

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成22年11月11日 (2010.11.11)

【公表番号】特表2010-504323(P2010-504323A)

【公表日】平成22年2月12日 (2010.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2010-006

【出願番号】特願2009-528863(P2009-528863)

【国際特許分類】

C 0 7 D 498/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/424 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

C 0 7 D 261/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/42 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 498/10 C S P A

A 6 1 K 31/424

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/454

C 0 7 D 261/20

A 6 1 K 31/42

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 11/08

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 27/02

【手続補正書】

【提出日】平成22年9月21日(2010.9.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

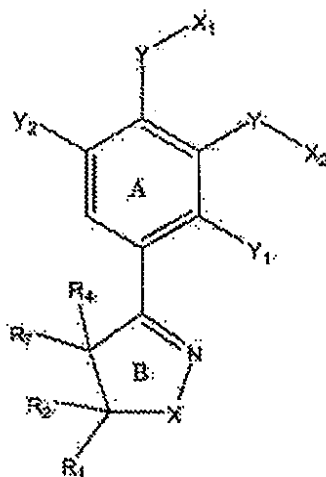
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化14】



# 式I

の構造を有する化合物、その医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体またはN-オキシド

(式中、

Xが酸素である場合、

R<sub>1</sub>は水素、アルキル、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_1-4OR'$  [ただし、R<sub>2</sub>も $-(CH_2)_1-4OR'$  (式中、R'は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、(不)飽和シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールである)であるとする]、 $-C(=O)NR_xR_y$  (ただし、R<sub>2</sub>も $-C(=O)NR_xR_y$  [式中、R<sub>x</sub>およびR<sub>y</sub>は水素、アルキル、3~6個の炭素原子を有するアルケニル、3~6個の炭素原子を有するアルキニル、シクロアルキル、 $-SO_2R_5$  (式中、R<sub>5</sub>は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである)、アリール、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、およびヘテロシクリルアルキルである]であるとする)、 $-(CH_2)_m-C(=O)R_3$  (式中、mは0~2の範囲の整数であり、R<sub>3</sub>はシクロアルキル、アリール、任意に置換されていてもよいR<sub>p</sub>またはR<sub>q</sub>であり、ここでR<sub>p</sub>はヘテロシクリルまたはヘテロアリール環であり、前記環はNにより $(CH_2)_mC(=O)$ と結合し、R<sub>q</sub>はヘテロシクリルまたはヘテロアリール環であり、前記環はCにより $-(CH_2)_mC(=O)$ と結合している)であり；

R<sub>2</sub>は $-(CH_2)_mC(=O)R_3$  (式中、mおよびR<sub>3</sub>は前記定義のとおりである)、 $-(CH_2)_1-4OR'$  [ただし、R<sub>1</sub>も $-(CH_2)_1-4OR'$  (式中、R'は前記定義のとおりである)であるとする]； $-C(=O)NR_xR_y$  [ただし、R<sub>1</sub>も $-C(=O)NR_xR_y$  (式中、R<sub>x</sub>およびR<sub>y</sub>は前記定義のとおりである)であるとする]であるか、あるいはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒になって任意に置換されていてもよいシクロ

アルキルまたはヘテロシクリル環を形成することができ（ここにかかる結合  $R_1 - R_2$  環の置換基は、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ニトロ、 $-NH_2$ 、 $=NOH$ 、 $-C(=O)NR_xR_y$ 、 $-COOR_x$ 、 $-COONR_xR_y$ （式中、 $R_x$  および  $R_y$  は前記定義のとおりである）、 $-NHCOOR_6$ （式中、 $R_6$  はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである）、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、または置換アミノである）；

$R_4$  は水素、アルキル、 $-OR_5$ （式中、 $R_5$  は前記定義のとおりである）、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、 $-NH_2$ 、置換アミノ、シアノ、カルボキシ、または $-C(=O)NR_xR_y$ （式中、 $R_x$  および  $R_y$  は前記定義のとおりである）であるか、あるいは  $R_2$  および  $R_4$  は一緒になって、N、O、および S から選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する環 B と縮合した、任意に置換されていてもよい 4 ~ 12 員（不）飽和単環式または二環式環系を形成することができ〔ただし、 $R_2$  および  $R_4$  は一緒になって  $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$ （式中、置換基は 1 以上のアルキル、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-NH_2$  または置換アミノである）を形成しないとする〕；

$R_7$  は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-OR_5$ （式中、 $R_5$  は前記定義のとおりである）、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、シアノ、 $-NH_2$  または置換アミノであり；

$X_1$  および  $X_2$  は水素、アルキル、アルカリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル、 $-(CH_2)_mCOR_3$ 、 $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$  または  $-(CH_2)_gC(=O)OR_3$ （式中、 $g$  および  $g_1$  は 0 ~ 3 の整数であり、 $m$ 、 $R_x$ 、 $R_y$  および  $R_3$  は前記定義のとおりである）；

Y は酸素原子、硫黄原子、または  $-NR$  であり（ここで、R は水素、アシル、アリール、またはアルキルである）；

$Y_1$  および  $Y_2$  は水素、アルキル、 $-OR$ （式中、R は前記定義のとおりである）、 $-SR$ （式中、R は前記定義のとおりである）、および  $-NHR$ （式中、R は前記定義のとおりである）から独立して選択され；

$Y_1$  および  $X_2$  ならびに  $X_1$  および  $Y_2$  のいずれかは式 I に示される環 A と縮合した環を形成することができ（前記環は 3 ~ 5 個の炭素原子を環内に含み、N、O、および S などの 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する）、

$X_1$  および  $X_2$  は一緒になって式 I に示す環 A と縮合した環を形成することができ（前記環は 3 ~ 5 個の炭素原子を環内に含み、N、O および S などの 2 ~ 3 個のヘテロ原子を有する）、

X が  $NR_7$  または S である場合（ここで、 $R_7$  は水素または低級アルキル（C1 - C6）である）、

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $-NH_2$ 、置換アミノ、カルボキシ、 $-(CH_2)_m(C=O)R_3$ （式中、 $m$  および  $R_3$  は前記定義のとおりである）、 $-C(=O)NR_xR_y$ （式中、 $R_x$  および  $R_y$  は前記定義のとおりである）、または  $-(CH_2)_1-4OR'$ （式中、 $R'$  は前記定義のとおりである）であるか、あるいは  $R_1$  および  $R_2$  は一緒になって、任意に置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成することができ（ここで、かかる結合  $R_1 - R_2$  環の前記置換基はオキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ニトロ、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)NR_xR_y$ 、 $-COOR_x$ 、 $-COONR_xR_y$ （式中、 $R_x$  および  $R_y$  は前記定義のとおりである）、 $-NHCOOR_6$ （式中、 $R_6$  はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである）、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシまたは置換アミ

ノである)；

R 4 は水素、アルキル、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、-OR 5 (式中、R 5 は前記定義のとおりである)、シアノ、カルボキシ、-NH 2、置換アミノ、または -C(=O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> (式中、R<sub>x</sub> および R<sub>y</sub> は前記定義のとおりである) であるか、あるいは R 2 および R 4 は一緒になって、0 ~ 4 個のヘテロ原子、例えば N、O、および S を有する環 B と縮合した、任意に置換されていてもよい 4 ~ 12 員 (不) 飽和単環式または二環式環系を形成することができ (ただし、R 2 および R 4 は一緒になって -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- (ここで、置換基は、1 以上のアルキル、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ヒドロキシ、アルコキシ、またはアミノである) を形成しないとする)；

R 7 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、-OR 5 (ここで、R 5 は前記定義のとおりである)、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、シアノ、-NH 2 または置換アミノであり；

X 1 および X 2 はアルキル、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>C(=O)NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> または -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>1C(=O)OR 3 であり (ここで、g、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>、R 3 および g 1 は 0 ~ 3 の整数である)；

Y は酸素原子、硫黄原子、または -NR であり (式中、R は水素、アシル、アリールまたはアルキルである)；

Y 1 および Y 2 は独立して水素、アルキル、-OR (式中、R は前記定義のとおりである)、-SR (式中、R は前記定義のとおりである)、または -NHR であり (式中、R は前記定義のとおりである)；

Y 1 および X 2 ならびに X 1 および Y 2 のいずれかは一緒になって、式 I に示す環 A と縮合した環を形成することができ (前記環は 3 ~ 5 個の炭素原子を環内に有し、1 ~ 3 個のヘテロ原子、例えば N、O、および S を有する)；

X 1 および X 2 は一緒になって、式 I に示す環 A と縮合した環を形成することができる (前記環は 3 ~ 5 個の炭素原子を環内に含み、2 ~ 3 個のヘテロ原子、例えば、N、O、および S を有する)。

#### 【請求項 2】

3 - [ 3 - { [ (3S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル ] オキシ } - 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン (化合物番号 1)；

3 - [ 2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル)フェノキシ]プロパン - 1 - オール (化合物番号 2)；

[ 2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル)フェノキシ]アセトニトリル (化合物番号 3)；

4 - [ (5S または 5R) - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール (化合物番号 4)；

4 - [ (5R または 5S) - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール (化合物番号 5)；

5 - [ (5S または 5R) - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール (化合物番号 6)；

(5S または 5R) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン (化合物番号 7)；

(5R または 5S) - 3 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン (化合物番号 8)；

2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル)フェノール (化合物番号 9)；

2 - [ 2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル)フェノキシ]エタノール (化合物番号 10)；

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - エトキシフェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2

- アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 1 ) ;  
3 - [ 3 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 1 ,  
7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 2 ) ;  
( 5 R または 5 S ) - 3 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] -  
1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 3 ) ;  
( 5 S または 5 R ) - 3 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] -  
1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 4 ) ;  
[ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ]  
ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] 酢酸エチル ( 化合物番号 1 5 ) ;  
3 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) - 3 - ( 2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ ) フェ  
ニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 6  
);  
シクロヘキサンカルボン酸 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2  
- アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェニル ( 化合物番号 1 7 ) ;  
5 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 .  
4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] ペンタン酸 ( 化合物番号 1 8 ) ;  
3 - [ 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロメトキシ ) - 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェ  
ニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 9  
);  
3 - [ 3 - ( シクロペンチルメトキシ ) - 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 1  
, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 2 0 ) ;  
N - シクロプロピル - 2 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ -  
2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] アセトアミド ( 化  
合物番号 2 1 ) ;  
2 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 .  
4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] アセトアミド ( 化合物番号 2 2 ) ;  
2 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 .  
4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] - N - メチルアセトアミド ( 化合物番号 2  
3 ) ;  
3 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェ  
ニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 2  
4 ) ;  
シクロプロパンカルボン酸 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2  
- アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェニル ( 化合物番号 2 5 ) ;  
モルホリン - 4 - カルボン酸 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ -  
2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェニル ( 化合物番号 2 6 ) ;  
安息香酸 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4  
. 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェニル ( 化合物番号 2 7 ) ;  
5 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 .  
4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] ペンタンアミド ( 化合物番号 2 8 ) ;  
3 - [ 3 - プロポキシ - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] - 1 ,  
7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 2 9 ) ;  
3 - [ 3 - イソプロポキシ - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] -  
1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 3 0 ) ;  
3 - [ 3 - ( シクロプロピルメトキシ ) - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ )  
フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号  
3 1 ) ;  
3 - [ 3 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イルオキシ ) - 4 - ( 2 , 2 ,  
2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ]  
ノン - 2 - エン ( 化合物番号 3 2 ) ;

