 2004/065380
特許文献3：WO 2005/007647
特許文献4：WO 2007/003960
特許文献5：WO 2008/025798
特許文献6：WO 2008/008887
特許文献7：WO 2008/033460
特許文献8：WO 2008/033465

非特許文献

- [0021] 非特許文献1：Overton HA他, Cell Metab., 2006, 3, 167-75.
非特許文献2：Chu ZL他, Endocrinology, 2008, 149, 2038-47.
非特許文献3：J. Org. Chem., 2006, 71, 7721-7730

発明の概要

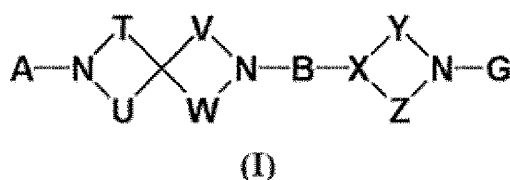
発明が解決しようとする課題

[0022] 本発明の目的は下記一般式 (I) 又は (I I) で表されるジアザスピロアルカン誘導体又はその薬学的に許容される塩、並びにこれらを有効成分として含有する糖尿病治療剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0023] 即ち、本発明は、次の一般式 (I) で表されるジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩に関する。

[0024] [化10]



[0025] (式中、Aは置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、フェニルオキシ基、アルコキシカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）、カルボキシル基、カルバモイル基、アシル基（アルキルの炭素数は1～8）、アルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は1～8）、ジアルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は2～12）、アルコキシカルボニルメチルカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）、アルキルスルホニルメチル基（アルキルの炭素数は1～8）、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基、アシルアミノ基（アルキルの炭素数は1～8）、 C_{1-8} アルキルスルフィニル基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 C_{1-8} アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルホニル基及び5又は6員環のヘテロアリール基から選択されるものを有していても良いフェニル基又は5又は6員環のヘテロアリール基を表し、

T、U、V及びWは、同一又は異なり結合手又は置換基として C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基から選択された

ものを有していても良い C_{1-5} アルキレンを表す。

但し、T、窒素原子、U及び炭素原子からなる含窒素複素環、及びV、炭素原子、W及び窒素原子からなる含窒素複素環はそれぞれ独立に4～7員環であり、

Bは結合手、 $C(=O)$ 、 $C(=O)CR^1R^2$ 又は置換基として C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基から選択されたものを有していても良い C_{1-5} アルキレンを表し、

ここで、 R^1 及び R^2 は同一又は異なり水素原子、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基を表し

Xは、N又は CR^3 を表し、

ここで R^3 は水素原子、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基を表す。

但し、XがNの時、Bは結合手又はメチレンではなく、

Y及びZは、同一又は異なり置換基としてハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、カルボキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択されるものを有していても良い C_{1-3} アルキレンを表す。

但し、XがNの時、Y、Zは共にメチレンではなく、

そして、Gは $C(O)OR^4$ 、 $C(O)R^5$ 、 SO_2R^6 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $CH_2C(O)NR^9R^{10}$ 、又は5又は6員環のヘテロアリアル基を表し、

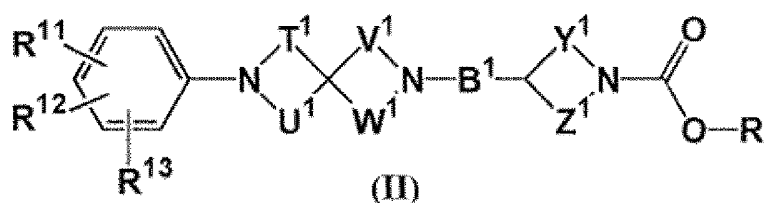
ここで、 $R^4 \sim R^{10}$ は水素原子、 C_{1-8} アルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、アリアル基で置換された C_{1-4} アルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基を表し、

そしてヘテロアリアル基は、その環を構成する炭素原子を介してY、X、Z及びNからなる含窒素複素環の窒素原子と結合しており、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基及び1～3個のハロゲ

ン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択される置換基を有していても良い。)

[0026] また本発明は次の一般式 (I I) で表されるジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩に関する。

[0027] [化11]



[0028] (式中、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は同一又は異なり水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、フェニルオキシ基、アルコキシカルボニル基(アルコキシの炭素数は1～8)、カルボキシル基、カルバモイル基、アシル基(アルキルの炭素数は1～8)、アルキルアミノカルボニル基(アルキルの炭素数は1～8)、ジアルキルアミノカルボニル基(アルキルの炭素数は2～12)、アルコキシカルボニルメチルカルボニル基(アルコキシの炭素数は1～8)、アルキルスルホニルメチル基(アルキルの炭素数は1～8)、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基、アシルアミノ基(アルキルの炭素数は1～8)、 C_{1-8} アルキルスルフィニル基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 C_{1-8} アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルホニル基又は5又は6員環のヘテロアリール基を表し、

T^1 、 U^1 、 V^1 及び W^1 は、同一又は異なり結合手又は置換基として C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基から選択されたものを有していても良い C_{1-5} アルキレンを表す。

但し、 T^1 、窒素原子、 U^1 及び炭素原子からなる含窒素複素環、及び V^1 、炭素原子、 W^1 及び窒素原子からなる含窒素複素環はそれぞれ独立に4～7員

環であり、

B^1 は結合手、 $C(=O)$ 、 $C(=O)CR^{14}R^{15}$ 又は置換基として C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基から選択されたものを有していても良い C_{1-5} アルキレンを表し、

ここで、 R^{14} 及び R^{15} は同一又は異なり水素原子、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基を表し

Y^1 及び Z^1 は、同一又は異なり置換基としてハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、カルボキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択されるものを有していても良い C_{1-3} アルキレンを表し、

そして、 R は C_{1-8} アルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、アリール基で置換された C_{1-4} アルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基を表す。)

[0029] また、本発明は、上記一般式 (I) 又は (I I) で表されるジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤に関する。

さらにまた、本発明は、上記一般式 (I) 又は (I I) で表されるジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR119作動薬に関する。

発明を実施するための形態

[0030] 次に本発明を詳細に説明する。

一般式 (I) で表されるジアザスピロアルカン誘導体のうち、好ましくは次のものが挙げられる。

(1)

A が置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、

フェニルオキシ基、アルコキシカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）、カルボキシ基、カルバモイル基、アシル基（アルキルの炭素数は1～8）、アルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は1～8）、ジアルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は2～12）、アルコキシカルボニルメチルカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）、アルキルスルホニルメチル基（アルキルの炭素数は1～8）、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基、アシルアミノ基（アルキルの炭素数は1～8）、 C_{1-8} アルキルスルフィニル基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 C_{1-8} アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルホニル基及び5又は6員環のヘテロアリール基から選択されるものを有していても良いフェニル基である上記一般式（I）記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（2）

Aが置換基としてハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、スルファモイル基及び5又は6員環のヘテロアリール基から選択されるものを有していても良いフェニル基又は5又は6員環のヘテロアリール基である上記一般式（I）記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（3）

Aが置換基として少なくとも1つの C_{1-8} アルキルスルホニル基を有するフェニル基又は5又は6員環のヘテロアリール基である上記一般式（I）記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（4）

T、U、V及びWが全て CH_2 である上記一般式（I）又は上記（1）～（3）の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（5）

T、U及びVが CH_2 で、Wが CH_2CH_2 である上記一般式（I）又は上記（1）～（3）の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（6）

T及びUが CH_2 で、Vが結合手で、Wが $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ である上記一般式（I）又は上記（1）～（3）の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（7）

T、U、V及びWの全てが CH_2CH_2 である上記一般式（I）又は上記（1）～（3）の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（8）

Bが C_{1-3} アルキル基で置換されていても良い C_{1-2} アルキレンである上記一般式（I）又は上記（1）～（7）の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（9）

Bが CH_2 である上記一般式（I）又は上記（1）～（7）の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（10）

Bが $\text{C}(=\text{O})$ である上記一般式（I）又は上記（1）～（7）の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（11）

Xが CH である上記一般式（I）又は上記（1）～（10）の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

（12）

Y及びZが共に CH_2CH_2 である上記一般式（I）又は上記（1）～（11）の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(13)

GがC(O)OR⁴、C(O)R⁵、又は5又は6員環のヘテロアリール基である上記一般式(I)又は上記(1)～(12)の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(14)

GがC(O)OR⁴である上記一般式(I)又は上記(1)～(12)の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(15)

R⁴がC₁₋₈アルキルである上記(14)に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(16)

Gのヘテロアリール基がハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基から選択される置換基を有していても良いピリミジンである上記一般式(I)又は上記(1)～(12)の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(17)

