

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4245348号
(P4245348)

(45) 発行日 平成21年3月25日 (2009. 3. 25)

(24) 登録日 平成21年1月16日 (2009. 1. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/10 (2006. 01)

C O 7 D 471/10 1 O 1

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

C O 7 D 471/10 1 O 3

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 K 31/438

A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

A 6 1 P 9/00

請求項の数 23 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-501895 (P2002-501895)
 (86) (22) 出願日 平成13年6月1日 (2001. 6. 1)
 (65) 公表番号 特表2003-535863 (P2003-535863A)
 (43) 公表日 平成15年12月2日 (2003. 12. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/006305
 (87) 国際公開番号 W02001/094346
 (87) 国際公開日 平成13年12月13日 (2001. 12. 13)
 審査請求日 平成14年12月6日 (2002. 12. 6)
 (31) 優先権主張番号 00112285. 2
 (32) 優先日 平成12年6月8日 (2000. 6. 8)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ガレイ, グウィード
 ドイツ国、79618 ラインフェルデン
 、カッツェンブッケルヴェーク 14

最終頁に続く

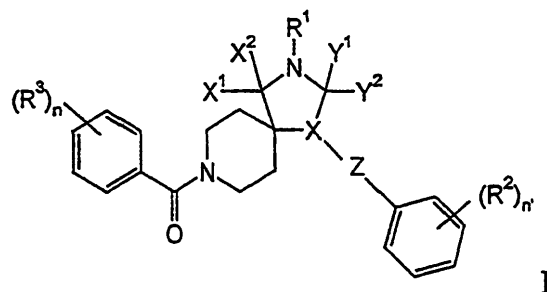
(54) 【発明の名称】 ニューロキニン受容体アンタゴニストとしての1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I :

【化1】



I

(式中、 R^1 は、水素、 C_1-C_7 アルキル、 C_2-C_7 アルケニル、フェニル、または以下の基：

非置換であるか、または C_1-C_7 アルキルで置換されている $-(CH_2)_m$ -非芳香族ヘテロ環、

非置換であるか、または C_1-C_7 アルキル、 C_1-C_7 アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、ベンジルおよびシアノよりなる群から選ばれる1もしくは2個の置換基で置換されている $-(CH_2)_m$ -ヘテロアリアル、

- (CH₂)_m—C(O)—NRR'、
- (CH₂)_m—C(O)—C₁—C₇アルキル、
- (CH₂)_m—C(O)—O—C₁—C₇アルキル、
- (CH₂)_m—O—C₁—C₇アルキル、
- (CH₂)_m—CH[C(O)—O—C₁—C₇アルキル]₂、
- (CH₂)_m—CH(OH)—CH₂—O—フェニル、
- (CH₂)_m—CH(CF₃)OH、
- (CH₂)_m—OH、
- (CH₂)_m—CN、
- (CH₂)_m—NRR'、
- (CH₂)_m—C₃—C₆シクロアルキル、もしくは
- (CH₂)_m—CHFであり；

10

R²は、水素、C₁—C₇アルキル、ハロゲンまたはC₁—C₇アルコキシであり；

R³は、C₁—C₇アルキル、C₁—C₇アルコキシ、ハロゲンまたはCF₃であり；

R、R'は、同一または異なっていて、かつ水素またはC₁—C₇アルキルであり；

Xは、N、C=またはCHであり、但し、XがC=である場合、Y¹またはY²のいずれか一方のみが存在し；

X¹/X²は、互いに独立して水素、ヒドロキシもしくはC₁—C₇アルコキシであるか、または一緒にオキシ基を形成してもよく；

Y¹/Y²は、互いに独立して水素、C₁—C₇アルキルもしくは—(CH₂)_m—フェニルであるか、または一緒にオキシ基を形成してもよく；

20

Zは、結合、CH₂またはC(O)であり；

mは、0、1、2、3または4であり；

nは、2または3であり；

n'は0、1または2であり、

非芳香族ヘテロ環は、ピロリジニル、5-オキソ-ピロリジニル、2-オキサ-オキサゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリジニルまたはピラゾリジニルを表し、

ヘテロアリールは、ピリジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピリミジニル、キノキサリニル、ピラジニル、イソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラアゾリル、チアゾリル、チエニル、フリル、ピラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピペラジニルまたはピペリジルを表す)

30

で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な酸付加塩。

【請求項2】

R³がトリフルオロメチルであり、nが2である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

XがNであり、X¹/X²が一緒にオキシ基を形成し、そしてY¹/Y²が両方とも水素である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

40

8—(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)—3—(4, 6-ジメトキシ-[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)—1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8—(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)—1—(2-クロロフェニル)—3—(4, 6-ジメトキシ-[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)—1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8—(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)—3-ピリジン-3-イルメチル-1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8—(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)—3—(2-イソプロピルアミノ-エチル)—1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オ

50

ン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-ピリジン-4-イル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-ピリジン-4-イル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、
または

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンである、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

XがNであり、 X^1/X^2 が一緒にオキシ基を形成し、そして Y^1/Y^2 の一方が水素であり、他方が水素とは異なる、請求項1または2記載の化合物。

【請求項6】

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-2-ベンジル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-フェニル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-3-ピリジン-3-イルメチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2, 3-ジメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2, 3-ジメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-3-(2-ペラジン-1-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-3-(2-ペリジン-1-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔

10

20

30

40

50

4. 5] デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン、または

(rac)-8-(3, 5-ジクロロベンゾイル)-2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オンである、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

XがNであり、 X^1/X^2 および Y^1/Y^2 がオキソ基である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項8】

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-ピリジン-3-イルメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン、

3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-フラン-2-イルメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-フラン-2-イルメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン、または

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-チオフエン-2-イルメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオンである、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

XがC=である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項10】

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4-オトリル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-3-エン-1-オン、または

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4-オトリル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-3-エン-1-オンである、請求項9記載の化合物。

【請求項11】

XがCHである、請求項1または2記載の化合物。

【請求項12】

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オンである、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか一項記載の1つ以上の化合物および薬学的に許容できる賦形剤を含有する薬剤。

【請求項14】

請求項1記載の式Iで示される化合物の製造方法であって、

10

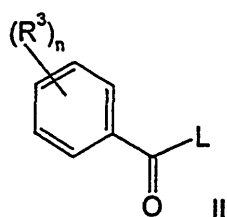
20

30

40

50

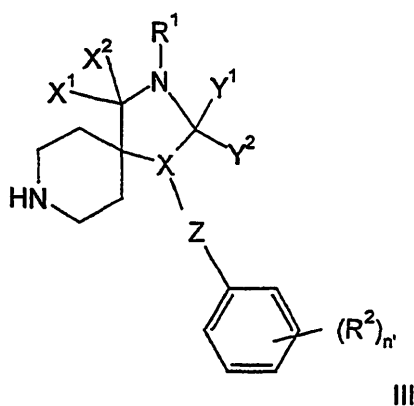
式II：
【化2】



で示される化合物を、

10

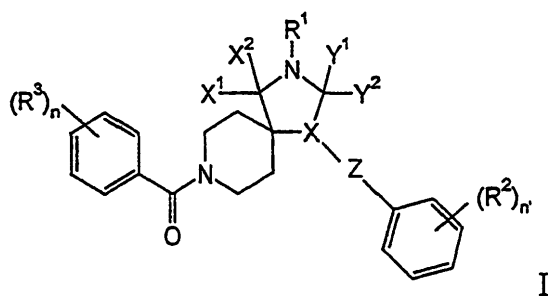
式III：
【化3】



20

で示される化合物と反応させて、

式I：
【化4】



30

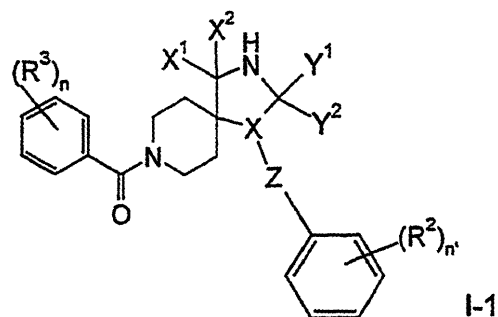
(式中、Lはハロゲンであり、他の置換基は請求項1で定義された意味を有する)
で示される化合物を得ること、および／または、得られた化合物を薬学的に許容できる酸付加塩に転換することを含む方法。

【請求項15】

40

請求項1記載の式Iで示される化合物の製造方法であって、
式I-1：

【化 5】

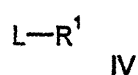


10

で示される化合物を、

式 IV :