- 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェノール ( 化合物番号 33 ) ;
- 3 - [ 3 - メトキシ - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 34 ) ;
- 3 - [ 3 - エトキシ - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 35 ) ;
- 3 - [ 3 - ブトキシ - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 36 ) ;
- 3 - [ 3 - ( シクロヘキシルメトキシ ) - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 37 ) ;
- 3 - { [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] メチル } ベンゾニトリル ( 化合物番号 38 ) ;
- 2 - { 2 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] エチル } - 1 H - イソインドール - 1 , 3 ( 2 H ) - ジオン ( 化合物番号 39 ) ;
- 3 - [ 3 - ( シクロヘキシルオキシ ) - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 40 ) ;
- [ 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェノキシ ] 酢酸エチル ( 化合物番号 41 ) ;
- 3 - [ 3 - ( シクロヘキシルメトキシ ) - 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 42 ) ;
- [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] 酢酸 t e r t - ブチル ( 化合物番号 43 ) ;
- N - シクロプロピル - 2 - [ 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェノキシ ] アセトアミド ( 化合物番号 44 ) ;
- 2 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - [ ( 5 R または 5 S ) - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ] フェノール ( 化合物番号 45 ) ;
- 2 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - [ ( 5 S または 5 R ) - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ] フェノール ( 化合物番号 46 ) ;
- N - ベンジル - 2 - [ 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェノキシ ] アセトアミド ( 化合物番号 47 ) ;
- N - シクロペンチル - 2 - [ 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) - 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェノキシ ] アセトアミド ( 化合物番号 48 ) ;
- 4 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル ( 化合物番号 49 ) ;
- 3 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) - 3 - ( ピペリジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 , 4 ] ノン - 2 - エンの塩酸塩 ( 化合物番号 50 ) ;
- 3 - { 3 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] - 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル } - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 51 ) ;
- ( 3 S ) - 3 - [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザス

ピロ[4.4]ノン-2-エン-3-イル)フェノキシ]ピロリジン-1-カルボン酸 t e r t - ブチル (化合物番号52);

(3R)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン-3-イル)フェノキシ]ピロリジン-1-カルボン酸 t e r t - ブチル (化合物番号53);

3-[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン-3-イル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t - ブチル (化合物番号54);

(2S)-2-{[2-(ジフルオロメトキシ)-5-(1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン-3-イル)フェノキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボン酸 t e r t - ブチル (化合物番号55);

(5Rまたは5S)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン (化合物番号56);

(5Sまたは5R)-3-(3-イソプロポキシ-4-メトキシフェニル)-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン (化合物番号57);

(5Sまたは5R)-3-[3-(シクロプロピルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン (化合物番号58);

2-(シクロプロピルメトキシ)-4-[(5Sまたは5R)-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン-3-イル]フェノール (化合物番号59);

4-[(5Sまたは5R)-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン-3-イル]-2-イソプロポキシフェノール (化合物番号60);

(5Sまたは5R)-3-[3-(シクロペンチルオキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン (化合物番号61);

(5Sまたは5R)-3-[3-(シクロプロピルメトキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン (化合物番号62);

(5Sまたは5R)-3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-イソプロポキシフェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン (化合物番号63);

(5Rまたは5S)-3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-イソプロポキシフェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン (化合物番号64);

2-(シクロプロピルメトキシ)-4-[(5Rまたは5S)-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン-3-イル]フェノール (化合物番号65);

4-[(5Rまたは5S)-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン-3-イル]-2-イソプロポキシフェノール (化合物番号66);

(5Rまたは5S)-3-[3-(シクロプロピルメトキシ)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン (化合物番号67);

(5Rまたは5S)-3-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-イソプロポキシフェニル]-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エン (化合物番号68);

3-{4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ]フェニル}-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エンの塩酸塩 (化合物番号69);

3-{4-(ジフルオロメトキシ)-3-[(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ]フェニル}-1,7-ジオキサ-2-アザスピロ[4.4]ノン-2-エンの塩酸塩 (化合物番号70);

3 - { 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [ (2 R) - ピロリジン - 2 - イルメトキシ ] フェニル } - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エンの塩酸塩 ( 化合物番号 7 1 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - { [ (2 R) - 1 - プロピオニルピロリジン - 2 - イル ] メトキシ } フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 7 2 ) ;

3 - [ 3 - { [ (2 S) - 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル ] メトキシ } - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 7 3 ) ;

3 - [ 3 - { [ (3 S) - 1 - ベンゾイルピロリジン - 3 - イル ] オキシ } - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 7 4 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - { [ (3 S) - 1 - プロピオニルピロリジン - 3 - イル ] オキシ } フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 7 5 ) ;

( 5 S または 5 R ) - 3 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 7 6 ) ;

2 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - [ ( 5 S または 5 R ) - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ] フェノール ( 化合物番号 7 7 ) ;

( 5 S または 5 R ) - 3 - [ 3 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 7 8 ) ;

3 - { 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [ ( 1 - プロピオニルピペリジン - 4 - イル ) オキシ ] フェニル } - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 7 9 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - { [ 1 - ( 4 - フルオロベンゾイル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 8 0 ) ;

3 - [ 3 - { [ 1 - (シクロプロピルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 8 1 ) ;

3 - [ 3 - { [ 1 - (シクロペンチルカルボニル) ピペリジン - 4 - イル ] オキシ } - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 8 2 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ( { 1 - [ (トリフルオロメチル) スルホニル ] ピペリジン - 4 - イル } オキシ ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 8 3 ) ;

3 - { 3 - [ ( 1 - アセチルピペリジン - 3 - イル ) オキシ ] - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル } - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 8 4 ) ;

3 - { 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [ ( 1 - プロピオニルピペリジン - 3 - イル ) オキシ ] フェニル } - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 8 5 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - { [ 1 - ( 4 - フルオロベンゾイル ) ピペリジン - 3 - イル ] オキシ } フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 8 6 ) ;

3 - [ 3 - { [ 1 - (シクロプロピルカルボニル) ピペリジン - 3 - イル ] オキシ } - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 8 7 ) ;

3 - [ 3 - { [ 1 - (シクロペンチルカルボニル) ピペリジン - 3 - イル ] オキシ } -



4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号88);

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - {[1 - (エチルスルホニル)ピペリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号89);

3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号90);

2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - [(5Sまたは5R) - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン - 3 - イル]フェノール(化合物番号91);

5 - [(5Rまたは5S) - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール(化合物番号92);

3 - [3 - {[ (3S) - 1 - アセチルピロリジン - 3 - イル]オキシ} - 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号93);

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - (ピペリジン - 3 - イルオキシ)フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エンの塩酸塩(化合物番号94);

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - {[1 - (フェニルカルボニル)ピペリジン - 4 - イル]オキシ}フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号95);

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - {[1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル)ピペリジン - 4 - イル]オキシ}フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号96);

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - {[1 - (フェニルカルボニル)ピペリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号97);

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - {[1 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル)ピペリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号98);

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ({1 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]ピペリジン - 3 - イル}オキシ)フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号99);

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - {[ (2R) - 1 - (フェニルカルボニル)ピロリジン - 2 - イル]メトキシ}フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号100);

3 - [3 - {[ (2R) - 1 - アセチルピロリジン - 2 - イル]メトキシ} - 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号101);

3 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - {[ (2R) - 1 - プロパノイルピロリジン - 2 - イル]メトキシ}フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号102);

3 - [3 - {[ (2R) - 1 - (シクロプロピルカルボニル)ピロリジン - 2 - イル]メトキシ} - 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号103);

3 - [3 - {[ (3S) - 1 - (シクロプロピルカルボニル)ピロリジン - 3 - イル]オキシ} - 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号104);

3 - [3 - {[ (3S) - 1 - (シクロペンチルカルボニル)ピロリジン - 3 - イル]オキシ} - 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ[4.4]ノン - 2 - エン(化合物番号105);

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ( { ( 3 R ) - 1 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) カルボニル ] ピロリジン - 3 - イル } オキシ ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 0 6 ) ;

{ 3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 , 5 - ジイル } ジメタノール ( 化合物番号 1 0 7 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - オキサ - 7 - チア - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 0 8 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - オキサ - 7 - チア - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン 7 - オキシド ( 化合物番号 1 0 9 ) ;

7 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 5 - オキサ - 2 - チア - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクト - 6 - エン ( 化合物番号 1 1 0 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 1 , 8 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デク - 2 - エン ( 化合物番号 1 1 1 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フェノキシフェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 1 2 ) ;

7 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 5 - オキサ - 2 - チア - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクト - 6 - エン 2 - オキシド ( 化合物番号 1 1 3 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - オキサ - 7 - チア - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン 7 , 7 - ジオキシド ( 化合物番号 1 1 4 ) ;

7 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 5 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクト - 6 - エン ( 化合物番号 1 1 5 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - オキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 1 6 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - オキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デク - 2 - エン ( 化合物番号 1 1 7 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 1 , 9 , 1 2 - トリオキサ - 2 - アザジスピロ [ 4 . 2 . 4 . 2 ] テトラデク - 2 - エン ( 化合物番号 1 1 8 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - オキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デク - 2 - エン - 8 - オン ( 化合物番号 1 1 9 ) ;

7 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 5 - オキサ - 2 - チア - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクト - 6 - エン 2 , 2 - ジオキシド ( 化合物番号 1 2 0 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - オキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デク - 2 - エン - 8 - オンオキシム ( 化合物番号 1 2 1 ) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 1 - オキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デク - 2 - エン - 8 - オール ( 化合物番号 1 2 2 ) ;