Gのヘテロアリール基がハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基から選択される置換基を有していても良いオキサジアゾールである上記一般式(I)又は上記(1)～(12)の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[0031] 一般式(II)で表されるジアザスピロアルカン誘導体のうち、好ましくは次のものが挙げられる。

(18)

R¹¹、R¹²及びR¹³が同一又は異なり水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルキルスルホニル基、スルファモイル基又は5

若しくは6員環のヘテロアリール基である上記一般式 (I I) 記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(19)

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} の何れか1つが C_{1-8} アルキルスルホニル基である上記一般式 (I I) 記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(20)

T^1 、 U^1 、 V^1 及び W^1 が全て CH_2 である上記一般式 (I I) 又は上記 (18) 若しくは (19) の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(21)

T^1 、 U^1 及び V^1 が CH_2 で、 W^1 が CH_2CH_2 である上記一般式 (I I) 又は上記 (18) 若しくは (19) の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(22)

T^1 及び U^1 が CH_2 で、 V^1 が結合手で、 W^1 が $CH_2CH_2CH_2$ である上記一般式 (I I) 又は上記 (18) 若しくは (19) の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(23)

T^1 、 U^1 、 V^1 及び W^1 の全てが CH_2CH_2 である上記一般式 (I I) 又は上記 (18) 若しくは (19) の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(24)

B^1 が C_{1-3} アルキル基で置換されていても良い C_{1-2} アルキレンである上記一般式 (I I) 又は上記 (18) ~ (23) の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(25)

B^1 が CH_2 である上記一般式 (I I) 又は上記 (18) ~ (23) の何れか

に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(26)

B¹がC(=O)である上記一般式(I I)又は上記(18)～(23)の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(27)

Y¹及びZ¹が共にCH₂CH₂である上記一般式(I I)又は上記(18)～(26)の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(28)

RがC₁₋₈アルキルである上記一般式(I I)又は上記(18)～(27)の何れかに記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(29)

Rがt-ブチル基である上記(28)に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[0032] 上記一般式(I)又は(I I)で表されるジアザスピロアルカン誘導体において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等が挙げられ、C₁₋₈アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、i-プロピル基、ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基若しくはヘキシル基等が挙げられる。

また3～7員環のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

また、C₁₋₈アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基若しくはプロポキシ基等が挙げられ、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基としては、クロロメチル基、フルオロメチル基、2-フルオロエチル基若しくはトリフルオロメチル基等が挙げられ、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基としては、フルオロメトキシ基若しくはトリフルオロ

メトキシ基等が挙げられる。

また、アルコキシカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）としては、メトキシカルボニル基若しくはエトキシカルボニル基等が挙げられ、アシル基（アルキルの炭素数は1～8）としては、アセチル基等が挙げられ、アルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は1～8）としては、メチルアミノカルボニル基若しくはエチルアミノカルボニル基等が挙げられ、ジアルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は2～12）としては、ジメチルアミノカルボニル基若しくはジエチルアミノカルボニル基等が挙げられ、アルコキシカルボニルメチルカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）としては、メトキシカルボニルメチルカルボニル基若しくはエトキシカルボニルメチルカルボニル基等が挙げられる。

また、アルキルスルホニルメチル基（アルキルの炭素数は1～8）としては、メタンスルホニルメチル基若しくはエタンスルホニルメチル基等が挙げられ、 C_{1-8} アルキルアミノ基としては、メチルアミノ基若しくはエチルアミノ基等が挙げられ、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基若しくはジエチルアミノ基等が挙げられ、 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基としては、メタンスルホニルアミノ基若しくはエタンスルホニルアミノ基等が挙げられ、アシルアミノ基（アルキルの炭素数は1～8）としては、アセチルアミノ基等が挙げられる。

また、 C_{1-8} アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル基若しくはエチルスルフィニル基等が挙げられ、 C_{1-8} アルキルスルホニル基としては、メタンスルホニル基若しくはエタンスルホニル基等が挙げられ、 C_{1-8} アルキルアミノスルホニル基としては、メチルアミノスルホニル基若しくはエチルアミノスルホニル基等が挙げられる。

また、アリール基で置換された C_{1-4} アルキル基としては、ベンジル基等が挙げられる。

[0033] また、一般式（I）で、Aの置換基を有していても良い5又は6員環のヘテロアリール基としては、ピリジル基等が挙げられる。

また、一般式（I）で、Gの5又は6員環のヘテロアリール基としては、ピリミジル基、オキサジアゾリル基等が挙げられる。

なおGのヘテロアリール基はフッ素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基、プロピル基、i-プロピル基等のC₁₋₈アルキル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の3～7員環のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基等の1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基等の置換基を有していても良い。

また、一般式（I）で、Aのフェニル基又は5又は6員環のヘテロアリール基が有していても良い置換基の5又は6員環のヘテロアリール基としては、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基等が挙げられる。

上記一般式（I）で、Aが有していても良い置換基の数はフェニル基の場合は1～5個、好ましくは1～3個で、ピリジンの場合は1～4個、好ましくは1～2個である。

また、一般式（I I）で、R¹¹、R¹²及びR¹³の5又は6員環のヘテロアリール基としては、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基等が挙げられる。

上記一般式（I）又は（I I）で表されるジアザスピロアルカン誘導体において、薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、フマル酸、シュウ酸塩等の有機酸又は無機酸との塩が挙げられる。

本発明には、上記一般式（I）又は（I I）で表されるジアザスピロアルカン誘導体には、ラセミ体や光学活性体等も含まれる。

本発明には、上記一般式（I）又は（I I）で表されるジアザスピロアルカン誘導体には、これらの水和物、溶媒和物も含まれる。

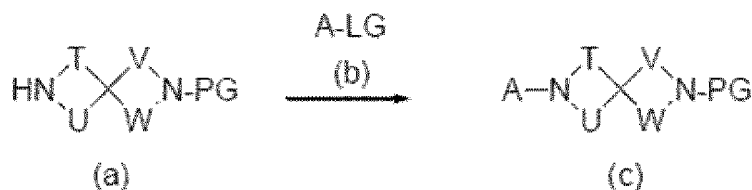
[0034] 次に、上記一般式（I）又は（I I）で表されるジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩の製造方法を次に示す。

Bがアルキレンである上記一般式（I）で表されるジアザスピロアルカン誘導体は、次に示すA法あるいはB法によって製造することができる。

[0035] < A 法 > B=アルキレン

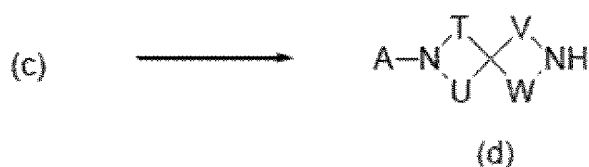
[0036] [化12]

(第1工程)



[0037] [化13]

(第2工程)



[0038] [化14]

(第3工程)



[0039] (式中、PGはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基等の保護基を表し、LGは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、または、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等の脱離基を表し、R⁰は水素原子またはC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基を表し、B²は、置換基としてC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基を有しても良いC₁₋₅のアルキレンを表し、A、G、T、U、V、W、X、Y及びZは前記と同じ。)

1) 出発原料(a)は、公知の方法(J. Burkhard et al., Org. Lett., 2008, 10, 3526など)、及びそれらに準じる方法により合成することができる。

2) 第1工程

出発原料 (a) と出発原料 (b) の反応による一般式 (c) の化合物への変換は、トルエン、ジオキサン等の反応に関与しない溶媒中、ナトリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム等の塩基存在下、トリス (ジベンジリデン アセトン) パラジウム等の触媒及び 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル等のリガンドを用いて行うことができる。この場合、反応温度は室温～110℃である。

3) 第2工程

一般式 (c) の化合物のアミノ基の保護基 (PG) の脱離は、通常の方法により行うことができる。例えば、保護基が *tert*-ブトキシカルボニル基の場合、ジクロロメタン等の関与しない溶媒中あるいは無溶媒でトリフルオロ酢酸等を用いる方法で一般式 (d) の化合物を得ることができる。また、保護基がベンジル基の場合、1, 2-ジクロロエタン等の反応に関与しない溶媒中、クロロギ酸 1-クロロエチルを用いる方法、または、メタノール、エタノール等の反応に関与しない溶媒中、パラジウム-炭素等を触媒として接触水素添加する方法で一般式 (d) の化合物を得ることができる。

4) 第3工程

一般式 (d) の化合物の一般式 (f) の化合物への変換は、メタノール、トルエン等の溶媒中、酢酸、*p*-トルエンスルホン酸等の触媒存在下に一般式 (e) の化合物と縮合後、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等を用いて還元する方法で得ることができる。

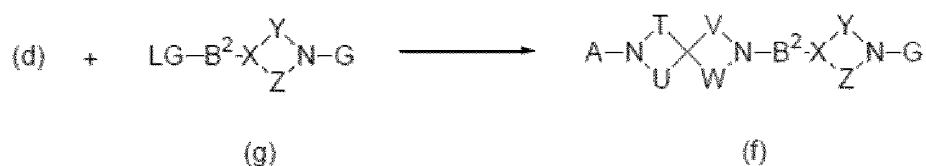
また、一般式 (f) の化合物は、下記のB法によっても製造することができる。

[0040] <B法>

[0041]

[化15]

(第1工程)

[0042] (式中、LG、A、B²、G、T、U、V、W、X、Y及びZは前記と同じ。

)

1) 第1工程

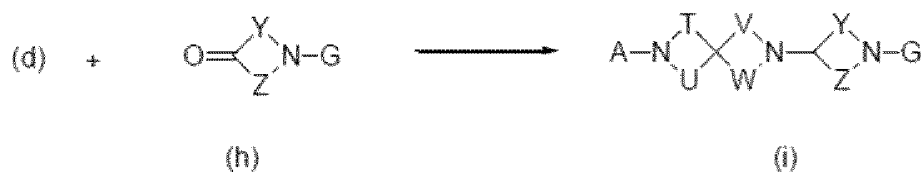
一般式(d)の化合物の一般式(f)の化合物への変換は、トルエン、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒中、または無溶媒でトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在化あるいは非存在下に一般式(g)の化合物と反応させることにより行うことができる。この場合、反応温度は室温～150℃である。

また、Bが結合手である上記一般式(I)で表されるジアザスピロアルカン誘導体は、次に示すC法によって製造することができる。

[0043] <C法> B=結合手

[0044] [化16]

(第1工程)



[0045] (式中、A、G、T、U、V、W、X、Y及びZは前記と同じ。)

1) 第1工程

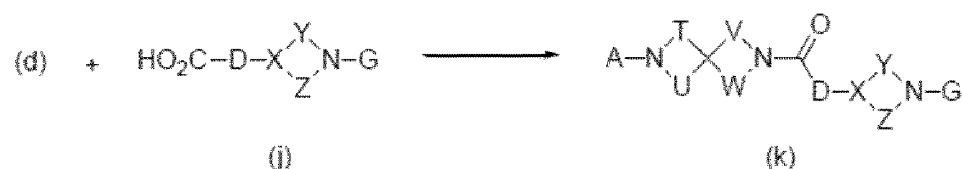
一般式(d)の化合物と一般式(h)の化合物の縮合及び還元方法は、前記A法で述べた方法と同様にして行うことができる。

また、BがC(=O)あるいはC(=O)CR¹R²である上記一般式(I)で表されるジアザスピロアルカン誘導体は、次に示すD法によって製造することができる。

[0046] <D法> $B=C(=O)$ 又は $C(=O)CR^1R^2$

[0047] [化17]

(第1工程)



[0048] (式中、Dは、結合手、または、 CR^1R^2 を表し、A、 R^1 、 R^2 、G、T、U、V、W、X、Y及びZは前記と同じ。)

1) 第1工程

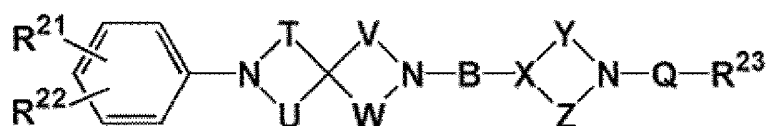
一般式(d)の化合物の一般式(k)の化合物への変換は、N、N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等の反応に関与しない溶媒中、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の塩基と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC・HCl)等の縮合剤と、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の存在下、一般式(j)で表されるカルボン酸と縮合することにより得ることができる。

なお、一般式(I)又は(II)で表されるジアザスピロアルカン誘導体は、前記の特許文献1~8、非特許文献3記載の製造方法を参考にして製造することもできる。

[0049] 本発明の代表化合物例を次に示す。

(一般式A)

[0050] [化18]



[0051] (1) 上記一般式Aの式中、T及びUが CH_2 で、Xが CH で、Y及びZが H_2CH_2 で、そして R^{21} 、 R^{22} 、V、W、B、Q及び R^{23} は表1のとおり。

[0052]

[表1]

R^{21}	R^{22}	V	W	B	Q	R^{23}
4-Br	H	CH_2	CH_2	CH_2	$C(O)O$	<i>i</i> -Pr
3-Me	4-SO ₂ Me	CH_2	CH_2	CH_2	$C(O)O$	Et
2-Me	4-SO ₂ Me	CH_2	CH_2	CH_2	$CH_2C(O)NH$	Me
4-S(O)Me	H	CH_2CH_2	CH_2CH_2	CH_2	$C(O)NH$	<i>i</i> -Pr
3-F	4-SO ₂ Me	bond	$CH_2CH_2CH_2$	CH_2CH_2	$C(O)O$	シクロブチル
4-SO ₂ NH ₂	H	CH_2	CH_2	CH_2	$C(O)O$	<i>i</i> -Pr

[0053] (2) 上記一般式Aの式中、Y及びZが CH_2CH_2 で、そして R^{21} 、 R^{22} 、T、U、V、W、B、X、Q及び R^{23} は表2のとおり。

[0054] [表2]

R^{21}	R^{22}	T	U	V	W	B	X	Q	R^{23}
4-SO ₂ Me	H	CH_2	CH_2	CH_2CH_2	CH_2	CH_2CH_2	CH	$C(O)O$	<i>t</i> -Bu
3-SO ₂ NHMe	H	CH_2CH_2	CH_2CH_2	CH_2CH_2	CH_2CH_2	CH_2	CH	$C(O)$	CH_2Ph
3-CH ₂ SO ₂ Me	H	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2CH_2	N	$C(O)O$	シクロヘキシル
2-NO ₂	4-SO ₂ Me	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2CH_2	N	$C(O)O$	<i>t</i> -Bu

[0055] (3) 上記一般式Aの式中、 R^{22} がHで、U及びVが CH_2CH_2 で、XがCHで、Zが CH_2 で、そして R^{21} 、T、W、B、Y、Q及び R^{23} は表3のとおり。

[0056] [表3]

R^{21}	T	W	B	Y	Q	R^{23}
3-NHSO ₂ Me	CH_2CH_2	CH_2CH_2	bond	CH_2CH_2	$S(O)_2$	Et
4-NMe ₂	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	$C(O)$	<i>n</i> -Bu
3-NHSO ₂ Me	CH_2CH_2	CH_2CH_2	bond	CH_2CH_2	$S(O)_2$	Et

[0057] (4) 上記一般式Aの式中、V及びWが CH_2 で、XがCHで、Y及びZが CH_2CH_2 でQが $C(O)O$ で、そして R^{21} 、 R^{22} 、T、U、B及び R^{23} は表4のとおり。

[0058]

[表4]

R ^{2 1}	R ^{2 2}	T	U	B	R ^{2 3}
2-F	4-SO ₂ Me	CH ₂	CH ₂	CH ₂	<i>t</i> -Bu
4-SO ₂ NHEt	H	bond	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₂	Me
4-CO ₂ Me	H	CH ₂	CH ₂	bond	<i>i</i> -Pr
2-CF ₃	4-SO ₂ Me	CH ₂	CH ₂	CH ₂	シクロヘンチル
4-OPh	H	CH ₂	CH ₂	CH ₂	<i>i</i> -Pr

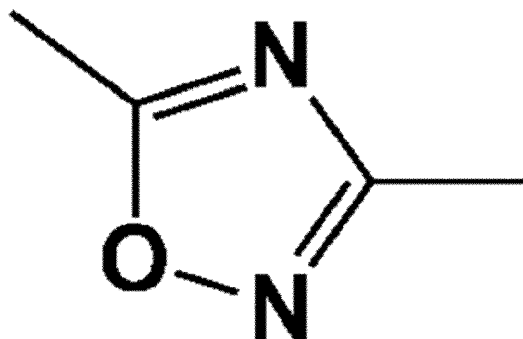
[0059] (5) 上記一般式Aの式中、T、V、W及びBがCH₂で、XがCHで、Y及びZがCH₂CH₂で、そしてR^{2 1}、R^{2 2}、U、Q及びR^{2 3}は表5のとおり。

[0060] [表5]