7 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メトキシフェニル ] - 2 , 5 - ジオキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクト - 6 - エン ( 化合物番号 1 2 3 ) ;

4 - [ 2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] アニリンの塩酸塩 ( 化合物番号 1 2 4 ) ;

{ 4 - [ 2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - ( 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ) フェノキシ ] フェニル } カルバミン酸 t e r t - ブチル ( 化合物番号 1 2 5 ) ;

( 5 R または 5 S ) - 3 - [ 3 - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシフェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1 2 6 ) ;

2 - (ベンジルオキシ) - 4 - [ ( 5 R または 5 S ) - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ] フェノール ( 化合物番号 1 2 7 ) ;

( 5 R または 5 S ) - 3 - [ 3 - (ベンジルオキシ) - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 1 , 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン ( 化合物番号 1

28) ;

3 - [ 2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル) フェノキシ ] シクロペンタノール (化合物番号 129) ;

2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - [ (5 R または 5 S) - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル ] フェノール (化合物番号 130) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル ] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン (化合物番号 131) ;

3 - [ 3 - (4 - クロロフェノキシ) - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン (化合物番号 132) ;

3 - { 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ ] フェニル } - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン (化合物番号 133) ;

3 - { 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ ] フェニル } - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン (化合物番号 134) ;

N - { 4 - [ 2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル) フェノキシ ] フェニル } アセトアミド (化合物番号 135) ;

N - { 4 - [ 2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - (1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン - 3 - イル) フェノキシ ] フェニル } メタンスルホンアミド (化合物番号 136) ;

3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) フェニル ] - 1, 7 - ジオキサ - 2 - アザスピロ [ 4 . 4 ] ノン - 2 - エン (化合物番号 137) ;

これらの医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドから選択される化合物。

#### 【請求項 3】

治療上有効量の請求項 1 または 2 で定義された化合物を 1 以上の医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤とともに含む、医薬組成物。

#### 【請求項 4】

治療上有効量の請求項 1 または 2 に記載の化合物と、コルチコステロイド、2 - 作用薬、ムスカリン性レセプター拮抗物質、抗コリン作用薬、抗アレルギー剤、PAF 拮抗物質、EGFR キナーゼ阻害物質、p38 MAP キナーゼ阻害物質、追加の PDE - IV 阻害物質、キナーゼ阻害物質、ドーパミンレセプター拮抗物質、ヒスタミン、鎮咳薬、ロイコトリエン拮抗物質、5 - リボキシゲナーゼ阻害物質、ケモカイン阻害物質またはこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つの他の活性成分とを含む、医薬組成物。

#### 【請求項 5】

炎症性状態もしくは疾患または CNS 疾患を治療、予防、阻害または抑制する医薬組成物であって、前記疾患に治療上有効量を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 6】

CNS 疾患、AIDS、喘息、関節炎、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、乾癬、アレルギー性鼻炎、ショック、アトピー性皮膚炎、クローン病、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、好酸球性肉芽腫、アレルギー性結膜炎、骨関節炎、潰瘍性大腸炎および他の炎症性疾患を治療、予防、阻害または抑制する医薬組成物であって、前記疾患に治療上有効量を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

#### 【請求項 7】

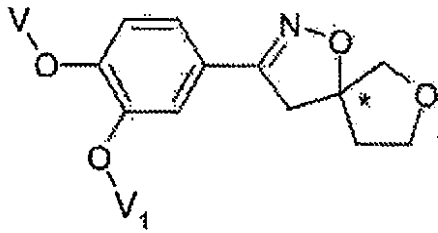
前記疾患または障害にホスホジエステラーゼ 4 または 7 型が関与する、請求項 5 または 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

式 I I の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a . 式 I a

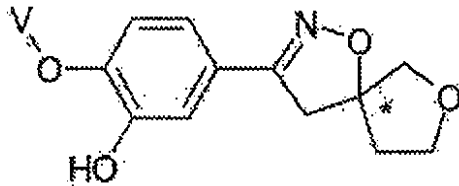
## 【化 1 5】



式 I a

の化合物を脱保護して、式 I I

## 【化 1 6】



式 I I

の化合物を得ることを含み、

式中、

\* はキラル中心（ラセミまたは R もしくは S 異性体）を意味し、

V はアルキルであり、

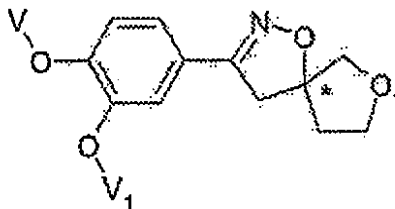
V 1 はシクロアルキルである、方法。

## 【請求項 9】

式 I V の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a . 式 I a

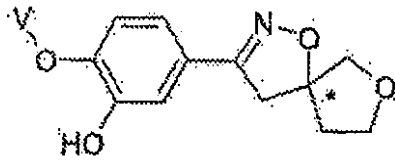
## 【化 1 7】



式 I a

の化合物を脱保護して、式 I I

## 【化 18】



式 I I

の化合物を得ることと、

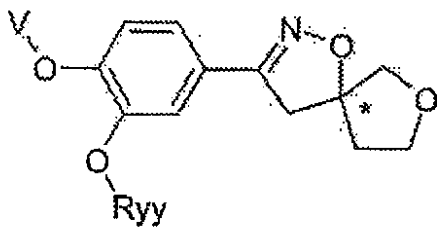
b. 式 I I の化合物を式 I I I

R y y - h a l

式 I I I

の化合物と反応させて、式 I V

## 【化 19】



式 I V

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

\* はキラル中心（ラセミまたは R もしくは S 異性体）を意味し、

V はアルキルであり、

V 1 はシクロアルキルであり、

h a l は B r、C l または I であり、

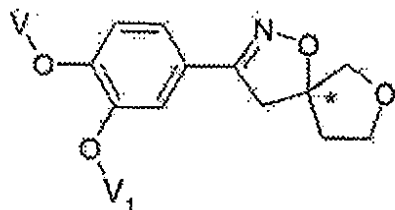
R y y はアルキル、アリール、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $-(CH_2)_gCOOR_3$ 、 $-(CH_2)_mCOR_3$  または  $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$  であり、ここで  $R_3$ 、 $g$ 、 $m$ 、 $R_x$ 、 $R_y$  および  $g_1$  は請求項 1 において定義したとおりである、方法。

## 【請求項 10】

式 V の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 I a

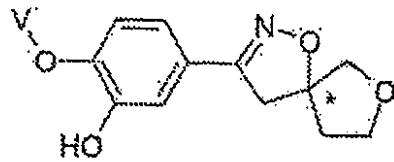
## 【化 20】



式 I a

の化合物を脱保護して、式 I I

## 【化 2 1】



## 式 I I

の化合物を得ることと、

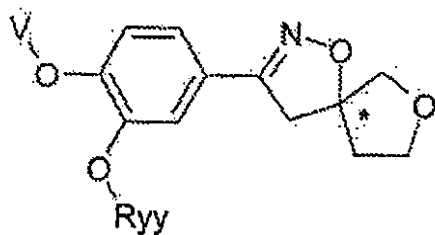
b. 式 I I の化合物を式 I I I

R y y - h a l

式 I I I

の化合物と反応させて、式 I V

## 【化 2 2】

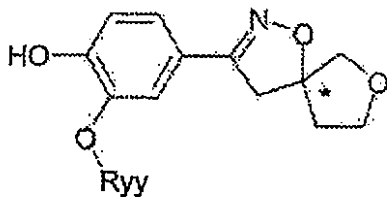


## 式 I V

の化合物を得ることと、

c. 式 I V の化合物を脱保護して、式 V

## 【化 2 3】



## 式 V

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

\* はキラル中心（ラセミまたは R または S 異性体である）を意味し、

V はアルキルであり、

V 1 はシクロアルキルであり、

h a l は B r、C l または I であり、

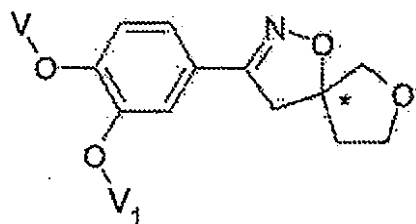
R y y はアルキル、アリール、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $-(CH_2)_{g1}COOR_3$ 、 $-(CH_2)_mCOR_3$  または  $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$  であり、ここで  $R_3$ 、 $g$ 、 $m$ 、 $R_x$ 、 $R_y$  および  $g1$  は請求項 1 において定義したとおりである、方法。

## 【請求項 1 1】

式 V I の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a . 式 I a

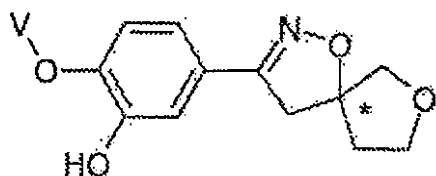
【化 2 4】



式 I a

の化合物を脱保護して、式 I I

【化 2 5】



式 I I

の化合物を得ることと、

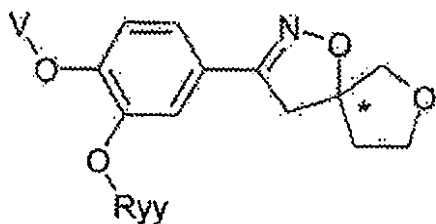
b . 式 I I の化合物を式 I I I

R y y - H a l

式 I I I

の化合物と反応させて、式 I V

【化 2 6】

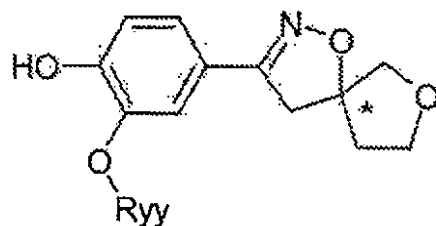


式 I V

の化合物を得ることと、

c . 式 I V の化合物を脱保護して、式 V

【化 2 7】



式 V

の化合物を得ることと、

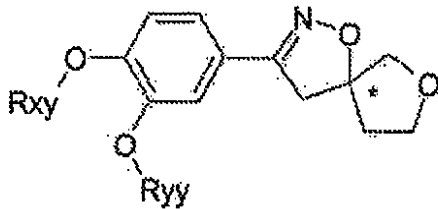
d. 式 V の化合物を式 I I I a

$R \times y - Hal$

式 I I I a

の化合物と反応させて、式 V I

【化 2 8】



式 V I

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

\* はキラル中心（ラセミまたは R もしくは S 異性体である）を意味し、

V はアルキルであり、

V 1 はシクロアルキルであり、

hal は Br、Cl または I であり、

Ryy はアルキル、アリール、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $-(CH_2)_gCOOR_3$ 、 $-(CH_2)_mCOR_3$  または  $-(CH_2)_gC(=O)NR_xR_y$  であり（ここで  $R_3$ 、 $g$ 、 $m$ 、 $R_x$ 、 $R_y$  および  $g_1$  は請求項 1 において定義したとおりである）、

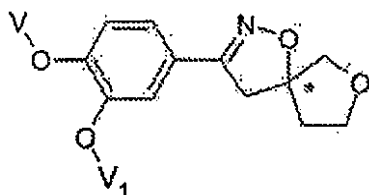
$R \times y$  はアルキル、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルである、方法。

【請求項 1 2】

式 V I I の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 I a

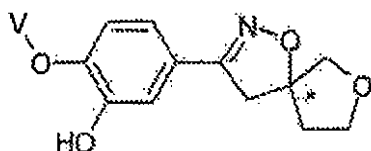
【化 2 9】



式 I a

の化合物を脱保護して、式 I I

【化 3 0】





式 I I

の化合物を得ることと、

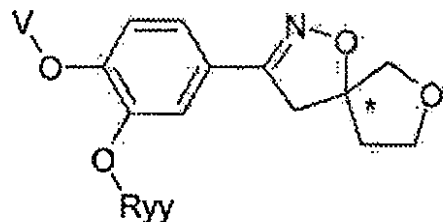
b . 式 I I の化合物を式 I I I

R y y - h a l

式 I I I

の化合物と反応させて、式 I V

【化 3 1】

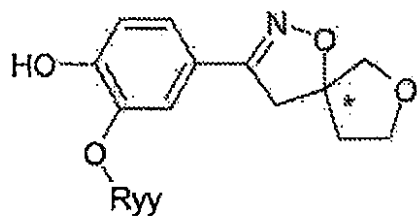


式 I V

の化合物を得ることと、

c . 式 I V の化合物を脱保護して、式 V

【化 3 2】



式 V

の化合物を得ることと、

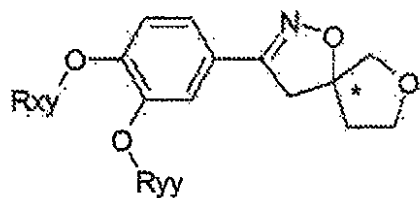
d . 式 V の化合物を式 I I I a

R x y - h a l

式 I I I a

の化合物と反応させて、式 V I

【化 3 3】

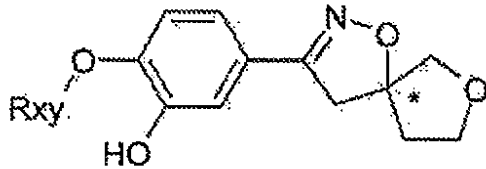


式 V I

の化合物を得ることと、

e . 式 V I の化合物を脱保護して、式 V I I

## 【化 3 4】



## 式 V I I

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

\* はキラル中心（ラセミまたは R もしくは S 異性体である）を意味し、

V はアルキルであり、

V 1 はシクロアルキルであり、

h a l は B r、C l または I であり、

R y y はアルキル、アリール、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $-(CH_2)_{g1}COOR_3$ 、 $-(CH_2)_mCOR_3$  または  $-(CH_2)_{g1}C(=O)NR_xR_y$  であり（ここで、 $R_3$ 、 $g$ 、 $m$ 、 $R_x$ 、 $R_y$  および  $g_1$  は請求項 1 において定義したとおりである）

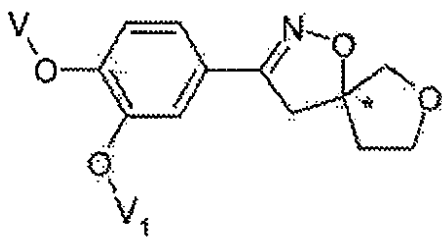
R x y はアルキル、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルである、方法。

## 【請求項 1 3】

式 I X の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a、式 I a

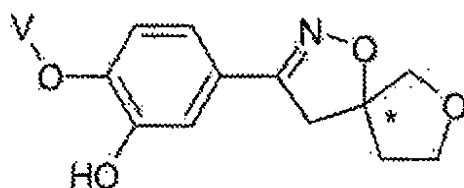
## 【化 3 5】



## 式 I a

の化合物を脱保護して、式 I I

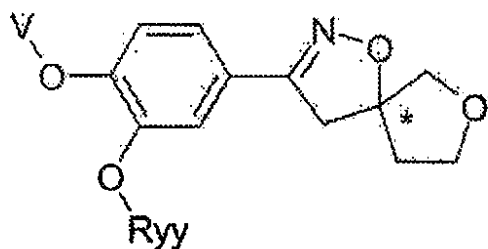
## 【化 3 6】



## 式 I I

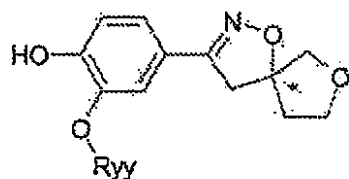
の化合物を得ることと、

b. 式 I I の化合物を式 I I I  
 $R_{yy} - hal$   
 式 I I I  
 の化合物と反応させて、式 I V  
 【化 3 7】



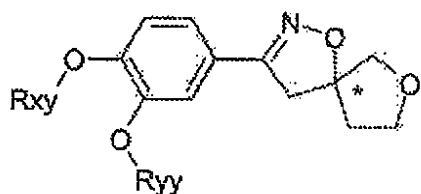
式 I V

の化合物を得ることと、  
 c. 式 I V の化合物を脱保護して、式 V  
 【化 3 8】



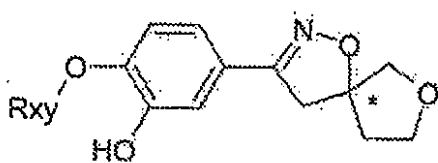
式 V

の化合物を得ることと、  
 d. 式 V の化合物を式 I I I a  
 $R_{xy} - hal$   
 式 I I I a  
 の化合物と反応させて、式 V I  
 【化 3 9】



式 V I

の化合物を得ることと、  
 e. 式 V I の化合物を脱保護して、式 V I I  
 【化 4 0】



式 V I I

の化合物を得ることと、

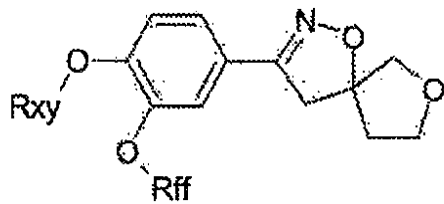
f. 式VIIの化合物を式VIII

$Rff - CO - hal$

式VIII

の化合物と反応させて、式IX

【化41】



の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

\*はキラル中心（ラセミまたはRもしくはS異性体）を意味し、

Vはアルキルであり、

V1はシクロアルキルであり、

halはBr、ClまたはIであり、

Ryyはアルキル、アリール、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $-(CH_2)_{g1}COOR_3$ 、 $-(CH_2)_mCOR_3$ または $-(CH_2)_{g1}C(=O)NR_xR_y$ であり（ここで、 $R_3$ 、 $g$ 、 $m$ 、 $R_x$ 、 $R_y$ および $g1$ は請求項1において定義したとおりである）

Rxyはアルキル、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルであり、

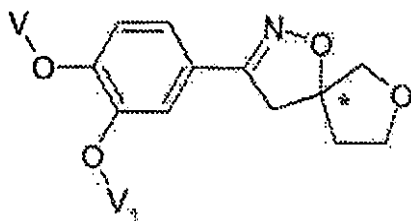
Rffはアルキル、シクロアルキル、アルカリール、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルである、方法。

【請求項14】

式XIの化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体またはN-オキシドの調製方法であって、

a. 式Ia

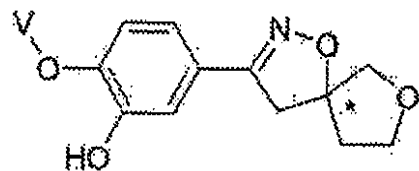
【化42】



式Ia

の化合物を脱保護して、式II

【化 4 3】



式 I I

の化合物を得ることと、

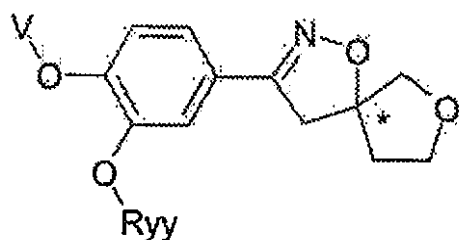
b. 式 I I の化合物を式 I I I

R y y - h a l

式 I I I

の化合物と反応させて、式 I V

【化 4 4】

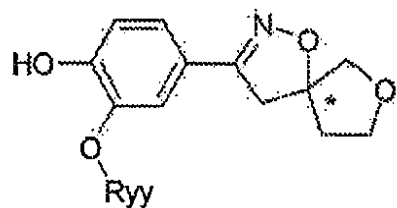


式 I V

の化合物を得ることと、

c. 式 I V の化合物を脱保護して、式 V

【化 4 5】



式 V

の化合物を得ることと、

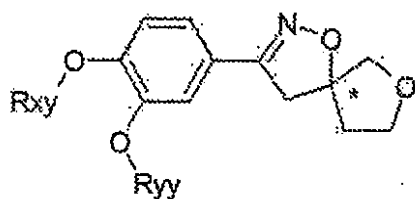
d. 式 V の化合物を式 I I I a

R x y - h a l

式 I I I a

の化合物と反応させて、式 V I

【化 4 6】

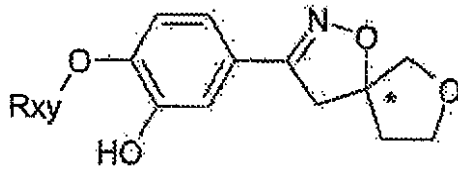


式 V I

の化合物を得ることと、

e. 式 V I の化合物を脱保護して、式 V I I

【化 4 7】



式 V I I

の化合物を得ることと、

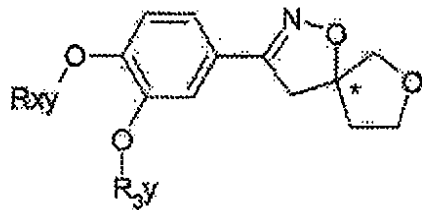
f. 式 V I I の化合物を式 X

R y y - h a l

式 X

の化合物と反応させて、式 X I

【化 4 8】



式 X I

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

V はアルキルであり、

V 1 はシクロアルキルであり、

h a l は B r、C l または I であり、

R y y はアルキル、アリール、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $-(CH_2)_g C(=O)OR_3$ 、 $-(CH_2)_m C(=O)OR_3$  または  $-(CH_2)_g C(=O)NR_x R_y$  であり、