R ^{2 1}	R ^{2 2}	U	Q	R ^{2 3}
2-COCH ₃	4-CO ₂ H	CH(Me)	C(O)O	CH ₂ Ph
4-(テトラゾール-1-イル)	H	CH ₂	C(O)O	<i>t</i> -Bu
4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)	H	CH ₂	Q 1	<i>i</i> -Pr
2-OH	4-SO ₂ Et	CH ₂	Q 2	Et
4-CONHMe	H	CH ₂ CH ₂	Q 1	<i>t</i> -Bu

[0061] 表5のQ欄中、Q 1は

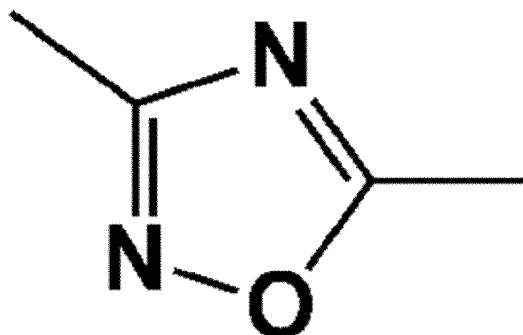
[0062] [化19]



[0063] を表し、Q 2は

[0064]

[化20]



[0065] を表す。

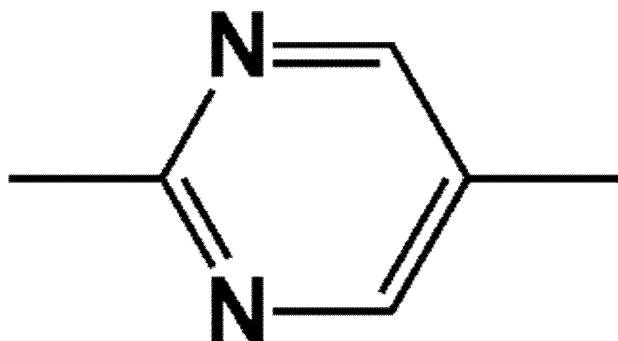
(6) 上記一般式Aの式中、T及びBが CH_2 で、Xが CH で、Y及びZが CH_2CH_2 で、そして R^{21} 、 R^{22} 、U、V、W、Q及び R^{23} は表6のとおり。

[0066] [表6]

R^{21}	R^{22}	U	V	W	Q	R^{23}
4- $\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	II	CH_2	CH_2	CH_2	Q 2	Me
3-F	4-CN	CH_2	CH_2	CH_2	Q 3	<i>n</i> -Pr
2-F	4-(テトラゾール-1-イル)	CH_2	CH_2	CH_2	Q 3	Et
3-OMe	4- SO_2Me	CH_2CH_2	CH_2CH_2	CH_2CH_2	Q 3	シクロプロピル
3- SO_2Ph	II	CH_2	CH_2	CH_2CH_2	Q 3	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$

[0067] 表6のQ欄中、Q 2は表5のQ 2と同じものであり、Q 3は

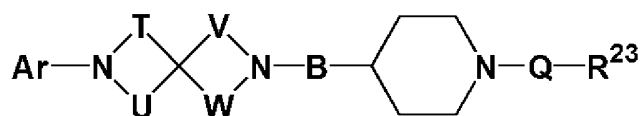
[0068] [化21]



[0069] を表す。

(一般式 B)

[0070] [化22]



[0071] (7) 上記一般式 B の式中、B は CH_2 で、Q は $\text{C}(\text{O})\text{O}$ で、そして Ar、T、U、V、W 及び $\text{R}^{2,3}$ は表 7 のとおり。

[0072] [表7]

Ar	T	U	V	W	$\text{R}^{2,3}$
6-メチルスルホニルピリジン-3-イル	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	<i>i</i> -Pr
2-メチル-6-メチルスルホニルピリジン-3-イル	CH_2	CH_2	CH_2	CH_2	<i>t</i> -Bu
6-メチルスルホニルピリジン-3-イル	CH_2CH_2	CH_2CH_2	CH_2CH_2	CH_2CH_2	CH_2Ph

[0073] (8) 上記一般式 B の式中、T 及び U は CH_2 で、そして Ar、V、W、B、Q 及び $\text{R}^{2,3}$ は表 8 のとおり。

[0074] [表8]

Ar	V	W	B	Q	$\text{R}^{2,3}$
ピリジン-4-イル	CH_2	CH_2	CH_2CH_2	Q 3	Et
2-メチル-6-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル	CH_2	CH_2CH_2	CH_2	Q 2	<i>i</i> -Pr
2-メチル-6-メチルスルホニルピリジン-3-イル	CH_2	CH_2	CH_2	Q 3	シクロプロピル
2-メチル-6-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル	bond	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	CH_2	$\text{C}(\text{O})\text{O}$	<i>t</i> -Bu

[0075] 表 8 の Q 欄中、Q 2 は表 5 の Q 2 と同じものであり、Q 3 は表 6 中の Q 3 と同じ。

[0076] 次に薬理試験について述べる。

ヒトGPR119を導入した細胞における被検化合物の細胞内cAMP量の上昇作用を測定することにより、GPR119アゴニスト作用を検討した。以下に試験方法を示す。

(1) ヒトGPR119定常発現細胞の構築

ヒトGPR119 遺伝子 (NM_178471) はATCCから購入し (ATCC No. 10807349)、5' 側にBamHIサイト、3' 側にApa IサイトができるようにPCR増幅をおこなった (プライマー: tcctggatccatggaaatcatctttctcatt (配列番号1)、tcctggggcccttagccatcaaaactctgagc (配列番号2))。PCR条件は以下のとおりである。DNA ポリメラーゼ (KOD-Plus-Ver. 2; TOYOBO#KOD-211) を用いて1サイクルあたり98℃で10秒間2本鎖DNAを熱変性し、55℃で30秒間プライマーを変性した1本鎖DNA にアニーリングさせ、引き続き68℃で1分15秒間DNA伸長反応させる。これを35サイクル繰り返した。PCR産物をインサートとしてプラスミドpcDNA5/FRT/TO (Invitrogen#V6520-20) に組み込み、できたプラスミドをFlip-in T-Rex-293細胞 (invitrogen#R78007) に導入した。導入法については製品のプロトコール通り行った。

[0077] (2) 細胞内cAMP測定方法

上記方法により作成したヒトGPR119定常発現細胞を2500 cells/wellの濃度になるように96穴プレートに播種した (培地は、10%牛胎児血清 (FBS) を含む、ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 培地を用いた)。細胞を播種して24時間後、tetracyclin (invitrogen#Q10019) (最終濃度20ng/mL) を添加し、hGPR119の発現を誘導した。24時間後、培地を捨て、被検化合物を含むassay buffer (0.5mM IBMX PBS (-)) で37℃30分間刺激した。市販のキット (HitHunter™ c

AMP XS+ Assay (GE Healthcare #90007503)) 及び測定機 (FLUOstar Optima: BMG LABTECH) を用いて細胞内 cAMP 量を測定した。被検化合物は 100% DMSO に溶解し、終濃度 1% で添加した。

[0078] (3) 試験結果

後記実施例 8 の表 9 から明らかなように実施例 5 記載の化合物が、優れた GPR119 アゴニスト作用を示した。

従って、上記一般式 (I) 又は (II) 記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩は、GPR119 アゴニスト作用を有することから、糖尿病治療薬として期待され、さらに肥満、メタボリックシンドロームといった生活習慣病への適応も期待されている。

上記一般式 (I) 又は (II) 記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩は、公知の糖尿病治療薬との併用で用いることもできる。

[0079] 上記一般式 (I) 又は (II) 記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩は、ヒトに対して経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法により投与することができる。また、他の糖尿病治療剤と併用することも可能である。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、例えば錠剤の場合、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム (CMC-Ca) などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (PVP) などが挙げられる。注射剤の調製には溶剤、安定化剤、溶解補助剤

、懸濁剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などが用いられる。

[0080] 投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である上記一般式 (I) 又は (I I) 記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩を 1 日約 0.01 mg ~ 100 mg, 経口投与で 1 日 1 mg ~ 2000 mg であるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

[0081] 4-「2-「6-(4-メタンスルホニルフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル」エチル」ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

(1) 6-(4-メタンスルホニルフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 t-ブチル

窒素雰囲気下、4-ブロモフェニルメチルスルホン (100 mg, 0.425 mmol)、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 t-ブチル 1/2 シュウ酸塩 (113 mg, 0.468 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (8 mg, 8.51 μ mol)、及び 2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (16 mg, 25.5 μ mol) を無水トルエン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (33 μ L, 0.234 mmol) 及び炭酸セシウム (416 mg, 1.28 mmol) を加えた。110°C で一晩加熱攪拌後、室温まで放冷し、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物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 = 3 : 2 \rightarrow 1 : 1) により精製し、表題化合物 (149 mg, 収率 99%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

1.45 (9H, s),

2.99 (3H, s),

4. 09 (4H, s),
4. 12 (4H, s),
6. 43 (2H, d, J=9Hz),
7. 73 (2H, d, J=9Hz).