R x y はアルキル、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルであり、

R f f はアルキル、シクロアルキル、アルカリール、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

R 3 y は  $-(CH_2)_g C(=O)OR_3$ 、 $-(CH_2)_m C(=O)OR_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは  $-(CH_2)_g C(=O)NR_x R_y$  であり、

R 3、g、m、R x、R y および g 1 は請求項 1 において定義したとおりである、方法

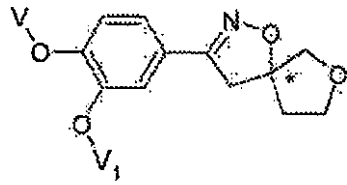
。

【請求項 1 5】

式 X I I I の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 I a

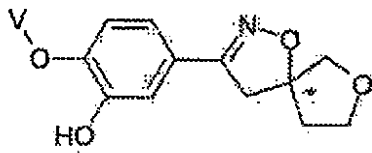
## 【化 4 9】



式 I a

の化合物を脱保護して、式 I I

## 【化 5 0】



式 I I

の化合物を得ることと、

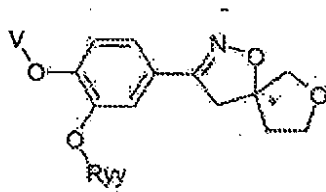
b . 式 I I の化合物を式 I I I

R y y - h a l

式 I I I

の化合物と反応させて、式 I V

## 【化 5 1】

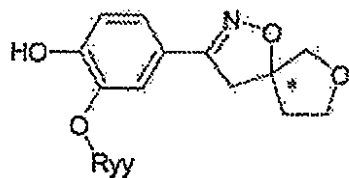


式 I V

の化合物を得ることと、

c . 式 I V の化合物を脱保護して、式 V

## 【化 5 2】



式 V

の化合物を得ることと、

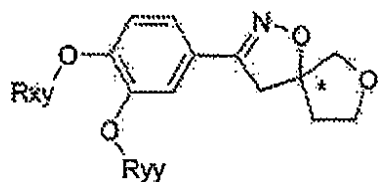
d . 式 V の化合物を式 I I I a

R x y - h a l

式 I I I a :

の化合物と反応させて、式 V I

## 【化 5 3】

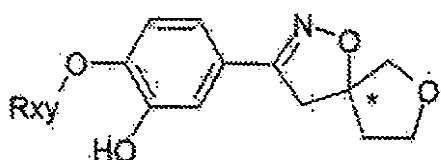


式 V I

の化合物を得ることと、

e . 式 V I の化合物を脱保護して、式 V I I

## 【化 5 4】



式 V I I

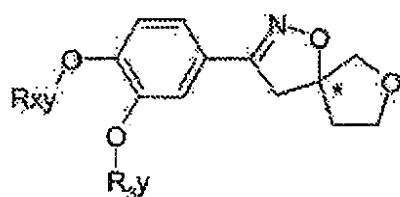
の化合物を得ることと、

f . 式 V I I の化合物を式 X  
R<sub>3</sub>y - h a l

式 X

の化合物と反応させて、式 X I

## 【化 5 5】



式 X I

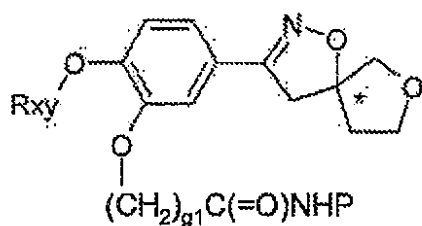
の化合物を得ることと、

g . 式 X I の化合物を式 X I I  
N H 2 - P

式 X I I

の化合物と反応させて、式 X I I I

## 【化 5 6】



式 X I I I

の化合物を得ることと、



を含み、

式中、

\* はキラル中心（ラセミまたは R もしくは S 異性体）を意味し、

V はアルキルであり、

V 1 はシクロアルキルであり、

h a l は B r、C l または I であり、

R y y はアルキル、アリール、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、 $-(CH_2)_g C O O R_3$ 、 $-(CH_2)_m C O R_3$  または  $-(CH_2)_g C(=O) N R_x R_y$  であり、

R x y はアルキル、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルであり、

R f f はアルキル、シクロアルキル、アルカリール、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

R 3 y は  $-(CH_2)_g C(=O) O R_3$ 、 $-(CH_2)_m C O R_3$ 、アルキル、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキルまたは  $(CH_2)_g C(=O) N R_x R_y$  であり、

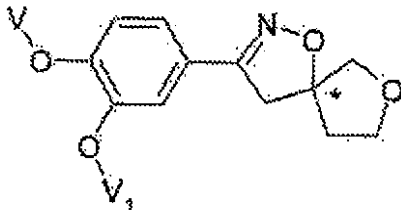
P はアルキル、アラルキル、シクロアルキル、 $-C(=O) O$  アラルキル、 $-C(=O) O C(CH_3)_3$ 、 $-C(=O) O C(CH_3)_2 C H B r_2$  または  $-C(=O) O C(CH_3)_2 C C l_3$  であり、R 3、g、m、R x、R y および g 1 は請求項 1 において定義したとおりである、方法。

【請求項 16】

式 I I a の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

式 I a

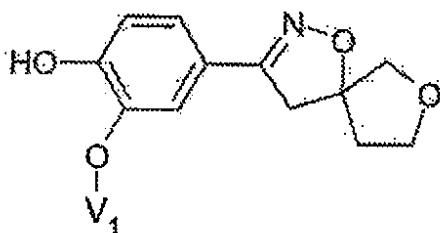
【化 57】



式 I a

の化合物を脱保護して、式 I I a

【化 58】



式 I I a

の化合物を得ることを含み、

式中、

V はアルキルであり、

V 1 はシクロアルキルであり、

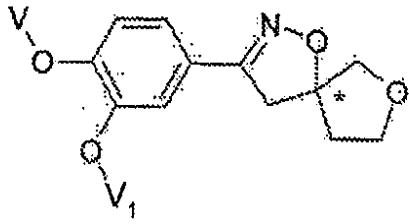
\* はキラル中心（ラセミまたは R もしくは S 異性体）を意味する、方法。

## 【請求項 17】

式 I V a の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a . 式 I a

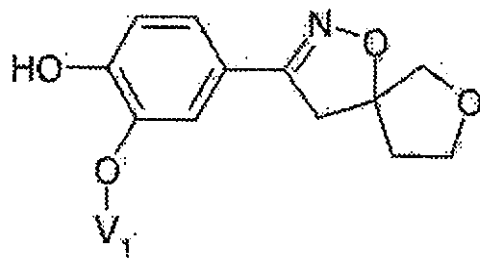
## 【化 59】



式 I a

の化合物を脱保護して、式 I I a

## 【化 60】



式 I I a

の化合物を得ることと、

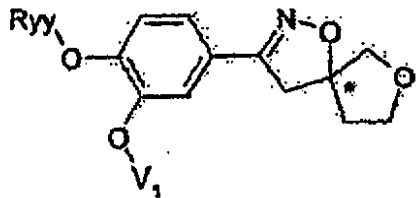
b . 式 I I a の化合物を式 I I I

R y y - h a l

式 I I I

の化合物と反応させて、式 I V a

## 【化 61】



式 I V a

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

V はアルキルであり、

V 1 はシクロアルキルであり、

h a l は B r、C I または I であり、

R y y はアルキル、アリール、シクロアルキル、アルカリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキル、 $-(CH_2)_sC(=O)NR_xR_y$ 、 $-(CH_2)_mCOR_3$  または  $-(CH_2)_gC(=O)OR_3$

であり（ここで R 3、g、m、R x、R x および g 1 は請求項 1 において定義したとおりである）、

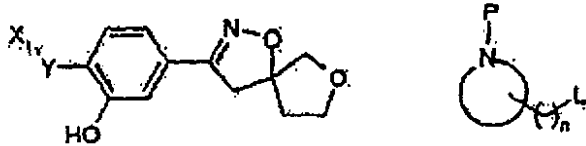
\* はキラル中心（ラセミまたは R もしくは S 異性体）を意味する、方法。

【請求項 1 8】

式 X V I I の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって：

a . 式 X I V の化合物を式 X V の化合物

【化 6 2】

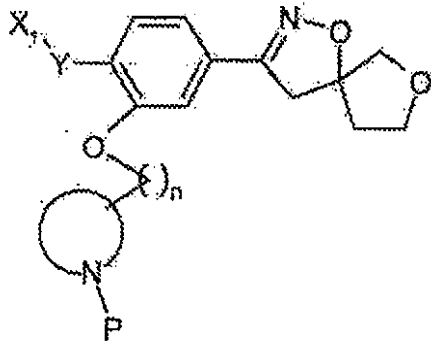


式 X I V

式 X V

と反応させて、式 X V I

【化 6 3】

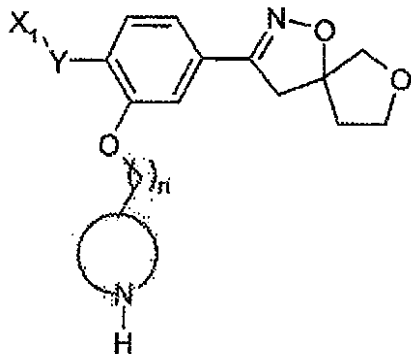


式 X V I

の化合物を得ることと、

b . 式 X V I の化合物を脱保護して、式 X V I I

【化 6 4】



式 X V I I

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

Y および X 1 は請求項 1 において定義したとおりであり、

P はアルキル、アラルキル、シクロアルキル、 $-C(=O)O$  アラルキル、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$  または  $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$  であり、

L は hal (Br、Cl または I)、 $-OMe$ シル、 $-OTs$ シルまたは  $-OTf$ シルから選択される脱離基であり、

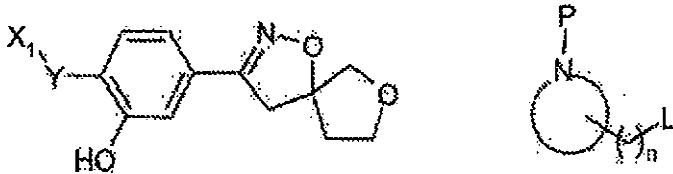
n は 0 ~ 2 の整数である、方法。

【請求項 19】

式 XI X の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a . 式 XIV の化合物を式 XV の化合物

【化 65】

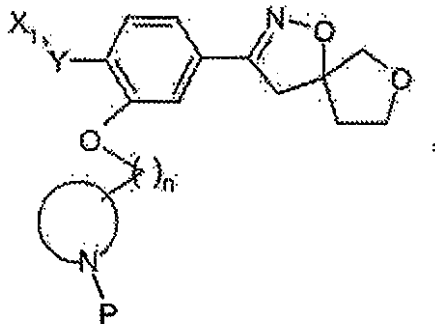


式 XI V

式 X V

と反応させて、式 X V I

【化 66】

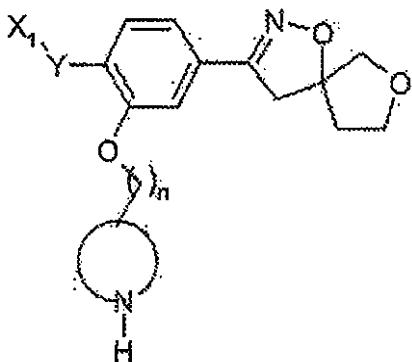


式 X V I

の化合物を得ることと、

b . 式 X V I の化合物を脱保護して、式 X V I I

【化 67】



式 X V I I

の化合物を得ることと、

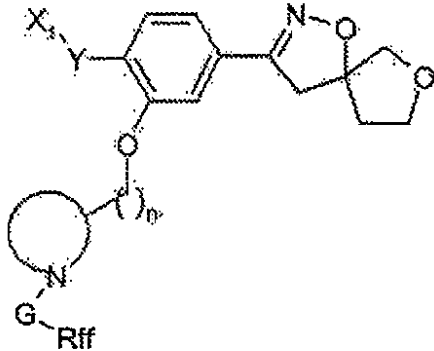
c. 式 X V I I の化合物を式 X V I I I

R f f - G - h a l

式 X V I I I

の化合物と反応させて、式 X I X

【化 6 8】



式 X I X

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

Y および X 1 は請求項 1 において定義したとおりであり、

P はアルキル、アラルキル、シクロアルキル、 $-C(=O)O$ アラルキル、 $-C(-O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$  または  $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$  であり、

R f f はアルキル、シクロアルキル、アルカリール、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり、

h a l は Br、Cl または I であり、

L は h a l (Br、Cl または I)、 $-O$ メシル、 $-O$ トシルまたは  $-O$ トリフリルから選択される脱離基であり、

n は 0 ~ 2 の整数であり、

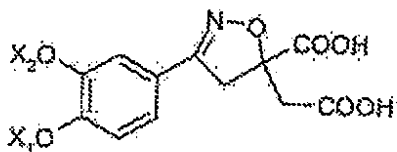
G は  $-CO$  または  $-SO_2$  である、方法。

【請求項 2 0】

式 X X I V の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 X X

【化 6 9】



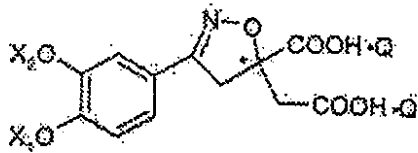
式 X X

の化合物を式 X X a

Q 式 X X a

の化合物と反応させて、式 X X I

【化 7 0】

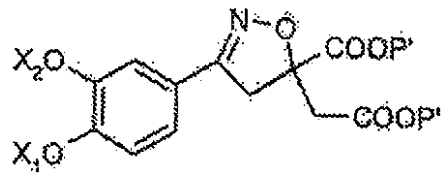


式 X X I

の化合物を得ることと、

b. 式 X X I の化合物を式 P' - OH の化合物と反応させて、式 X X I I

【化 7 1】

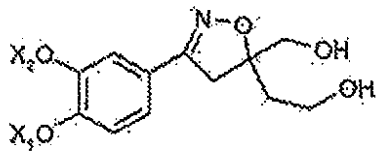


式 X X I I

の化合物を得ることと、

c. 式 X X I I の化合物を還元して、式 X X I I I

【化 7 2】

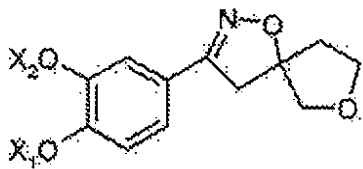


式 X X I I I

の化合物を得ることと、

d. 式 X X I I I の化合物を環化して、式 X X I V

【化 7 3】



の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

X 1 および X 2 は請求項 1 において定義したとおりであり、

Q は、L - エフェドリン、D - エフェドリン、( + ) - B r u s s i a n、( - ) - B r u s s i a n、( 1 S , 2 R ) ( - ) - シス - 1 - アミノ - 2 - インダノール、( 1 R , 2 S ) ( + ) - シス - 1 - アミノ - 2 - インダノール、( 1 R , 2 R ) - ( - ) - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサンもしくは ( 1 S , 2 S ) - ( + ) - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサン、 - メチルベンジルアミンまたは - メチルベンジルアミンから選択されるキ

ラル分割剤であり、

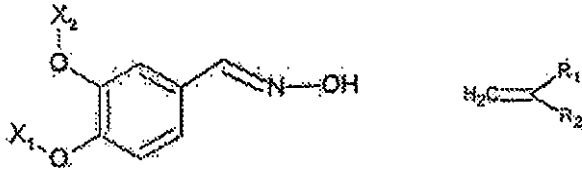
\* はキラル中心（ラセミまたは R または S 異性体）を意味し、

P' はアルキルまたはアラルキルである、方法。

【請求項 2 1】

式 X X V b の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、式 X X V の化合物を式 X X V a の化合物

【化 7 4】

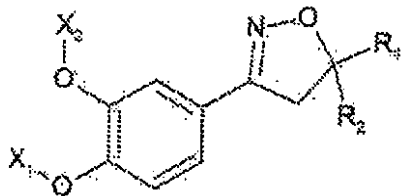


式 X X V

式 X X V a

と反応させて、式 X X V b

【化 7 5】



式 X X V b

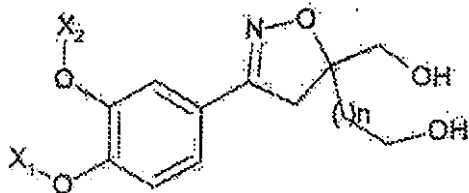
（式中、X 1、X 2、R 1 および R 2 は請求項 1 において定義したとおりである）  
の化合物を得ることを含む方法。

【請求項 2 2】

式 X X V I I I の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a . 式 X X V I

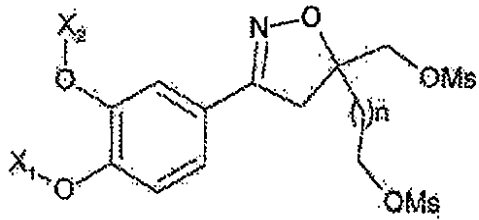
【化 7 6】



式 X X V I

の化合物をメシル化して、式 X X V I I

## 【化 7 7】

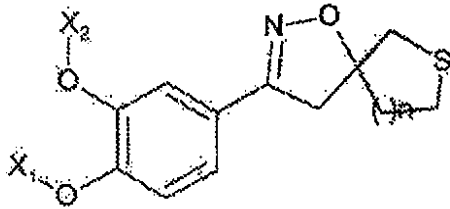


式 XXVII

の化合物を得ることと、

b. 式 XXVII の化合物を環化して、式 XXVIII

## 【化 7 8】



式 XXVIII

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

X1 および X2 は請求項 1 において定義したとおりであり、

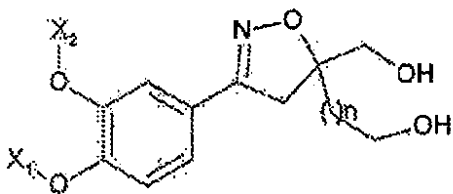
n は 0 ~ 2 の整数である、方法。

## 【請求項 23】

式 XXI の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 XXV

## 【化 7 9】

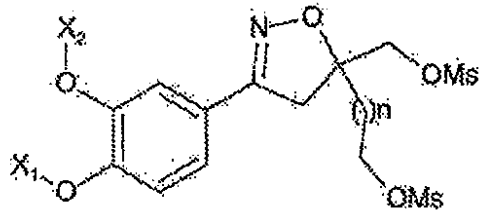


式 XXV

の化合物をメシル化して、式 XXVI



【化 8 0】

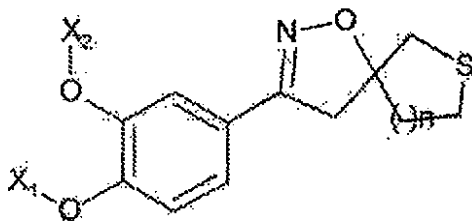


式 XXVII

の化合物を得ることと、

b. 式 XXVII の化合物を環化して、式 XXVIII

【化 8 1】

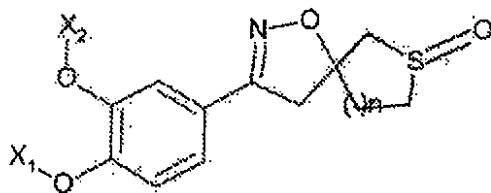


式 XXVIII

の化合物を得ることと、

c. 式 XXVIII の化合物を酸化して、式 XXIX

【化 8 2】



式 XXIX

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

X1 および X2 は請求項 1 において定義したとおりであり、

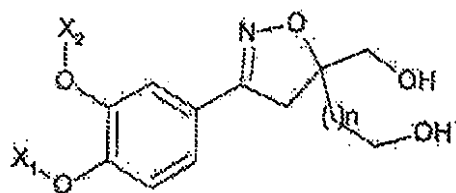
n は 0 ~ 2 の整数である、方法。

【請求項 24】

式 XXX の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 XXV

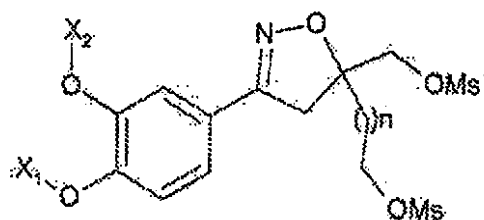
## 【化 8 3】



式 X X V I

の化合物をメシル化して、式 X X V I I

## 【化 8 4】

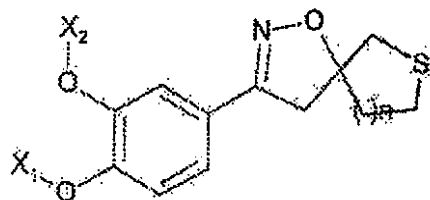


式 X X V I I

の化合物を得ることと、

b. 式 X X V I I の化合物を環化して、式 X X V I I I

## 【化 8 5】

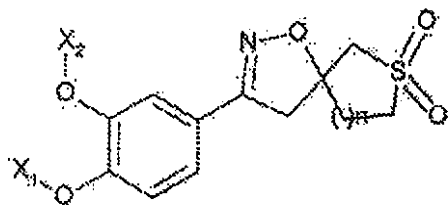


式 X X V I I I

の化合物を得ることと、

c. 式 X X V I I I の化合物を酸化して、式 X X X

## 【化 8 6】



式 X X X

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

X 1 および X 2 の化合物は請求項 1 において定義したとおりであり、

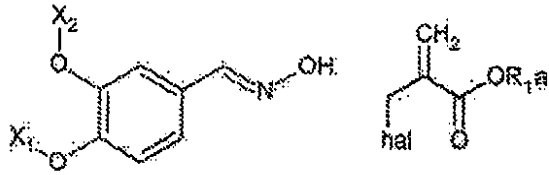
n は 0 ~ 2 の整数である、方法。

## 【請求項 25】

式 XXXIV の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a . 式 XXV の化合物を式 XXXI の化合物