(2) 2-(4-メタンスルホニルフェニル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン

上記で得た 6-(4-メタンスルホニルフェニル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 t-ブチル (149mg, 0. 423 mmol) をジクロロメタン (1. 5mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1. 5mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、クロロホルムに溶解し、飽和重層水で中和した。クロロホルムで 2 回、クロロホルム-メタノール (9: 1, (v/v)) で 2 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、表題化合物 (103mg, 収率 96%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ =

2. 99 (3H, s),
3. 87 (4H, s),
4. 09 (4H, s),
6. 42 (2H, d, J=9Hz),
7. 72 (2H, d, J=9Hz).

(3) 4-[2-[6-(4-メタンスルホニルフェニル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル] エチル] ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

上記で得た 2-(4-メタンスルホニルフェニル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン (49mg, 0. 194 mmol) および 4-(2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (88mg, 0. 388 mmol) をメタノール (2mL) に溶解し、酢酸 (1 滴) を加え室温で 4 日間攪拌した。続いて、水素化ホウ素ナトリウム (22mg, 0. 582

mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和重層水にあげ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物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＝1：1→クロロホルム：メタノール＝99：1→97：3）により精製し、表題化合物（42mg，収率46%）を淡褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ =

1.0–1.2 (2H, m),
 1.2–1.4 (2H, m),
 1.4–1.5 (1H, m),
 1.45 (9H, s),
 1.6–1.7 (2H, m),
 2.44 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
 2.6–2.8 (2H, m),
 2.99 (3H, s),
 3.36 (4H, s),
 4.0–4.2 (2H, m),
 4.04 (4H, s),
 6.41 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
 7.71 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

IR (KBr, cm^{-1}) : 2925, 1693, 1595, 1512, 1473, 1421, 1388, 1365, 1292, 1236, 1174, 1147, 1088, 1003, 964, 868, 814, 777, 575, 534.

実施例 2

[0082] 4-「6-(4-メタンスルホニルフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル」ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル

—

実施例 1 (2) で得た 2-(4-メタンスルホニルフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン(102mg, 0.404mmol) および 4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル(172mg, 0.808mmol) を用い、実施例 1 (3) と同様の手法で表題化合物(41mg, 収率 23%) を白色結晶として得た。

m. p. : 179-183°C

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ =

1.0-1.2 (2H, m),
 1.4-1.6 (1H, m),
 1.45 (9H, s),
 1.5-1.7 (2H, m),
 2.2-2.4 (2H, m),
 2.6-2.8 (2H, m),
 2.99 (3H, s),
 3.38 (4H, br s),
 4.0-4.2 (2H, m),
 4.04 (4H, s),
 6.41 (2H, d, J=9Hz),
 7.71 (2H, d, J=9Hz).

IR (KBr, cm⁻¹) : 2935, 2843, 1684, 1595, 1469, 1429, 1390, 1367, 1333, 1317, 1300, 1248, 1234, 1144, 1090, 958, 864, 829, 775, 596, 532, 486.

実施例 3

[0083] 4-[6-(4-メタンスルホニルフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

—
 窒素雰囲気下、実施例 1 (2) で得た 2-(4-メタンスルホニルフェニル

) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン (30 mg, 0. 119 mmol)、1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸 (27 mg, 0. 119 mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (20 mg, 0. 131 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、氷冷下、N-メチルモルホリン (14 μ L, 0. 131 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (25 mg, 0. 131 mmol) を加えた。氷冷下で0. 5時間、室温で一晩攪拌後、反応混合物を飽和重層水にあげ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 99 : 1 → 98 : 2) により精製し、表題化合物 (42 mg, 収率77%) を白色結晶として得た。

m. p. : 222-223°C

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

1. 46 (9H, s),
1. 6-1. 8 (4H, m),
2. 2-2. 4 (1H, m),
2. 7-2. 9 (2H, m),
2. 99 (3H, s),
4. 0-4. 2 (2H, m),
4. 13 (4H, s),
4. 19 (2H, s),
4. 37 (2H, s),
6. 45 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$),
7. 74 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$).

IR (KBr , cm^{-1}) : 2935, 1685, 1635, 1593, 1506, 1471, 1446, 1421, 1383, 1360, 1333, 1317, 1300, 1236, 1146, 1092, 1066, 1003,

9 7 4, 9 4 5, 8 6 6, 8 2 7, 7 7 3, 7 3 1, 5 7 7, 5 3 6, 4 5
9.

実施例 4

[0084] 4-〔1-〔6-(4-メタンシルホニルフェニル)-2, 6-ジアザスピロ〔3. 3〕ヘプタン-2-イル〕エチル〕ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

窒素雰囲気下、実施例 1 (2) で得た 2-(4-メタンシルホニルフェニル)-2, 6-ジアザスピロ〔3. 3〕ヘプタン (62 mg, 0. 246 mmol)、4-アセチルピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (56 mg, 0. 246 mmol)、およびモレキュラーシーブス 3A (200 mg) をベンゼン (3 mL) に懸濁し、一晩加熱還流した。室温まで放冷後、セライトで不溶物をろ別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (104 mg, 0. 491 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和重層水にあげ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=99：1→97：3) により精製し、表題化合物 (39 mg, 収率 34%) を微褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ =

0. 83 (3 H, d, J = 6 Hz),

1. 1-1. 3 (2 H, m),

1. 3-1. 8 (3 H, m),

1. 45 (9 H, s),

2. 11 (1 H, br s),

2. 5-2. 7 (2 H, m),

2. 99 (3 H, s),

3. 35 (4 H, br s),

4. 04 (4 H, s),

4. 0-4. 3 (2H, m),

6. 41 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$),

7. 72 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 2931, 1691, 1597, 1523, 1458, 1415, 1367, 1333, 1288, 1230, 1144, 1086, 947, 864, 818, 773, 741, 598, 526, 488.

実施例 5

[0085] 4-「6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イルメチル」ピペリジン-1-カルボ
ン酸 t-ブチル

(1) 6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カルボン酸 t-ブチル

(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)メチルスルホン (83 mg, 0.329 mmol) を用い、実施例 1 (1) と同様の手法で表題化合物 (98 mg、収率 81%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ =

1. 45 (9H, s),

3. 00 (3H, s),

4. 11 (4H, s),

4. 22 (4H, d, $J=2\text{ Hz}$),

6. 45 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$),

7. 48 (1H, dd, $J=2, 11\text{ Hz}$),

7. 55 (1H, dd, $J=2, 8\text{ Hz}$).

(2) 2-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン

上記で得た 6-(2-フルオロ-4-メタンスルホニルフェニル)-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カルボン酸 t-ブチル (98 mg

、0.265 mmol)を用い、実施例1(2)と同様の手法で表題化合物(56 mg、収率78%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

3.02 (3H, s),

3.85 (4H, s),

4.23 (4H, d, $J=2$ Hz),

6.48 (1H, t, $J=8$ Hz),

7.45 (1H, dd, $J=2$, 11 Hz),

7.52 (1H, dd, $J=2$, 8 Hz).

(3) 4-[6-(2-フルオロ-4-メタンсульホニルフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

上記で得た2-(2-フルオロ-4-メタンсульホニルフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン(56 mg、0.207 mmol)を用い、実施例1(3)と同様の手法で表題化合物(48 mg、収率50%)を微褐色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

1.0-1.2 (2H, m),

1.4-1.6 (1H, m),

1.45 (9H, s),

1.5-1.7 (2H, m),

2.2-2.4 (2H, m),

2.6-2.8 (2H, m),

3.00 (3H, s),

3.36 (4H, br s),

4.0-4.2 (2H, m),

4.18 (4H, d, $J=2$ Hz),

6.43 (1H, t, $J=8$ Hz),

7. 46 (1H, dd, $J=2, 11$ Hz),

7. 53 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz).

IR (KBr, cm^{-1}): 2937, 2853, 1685, 1605, 1517, 1476, 1419, 1383, 1368, 1327, 1303, 1248, 1209, 1153, 1134, 1072, 1027, 971, 957, 866, 815, 762, 616, 592, 536, 493.