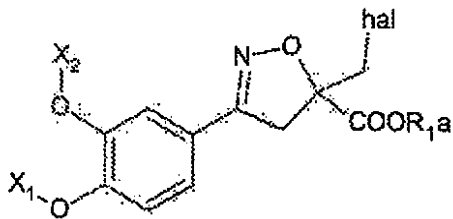
## 【化 87】



式 XXV    式 XXXI

と反応させて、式 XXXII

## 【化 88】

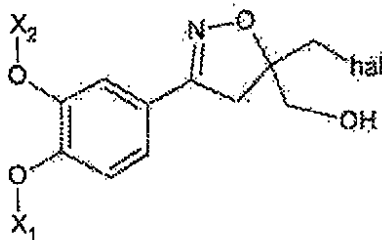


式 XXXII

の化合物を得ることと、

b . 式 XXXII の化合物の還元を行って、式 XXXIII

## 【化 89】

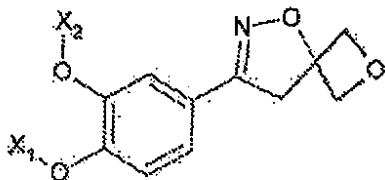


式 XXXIII

の化合物を得ることと、

c . 式 XXXIII の化合物を環化して、式 XXXIV

## 【化 90】



式 XXXIV

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

X 1 および X 2 は請求項 1 において定義したとおりであり、

h a l は B r、C l または I であり、

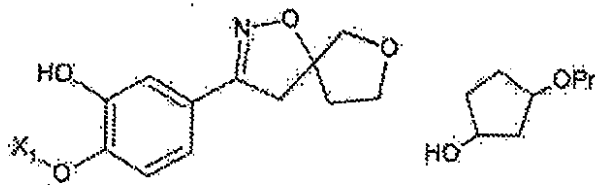
R 1 a はアルキルである、方法。

【請求項 2 6】

式 X X X V I I の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a . 式 X X X V の化合物を式 X X X V a の化合物

【化 9 1】

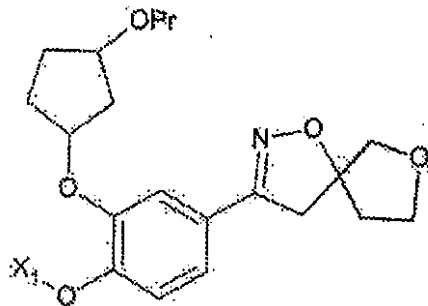


式 X X X V

式 X X X V a

と反応させて、式 X X X V I

【化 9 2】

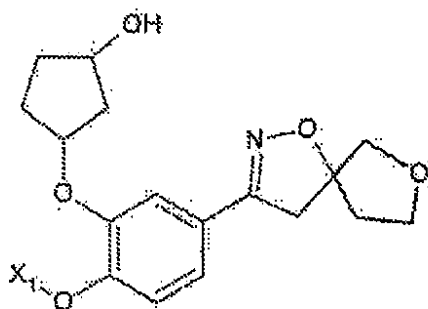


式 X X X V I

の化合物を得ることと、

b . 式 X X X V I の化合物を脱保護して、式 X X X V I I

【化 9 3】



式 X X X V I I

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

X 1 は請求項 1 において定義したとおりであり、

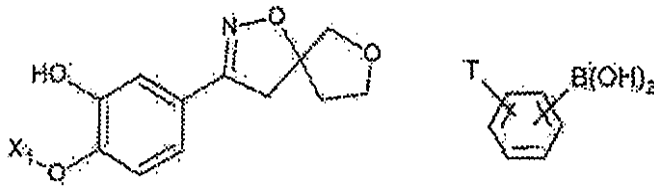
P r は保護基である、方法。

【請求項 2 7】

式 X X X I X の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

式 X X X V の化合物を式 X X X V I I I の化合物

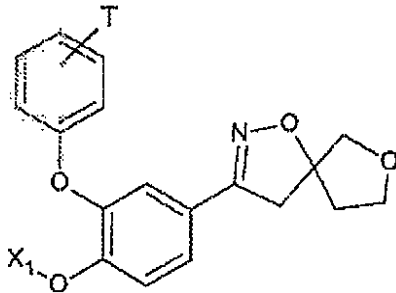
【化 9 4】



式 X X X V 式 X X X V I I I

と反応させて、式 X X X I X

【化 9 5】



式 X X X I X

( 式中、X 1 は請求項 1 において定義したとおりであり、

T はハロゲン、アルコキシ、アルキルまたは - N H C O O アルキルである )

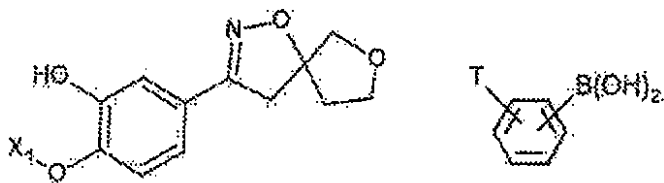
の化合物を得ることを含む方法。

【請求項 2 8】

式 X L の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a . 式 X X X V の化合物を式 X X X V I I I の化合物と反応させて、

【化 9 6】

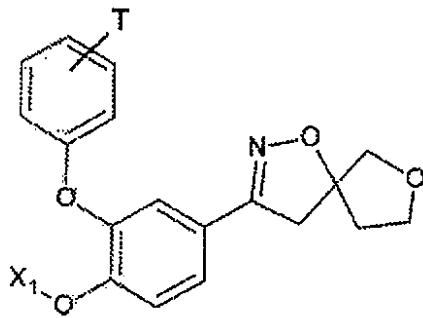


式 X X X V

式 X X X V I I I

式 XXXIX

【化 97】

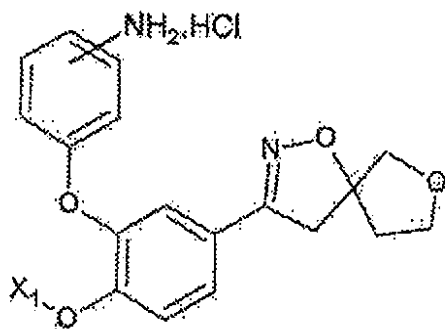


式 XXXIX

の化合物を得ることと、

b. 式 XXXIX (T が -NHCOOアルキルである場合) の化合物を脱保護して、式 XL

【化 98】



式 XL

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

X1 は請求項 1 において定義したとおりであり、

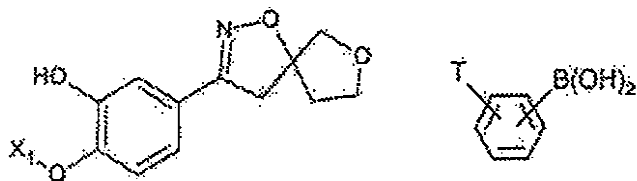
T はハロゲン、アルコキシ、アルキルまたは -NHCOOアルキルである、方法。

【請求項 29】

式 XLI の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 XXXV の化合物を式 XXXVII の化合物と反応させて、

【化 99】

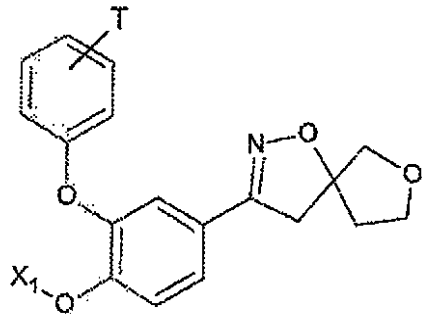


式 XXXV

式 XXXVII

式 XXXIX

## 【化 1 0 0】

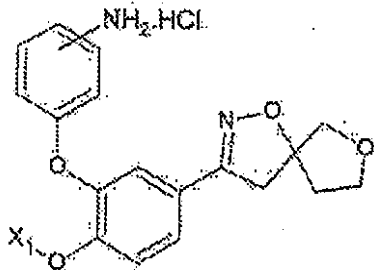


式 XXXIX

の化合物を得ることと、

b. 式 XXXIX の化合物 (T が -NHCOO アルキルである場合) を脱保護して、式 XL

## 【化 1 0 1】

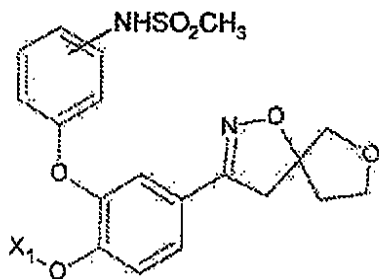


式 XL

の化合物を得ることと、

c. 式 XL の化合物をメシル化して、式 XLI

## 【化 1 0 2】



式 XLI

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

X1 は請求項 1 において定義したとおりであり、

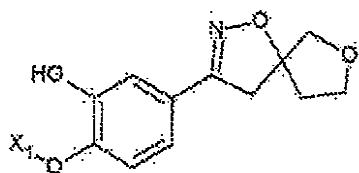
T はハロゲン、アルコキシ、アルキルまたは -NHCOO アルキルである、方法。