実施例 6

[0086] 4-〔9-(4-メタンスルホニルフェニル)-3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン-3-イルメチル〕ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

(1) 9-(4-メタンスルホニルフェニル)-3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン-3-カルボン酸 t-ブチル

窒素雰囲気下、4-ブロモフェニルメチルスルホン (208 mg, 0. 818 mmol)、3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン-3-カルボン酸 t-ブチル (231 mg, 0. 983 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (14 mg, 24. 3 μmol)、ペンタフェニル(ジ t-ブチルホスフィノ)フェロセン (35 mg, 49. 2 μmol)、及び t-ブトキシナトリウム (236 mg, 2. 46 mmol) を無水 1, 4-ジオキサン (15 mL) に溶解した。一晩加熱還流した後、室温まで放冷し、セライトで不溶物をろ別した。ろ液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物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 : 1) により精製し、表題化合物 (115 mg, 収率 34%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ =

1. 47 (9H, s),

1. 4-1. 6 (4H, m),

1. 64 (4H, t, $J=6$ Hz),

- 3. 0 0 (3 H, s),
- 3. 3 6 (4 H, t, $J=6$ Hz),
- 3. 4 2 (4 H, t, $J=6$ Hz),
- 6. 9 1 (2 H, d, $J=9$ Hz),
- 7. 7 4 (2 H, d, $J=9$ Hz).

(2) 4-[9-(4-メタンスルホニルフェニル)-3, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-3-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

上記で得た 9-(4-メタンスルホニルフェニル)-3, 9-ジアザスピロ[5. 5]ウンデカン-3-カルボン酸 t-ブチル (58 mg, 0. 142 mmol) をジクロロメタン (2. 0 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2. 0 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、無水トルエン (5 mL) 及び p-トルエンスルホン酸 (触媒量) を加え、Dean-Stark トラップを用いて 2 日間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物を無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (60 mg, 0. 283 mmol) を加えて室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和重層水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：酢酸：水=3：1：1) 及び再結晶 (ヘキサン／酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (8. 5 mg, 収率 12%) を白色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

- 1. 0-1. 2 (2 H, m),
- 1. 4 5 (9 H, s),
- 1. 5-1. 8 (11 H, m),
- 2. 1-2. 3 (2 H, m),
- 2. 2-2. 5 (4 H, br s),

- 2. 6–2. 8 (2 H, m),
- 3. 00 (3 H, s),
- 3. 34 (4 H, t, J=6 Hz),
- 4. 0–4. 2 (2 H, br s),
- 6. 90 (2 H, d, J=9 Hz),
- 7. 73 (2 H, d, J=9 Hz).

実施例 7

[0087] 4-〔9-(4-メタンスルホニルフェニル)-3, 9-ジアザスピロ〔5, 5〕ウンデカン-3-イル〕ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

1-(t-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (71 mg、0. 356 mmol) 及び実施例 6 (1) で得た 9-(4-メタンスルホニルフェニル)-3, 9-ジアザスピロ〔5, 5〕ウンデカン-3-カルボン酸 t-ブチル (73 mg、0. 179 mmol) を用い、実施例 6 (2) と同様の手法で表題化合物 (1. 6 mg、収率 2%) を白色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

- 1. 26 (4 H, s),
- 1. 45 (9 H, s),
- 1. 4–1. 7 (8 H, m),
- 1. 7–1. 9 (2 H, m),
- 2. 3–2. 5 (1 H, m),
- 2. 55 (2 H, br s),
- 2. 6–2. 8 (2 H, m),
- 3. 00 (3 H, s),
- 3. 34 (4 H, t, J=5 Hz),
- 4. 0–4. 3 (2 H, m),
- 6. 90 (2 H, d, J=9 Hz),
- 7. 74 (2 H, d, J=9 Hz).

実施例 8

[0088] 2-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イルメチル]-6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン

実施例5で得た4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸t-ブチル(20mg、42.8 μ mol)を用い、実施例1(2)と同様の手法で4-[6-(2-フルオロ-4-メタンシルホニルフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル]ピペリジンの粗体を得た。

得られた粗体をアセトニトリル(0.4mL)に溶解し、炭酸カリウム(8.9mg、42.8 μ mol)及び2-クロロ-5-エチルピリミジン(6.2 μ L、51.3 μ mol)を加え、室温で3時間攪拌した後、100℃で15時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NH(富士シリシア化学)、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、表題化合物(7.4mg、収率37%)を微褐色結晶として得た。

FAB-MS (m/z): 474 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ =

1.1-1.2 (2H, m),
 1.18 (3H, t, J=7Hz),
 1.5-1.6 (1H, m),
 1.7-1.8 (2H, m),
 2.32 (2H, d, J=7Hz),
 2.45 (2H, q, J=7Hz),
 2.7-2.9 (2H, m),
 2.99 (3H, s),
 3.38 (4H, s),

4. 18 (4 H, d, $J=2$ Hz),
 4. 6–4. 7 (2 H, m),
 6. 42 (1 H, t, $J=8$ Hz),
 7. 45 (1 H, dd, $J=1$ Hz, 12 Hz),
 7. 52 (1 H, dd, $J=1$ Hz, 8 Hz),
 8. 16 (2 H, s).

実施例 9

[0089] 4-〔6-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2, 6-ジアザスピロ〔3, 3〕ヘプタン-2-イルメチル〕ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

(1) 6-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2, 6-ジアザスピロ〔3, 3〕ヘプタン-2-カルボン酸 t-ブチル

4-ブロモ-3-フルオロニトロフェノール (241 mg, 1.10 mmol) 及び 2, 6-ジアザスピロ〔3, 3〕ヘプタン-2-カルボン酸 t-ブチル 1/2 シュウ酸塩 (267 mg, 1.10 mmol) を用い、実施例 1 (1) と同様の手法で表題化合物 (334 mg, 収率 90%) を黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

1. 54 (9 H, s),
 4. 13 (4 H, s),
 4. 29 (4 H, d, $J=2$ Hz),
 6. 34 (1 H, t, $J=9$ Hz),
 7. 85 (1 H, dd, $J=2$ Hz, 13 Hz),
 7. 94 (1 H, dd, $J=2$ Hz, 9 Hz).

(2) 6-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2, 6-ジアザスピロ〔3, 3〕ヘプタン

上記で得た 6-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2, 6-ジアザスピロ〔3, 3〕ヘプタン-2-カルボン酸 t-ブチル (334 mg, 0.

990 mmol) を用い、実施例 1 (2) と同様の手法で表題化合物 (235 mg、定量的) を黄色粉末として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

- 3.85 (4H, s),
- 4.28 (4H, d, $J=2\text{ Hz}$),
- 6.32 (1H, t, $J=9\text{ Hz}$),
- 7.84 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 13 Hz),
- 7.93 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz).

(3) 4-[6-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸
t-ブチル

上記で得た 6-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン (235 mg、0.991 mmol) を用い、実施例 1 (3) と同様の手法で表題化合物 (227 mg、収率 53%) を黄色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

- 1.0-1.2 (2H, m),
- 1.45 (9H, s),
- 1.6-1.8 (2H, m),
- 1.8-2.0 (1H, m),
- 2.30 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$),
- 2.6-2.7 (2H, m),
- 3.35 (4H, s),
- 4.0-4.2 (2H, m),
- 4.24 (4H, d, $J=2\text{ Hz}$),
- 6.30 (1H, t, $J=9\text{ Hz}$),
- 7.83 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 13 Hz),
- 7.92 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz).

実施例 10

[0090] 4-〔6-（4-アミノ-2-フルオロフェニル）-2, 6-ジアザスピロ〔3, 3〕ヘプタン-2-イルメチル〕ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

亜鉛粉末（1.2 g、19.1 mmol）を 0.5 N 塩酸水溶液に懸濁させ、室温で 5 分間攪拌後、ろ過した。得られた亜鉛粉末及び塩化カルシウム（58 mg、0.522 mmol）をエタノール（30 mL）と水（10 mL）の混液に懸濁させた。90℃に加熱し、実施例 9 で得た 4-〔6-（2-フルオロ-4-ニトロフェニル）-2, 6-ジアザスピロ〔3, 3〕ヘプタン-2-イルメチル〕ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル（227 mg、0.522 mmol）のエタノール（20 mL）と水（5 mL）の混合溶液を滴下した。90℃で 10 分攪拌した後、室温まで放冷し、ろ過した。ろ液を濃縮し、酢酸エチルを加えて飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0→5：1）により精製し、表題化合物（83 mg、収率 39%）を褐色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ =

1.0-1.2 (2H, m),
 1.45 (9H, s),
 1.4-1.6 (1H, m),
 1.6-1.8 (2H, m),
 2.3-2.4 (2H, m),
 2.6-2.8 (2H, m),
 3.3-3.5 (6H, br s),
 3.91 (4H, s),
 4.0-4.2 (2H, m),
 6.2-6.5 (3H, m).