## 【請求項 30】

式 XLII の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 XXXV の化合物を式 XXXVII

## 【化 1 0 3】



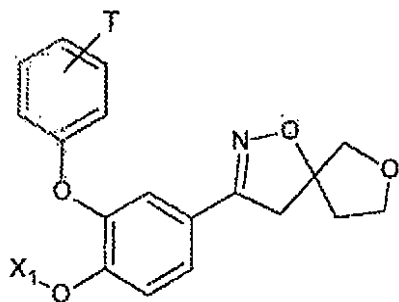
式 X X X V



式 X X X V I I I

の化合物と反応させて、式 X X X I X

## 【化 1 0 4】

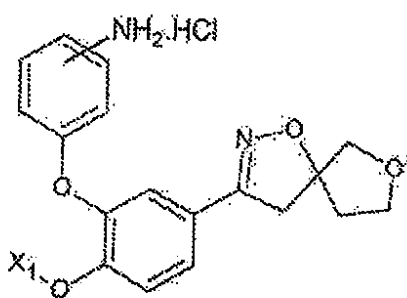


式 X X X I X

の化合物を得ることと、

b. 式 X X X I X ( T が - N H C O O アルキルである場合 ) の化合物を脱保護して、式 X L

## 【化 1 0 5】

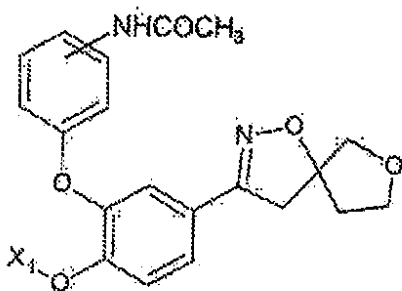


式 X L

の化合物を得ることと、

c. 式 X L の化合物をアシル化して、式 X L I I

## 【化 1 0 6】



式 X L I I



の化合物を得ることと、

を含み、

式中、

X 1 は請求項 1 において定義したとおりであり、

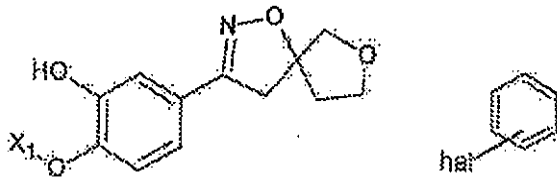
T はハロゲン、アルコキシ、アルキルまたは - N H C O O アルキルである、方法。

【請求項 3 1】

式 X L I V の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

式 X X X V の化合物を式 X L I I I の化合物と反応させて、

【化 1 0 7】

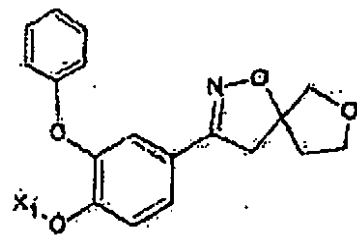


式 X X X V

式 X L I I I

式 X L I V

【化 1 0 8】



式 X L I V

( 式中、 h a l は B r 、 C l または I であり、

X 1 は請求項 1 において定義したとおりである )

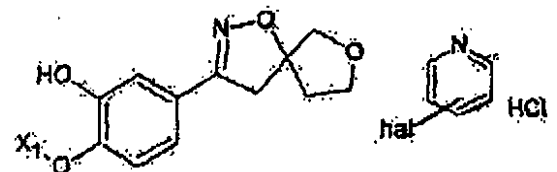
の化合物を得ることを含む方法。

【請求項 3 2】

式 X L V I の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

式 X X X V の化合物を式 X L V の化合物と反応させて、

【化 1 0 9】

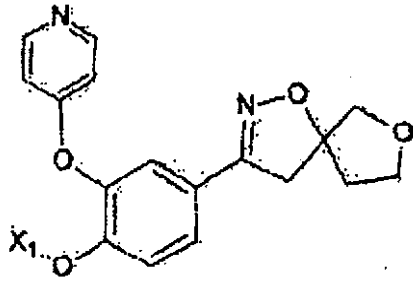


式 X X X V

式 X L V

式 X L V I

## 【化 1 1 0】



式 XLVI

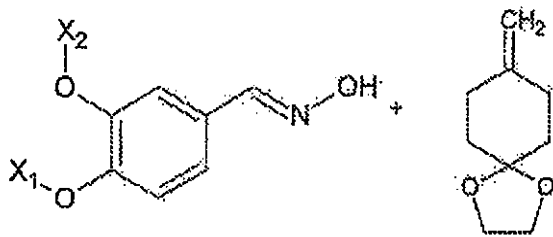
(式中、hal は Br、Cl または I であり、  
X1 は請求項 1 において定義したとおりである)  
の化合物を得ることを含む方法。

## 【請求項 33】

式 XLVII の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

式 XXV の化合物を式 XLVII の化合物と反応させて、

## 【化 1 1 1】

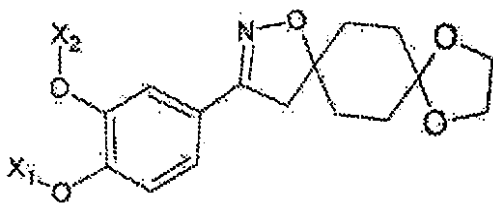


式 XXV

式 XLVII

## 式 XLVIII

## 【化 1 1 2】



式 XLVIII

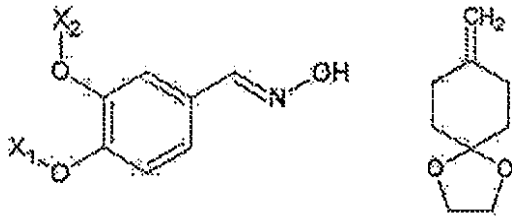
(式中、X1 および X2 は請求項 1 において定義したとおりである)  
の化合物を得ることを含む方法。

## 【請求項 34】

式 LXI の化合物、および医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 XXV の化合物を式 XLVII の化合物と反応させて、

## 【化 1 1 3】



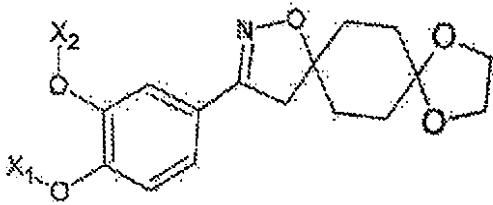
式 XXV



式 XLVII

## 式 XLVIIII

## 【化 1 1 4】

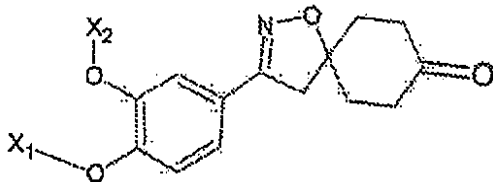


式 XLVIIII

の化合物を得ることと、

b. 式 XLVIIII の化合物を脱保護して、式 XLIX

## 【化 1 1 5】



式 XLIX

の化合物を得ることと、

を含み、

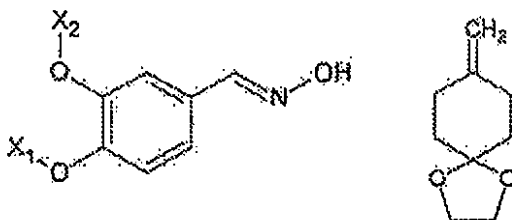
式中、X1 および X2 は請求項 1 において定義したとおりである、方法。

## 【請求項 35】

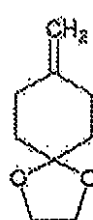
式 L の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 XXV の化合物を式 XLVII の化合物と反応させて、

## 【化 1 1 6】



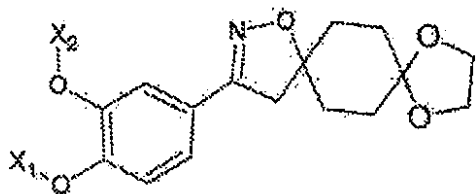
式 XXV



式 XLVII

式 XLVII

【化 117】

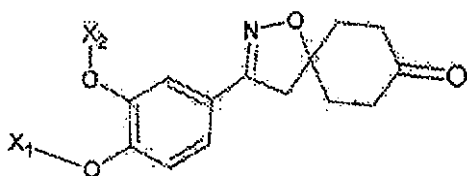


式 XLVII

の化合物を得ることと、

b. 式 XLVII の化合物を脱保護して、式 LX

【化 118】

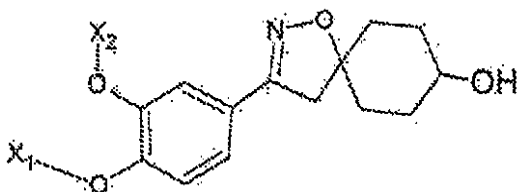


式 LX

の化合物を得ることと、

c. 式 LX の化合物の還元を行って、式 L

【化 119】



式 L

の化合物を得ることと、

を含み、

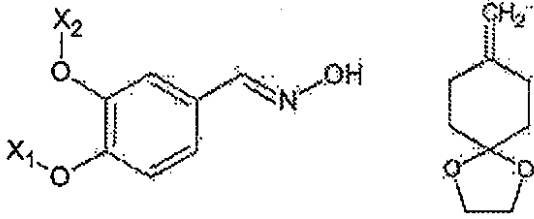
式中、X1 および X2 は請求項 1 において定義したとおりである、方法。

【請求項 36】

式 LI の化合物、およびその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、多形体または N - オキシドの調製方法であって、

a. 式 XXV の化合物を式 XLVII の化合物と反応させて、

## 【化 1 2 0】

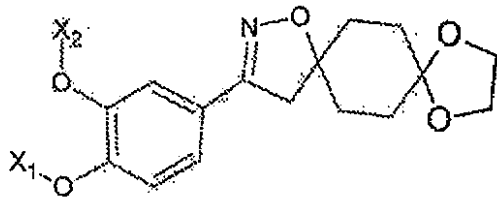


式 X X V

式 X L V I I

## 式 X L V I I I

## 【化 1 2 1】

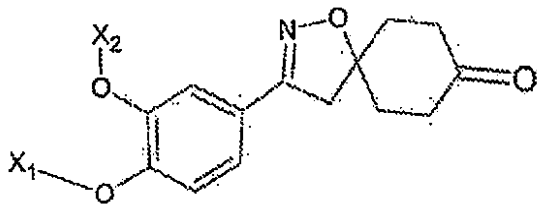


式 X L V I I I

の化合物を得ることと、

b、式 X L V I I I の化合物を脱保護して、式 X L I X

## 【化 1 2 2】

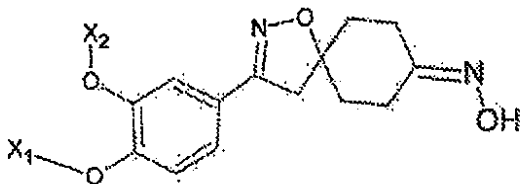


式 X L I X

の化合物を得ることと、

c、式 X L I X の化合物をヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、式 L I

## 【化 1 2 3】



式 L I

の化合物を得ることと、

を含み、

式中、X 1 および X 2 は請求項 1 において定義されたのと同じである、方法。