実施例 11

[0091] 4-〔6-〔2-フルオロ-4-(テトラゾール-1-イル)フェニル]-2,6-ジアザスピロ〔3,3〕ヘプタン-2-イルメチル〕ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル

実施例 10 で得た 4-〔6-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-2,6-ジアザスピロ〔3,3〕ヘプタン-2-イルメチル〕ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (83 mg、0.205 mmol) を酢酸 (3 mL) に溶解し、オルトギ酸エチル (0.2 mL、1.13 mmol) 及びアジ化ナトリウム (60 mg、0.923 mmol) を加えた。90℃で3時間加熱攪拌後、室温まで放冷し、水及び飽和重層水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1→5：1) により精製し、表題化合物 (43 mg、収率46%) を白色結晶として得た。

FAB-MS (m/z) : 458 ($M+1$)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ =

1.0-1.2 (2H, m),
 1.4-1.5 (1H, m),
 1.45 (9H, s),
 1.6-1.7 (2H, m),
 2.30 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$),
 2.6-2.8 (2H, m),
 3.37 (4H, s),
 4.0-4.2 (2H, m),
 4.13 (4H, d, $J=2\text{ Hz}$),
 6.52 (1H, t, $J=9\text{ Hz}$),
 7.2-7.3 (1H, m),
 7.31 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}, 11\text{ Hz}$),

8. 83 (1H, s).

実施例 12

[0092] 2-[1-(5-エチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イルメチル]-6-[2-フルオロ-4-(テトラゾール-1-イル)フェニル]-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン

実施例 11 で得た 4-[6-[2-フルオロ-4-(テトラゾール-1-イル)フェニル]-2,6-ジアザスピロ[3,3]ヘプタン-2-イルメチル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチル (23 mg, 50.3 μ mol) を用い、実施例 8 と同様の手法で表題化合物 (2 mg, 収率 9%) を淡黄色油状物として得た。

FAB-MS (m/z) : 464 (M+1)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ =

1.1-1.2 (2H, m),

1.18 (3H, t, J=7 Hz),

1.3-1.5 (1H, m),

1.7-1.9 (2H, m),

2.3-2.4 (2H, m),

2.45 (2H, q, J=7 Hz),

2.8-2.9 (2H, m),

3.42 (4H, s),

4.14 (4H, d, J=1 Hz),

4.6-4.8 (2H, m),

6.52 (1H, t, J=9 Hz),

7.2-7.4 (2H, m),

8.16 (2H, s),

8.83 (1H, s).

実施例 13

[0093] 薬理実験 1

(1) ヒトGPR119定常発現細胞の構築

ヒトGPR119 遺伝子 (NM_178471) はATCCから購入し (ATCC No. 10807349)、5' 側にBamHIサイト、3' 側にApaIサイトができるようにPCR増幅をおこなった (プライマー: TCCTGGATCCatggaatcatctttctcatt、TCCTGGGCCCTtagccatcaaaactctgagc)。PCR条件は以下のとおりである。DNA ポリメラーゼ (KOD-Plus-Ver. 2; TOYOBO#KOD-211) を用いて1サイクルあたり98℃で10秒間2本鎖DNAを熱変性し、55℃で30秒間プライマーを変性した1本鎖DNA にアニーリングさせ、引き続き68℃で1分15秒間DNA伸長反応させる。これを35サイクル繰り返した。PCR産物をインサートとしてプラスミドpcDNA5/FRT/TO (Invitrogen#V6520-20) に組み込み、できたプラスミドをFlp-in T-Rex-293細胞 (invitrogen#R78007) に導入した。導入法については製品のプロトコール通り行った。

(2) 細胞内cAMP測定方法

上記方法により作成したヒトGPR119定常発現細胞を2500 cells/wellの濃度になるように96穴プレートに播種した (培地は、10%牛胎児血清 (FBS) を含む、ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 培地を用いた)。細胞を播種して24時間後、tetracyclin (invitrogen#Q10019) (最終濃度20ng/mL) を添加し、hGPR119の発現を誘導した。24時間後、培地を捨て、被検化合物を含むassay buffer (0.5mM IBMX PBS (-)) で37℃30分間刺激した。市販のキット (HitHunter™ cAMP XS+ Assay (GE Healthcare#90007503)) 及び測定機 (FLUOstar Optima: BMG LABTECH) を用いて細胞内cAMP量を測定した。被検化合物は100% DMSOに溶解し、終濃度1%で添加した。

(3) 実験結果

試験結果を表 9 に示す。

[0094] [表9]

試験化合物	EC 50 (nM)
実施例 5	79

[0095] 表 9 から明らかなように実施例 5 記載の化合物が、優れた G P R 1 1 9 アゴニスト作用を示した。

実施例 14

[0096] 薬理実験 2

実施例 1 3 の薬理試験方法と同様な方法で細胞内 c A M P 量を測定した。試験結果を表 1 0 に記載する。

[0097] [表10]

試験化合物	EC 50 (nM)
実施例 8	117
実施例 1 2	154

[0098] 表 1 0 から明らかなように実施例 8 、 1 2 記載の化合物が、優れた G P R 1 1 9 アゴニスト作用を示した。

実施例 15

[0099] 薬理実験 3

正常マウス経口糖負荷試験

(試験方法)

本試験において、正常マウスにおける被検化合物の糖負荷後の血糖上昇抑制作用について検討を行った。以下に試験方法を示す。

2 週間予備飼育した 9 週齢の雄性 I C R マウスを 1 8 時間絶食し、被検動物として用いた。被検化合物、又は媒体（ポリエチレングリコール 4 0 0 : エタノール : T w e e n 8 0 = 8 : 1 : 1）を経口投与し、3 0 分後に 3 g / k g のグルコースを経口負荷した。

被検化合物、又は媒体の投与直前（- 3 0 分）、グルコース負荷直前（0 分

）、グルコース負荷 20 分、40 分、60 分及び 120 分後に採血を行い、血漿中グルコースの量を測定した。

グルコース負荷後、0 分から 120 分までの血糖濃度時間曲線下面積の媒体投与群に対する血糖低下率（％）を求めた。

（試験結果）

[0100] [表11]

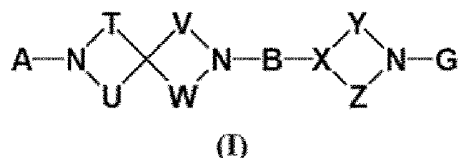
試験化合物（3 mg / kg）	血糖低下率（％）
実施例 5	49.8

[0101] 表 11 から明らかなように実施例 5 記載の化合物は、優れた血糖低下作用を示した。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式（I）で表されるジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[化1]



（式中、Aは置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、フェニルオキシ基、アルコキシカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）、カルボキシル基、カルバモイル基、アシル基（アルキルの炭素数は1～8）、アルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は1～8）、ジアルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は2～12）、アルコキシカルボニルメチルカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）、アルキルスルホニルメチル基（アルキルの炭素数は1～8）、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基、アシルアミノ基（アルキルの炭素数は1～8）、 C_{1-8} アルキルスルフィニル基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 C_{1-8} アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルホニル基及び5又は6員環のヘテロアリール基から選択されるものを有していても良いフェニル基又は5又は6員環のヘテロアリール基を表し、

T、U、V及びWは、同一又は異なり結合手又は置換基として C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基から選択されたものを有していても良い C_{1-5} アルキレンを表す。

但し、T、窒素原子、U及び炭素原子からなる含窒素複素環、及びV、炭素原子、W及び窒素原子からなる含窒素複素環はそれぞれ独立

に4～7員環であり、

Bは結合手、C(=O)、C(=O)CR¹R²又は置換基としてC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基から選択されたものを有していても良いC₁₋₅アルキレンを表し、

ここで、R¹及びR²は同一又は異なり水素原子、C₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基を表し

Xは、N又はCR³を表し、

ここでR³は水素原子、C₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基を表す。

但し、XがNの時、Bは結合手又はメチレンではなく、

Y及びZは、同一又は異なり置換基としてハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、カルボキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択されるものを有していても良いC₁₋₃アルキレンを表す。

但し、XがNの時、Y、Zは共にメチレンではなく、

そして、GはC(O)OR⁴、C(O)R⁵、SO₂R⁶、C(O)NR⁷R⁸、CH₂C(O)NR⁹R¹⁰、又は5又は6員環のヘテロアリール基を表し、

ここで、R⁴～R¹⁰は水素原子、C₁₋₈アルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、アリール基で置換されたC₁₋₄アルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基を表し、

そしてヘテロアリール基は、その環を構成する炭素原子を介してY、X、Z及びNからなる含窒素複素環の窒素原子と結合しており、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基及び1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ

基から選択される置換基を有していても良い。)

[請求項2]

Aが置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、フェニルオキシ基、アルコキシカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）、カルボキシル基、カルバモイル基、アシル基（アルキルの炭素数は1～8）、アルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は1～8）、ジアルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は2～12）、アルコキシカルボニルメチルカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）、アルキルスルホニルメチル基（アルキルの炭素数は1～8）、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基、アシルアミノ基（アルキルの炭素数は1～8）、 C_{1-8} アルキルスルフィニル基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 C_{1-8} アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルホニル基及び5又は6員環のヘテロアリール基から選択されるものを有していても良いフェニル基である請求項1記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3]

Aが置換基としてハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、スルファモイル基及び5又は6員環のヘテロアリール基から選択されるものを有していても良いフェニル基又は5又は6員環のヘテロアリール基である請求項1記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

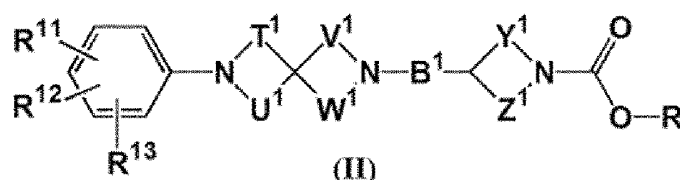
[請求項4]

Aが置換基として少なくとも1つの C_{1-8} アルキルスルホニル基を有するフェニル基又は5又は6員環のヘテロアリール基である請求項1記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

- [請求項5] T、U、V及びWが全て CH_2 である請求項1～4の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項6] T、U及びVが CH_2 で、Wが CH_2CH_2 である請求項1～4の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項7] T及びUが CH_2 で、Vが結合手で、Wが $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ である請求項1～4の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項8] T、U、V及びWの全てが CH_2CH_2 である請求項1～4の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項9] Bが C_{1-3} アルキル基で置換されていても良い C_{1-2} アルキレンである請求項1～8の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項10] Bが CH_2 である請求項1～8の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項11] Bが $\text{C}(=\text{O})$ である請求項1～8の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項12] Xが CH である請求項1～11の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項13] Y及びZが共に CH_2CH_2 である請求項1～12の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項14] Gが $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、又は5又は6員環のヘテロアリール基である請求項1～13の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項15] Gが $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ である請求項1～13の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

- [請求項16] R^4 が C_{1-8} アルキルである請求項15に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項17] Gのヘテロアリール基がハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基から選択される置換基を有していても良いピリミジンである請求項1～13の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項18] Gのヘテロアリール基がハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基から選択される置換基を有していても良いオキサジアゾールである請求項1～13の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項19] 次の一般式（II）で表されるジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[化2]



（式中、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は同一又は異なり水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、フェニルオキシ基、アルコキシカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）、カルボキシル基、カルバモイル基、アシル基（アルキルの炭素数は1～8）、アルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は1～8）、ジアルキルアミノカルボニル基（アルキルの炭素数は2～12）、アルコキシカルボニルメチルカルボニル基（アルコキシの炭素数は1～8）、アルキルスルホニルメチル基（アルキルの炭素数は

1～8)、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニルアミノ基、アシルアミノ基(アルキルの炭素数は1～8)、 C_{1-8} アルキルスルフィニル基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、スルファモイル基、 C_{1-8} アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルホニル基又は5又は6員環のヘテロアリール基を表し、

T^1 、 U^1 、 V^1 及び W^1 は、同一又は異なり結合手又は置換基として C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基から選択されたものを有していても良い C_{1-5} アルキレンを表す。

但し、 T^1 、窒素原子、 U^1 及び炭素原子からなる含窒素複素環、及び V^1 、炭素原子、 W^1 及び窒素原子からなる含窒素複素環はそれぞれ独立に4～7員環であり、

B^1 は結合手、 $C(=O)$ 、 $C(=O)CR^{14}R^{15}$ 又は置換基として C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基から選択されたものを有していても良い C_{1-5} アルキレンを表し、

ここで、 R^{14} 及び R^{15} は同一又は異なり水素原子、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基を表し

Y^1 及び Z^1 は、同一又は異なり置換基としてハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、カルボキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択されるものを有していても良い C_{1-3} アルキレンを表し、

そして、 R は C_{1-8} アルキル基、3～7員環のシクロアルキル基、アリール基で置換された C_{1-4} アルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基を表す。)

[請求項20]

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} が同一又は異なり水素原子、ハロゲン原子、シ

アノ基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、スルファモイル基又は5若しくは6員環のヘテロアリール基である請求項19記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項21] R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} の何れか1つが C_{1-8} アルキルスルホニル基である請求項19記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項22] T^1 、 U^1 、 V^1 及び W^1 が全て CH_2 である請求項19～21の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項23] T^1 、 U^1 及び V^1 が CH_2 で、 W^1 が CH_2CH_2 である請求項19～21の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項24] T^1 及び U^1 が CH_2 で、 V^1 が結合手で、 W^1 が $CH_2CH_2CH_2$ である請求項19～21の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項25] T^1 、 U^1 、 V^1 及び W^1 の全てが CH_2CH_2 である請求項19～21の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項26] B^1 が C_{1-3} アルキル基で置換されていても良い C_{1-2} アルキレンである請求項19～25の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項27] B^1 が CH_2 である請求項19～25の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項28] B^1 が $C(=O)$ である請求項19～25の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項29] Y^1 及び Z^1 が共に CH_2CH_2 である請求項19～28の何れかの項

に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項30] RがC₁₋₈アルキルである請求項19～29の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項31] Rがt-ブチル基である請求項30に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

[請求項32] 請求項1～31の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する糖尿病治療剤。

[請求項33] 請求項1～31の何れかの項に記載のジアザスピロアルカン誘導体、又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR119作動薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/057036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/10(2006.01) i, A61K31/4523(2006.01) i, A61K31/4545(2006.01) i,
A61P3/10(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487/10, A61K31/4523, A61K31/4545, A61P3/10, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/033460 A2 (SCHERING CORP.), 20 March 2008 (20.03.2008), entire text & US 2008/070892 A1 & EP 2061462 A2 & JP 2010503676 A	1-33
A	WO 2008/008887 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 17 January 2008 (17.01.2008), entire text & EP 2043744 A2 & JP 2009-543805 A & US 2009/318477 A1	1-33



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 July, 2010 (01.07.10)

Date of mailing of the international search report
13 July, 2010 (13.07.10)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/057036

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/016496 A2 (NEUROGEN CORP.), 08 February 2007 (08.02.2007), entire text; particularly, claim 27; compound 22 & US 2007/049571 A1 & EP 1909797 A2 & JP 2009-506987 A	1-33
A	WO 2006/053024 A2 (INCYTE CORP.), 18 May 2006 (18.05.2006), entire text; particularly, examples 143, 144 & US 2006/116382 A1 & EP 1812005 A2 & JP 2008-519765 A & US 2009/291946 A1	1-33
A	WO 2001/30780 A2 (COR THERAPEUTICS INC., US), 03 May 2001 (03.05.2001), entire text; particularly, examples 25, 27 & EP 1224186 A2 & US 2003/055244 A1 & JP 2003-514777 A & EP 1224186 B1	1-33

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D487/10(2006.01)i, A61K31/4523(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D487/10, A61K31/4523, A61K31/4545, A61P3/10, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPlus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/033460 A2 (SCHERING CORP.) 2008.03.20, 全文 & US 2008/070892 A1 & EP 2061462 A2 & JP 2010503676 A	1-33
A	WO 2008/008887 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 2008.01.17, 全文 & EP 2043744 A2 & JP 2009-543805 A & US 2009/318477 A1	1-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 1 . 0 7 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

1 3 . 0 7 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

4 6 6 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2007/016496 A2 (NEUROGEN CORP.) 2007.02.08, 全文、特に請求項 2 7 及び化合物 2 2 を参照。 & US 2007/049571 A1 & EP 1909797 A2 & JP 2009-506987 A	1-33
A	WO 2006/053024 A2 (INCYTE CORP.) 2006.05.18, 全文、特に実施例 1 4 3 及び 1 4 4 を参照。 & US 2006/116382 A1 & EP 1812005 A2 & JP 2008-519765 A & US 2009/291946 A1	1-33
A	WO 2001/30780 A2 (COR THERAPEUTICS INC,US) 2001.05.03, 全文、特に実施例 2 5 及び 2 7 を参照。 & EP 1224186 A2 & US 2003/055244 A1 & JP 2003-514777 A & EP 1224186 B1	1-33