【化 6】

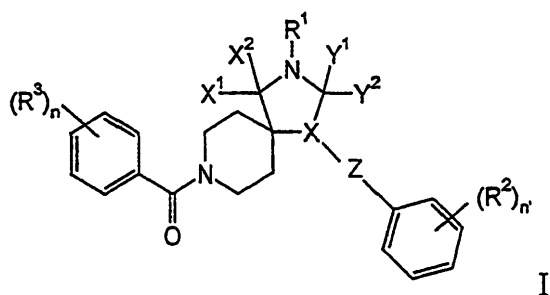


で示される化合物（式 IV 中、L は塩素である）と、水素化ナトリウムの存在下、または炭酸カリウムおよび CuCl の存在下に反応させて、

式 I :

【化 7】

20



30

（式中、R¹が—(CH₂)ₘ—OHでなく、かつ X¹/X²がヒドロキシではないという条件で、他の置換基は請求項 1 で定義された意味を有する）

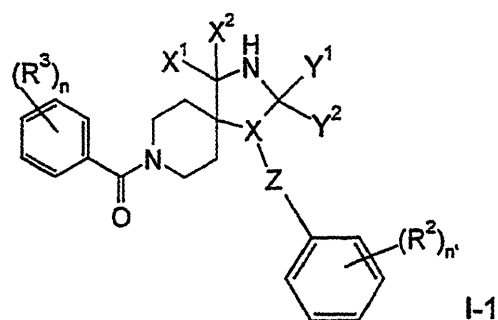
で示される化合物を得ること、および／または、得られた化合物を薬学的に許容できる酸付加塩に転換することを含む方法。

【請求項 16】

請求項 1 記載の式 I で示される化合物の製造方法であって、

式 I-1 :

【化 8】



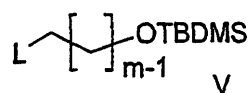
40

で示される化合物を、

式 V :

50

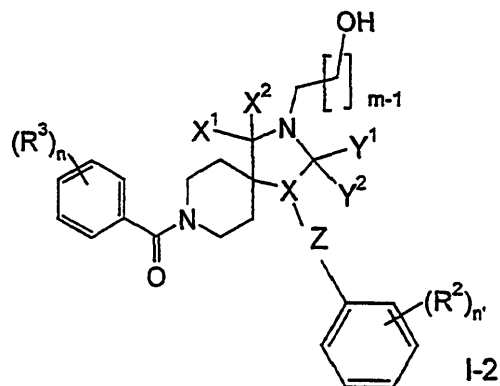
【化 9】



で示される化合物と反応させて、

式 I - 2 :

【化 10】



10

(式中、T B D M S はtert-ブチルジメチルシリル基であり、置換基の更なる定義は請求項 1 のとおりである)

20

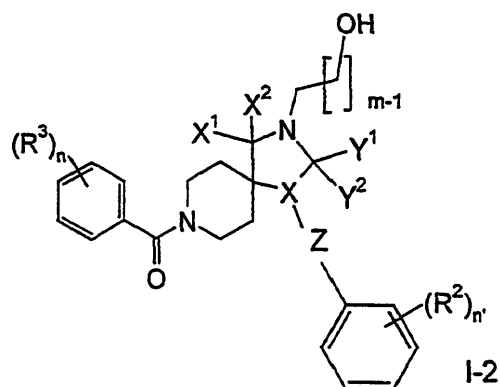
で示される化合物を得ること、および／または、得られた化合物を薬学的に許容できる酸付加塩に転換することを含む方法。

【請求項 17】

請求項 1 記載の式 I で示される化合物の製造方法であって、

式 I - 2 :

【化 11】



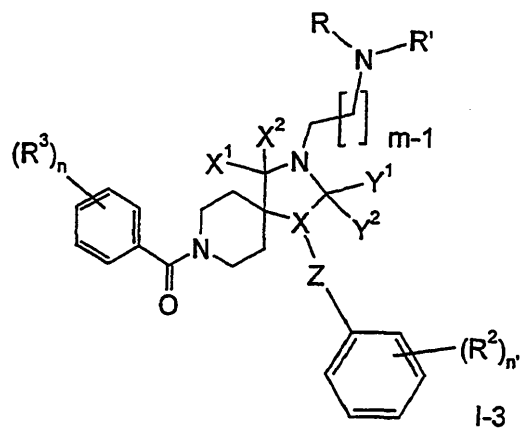
30

で示される化合物を、メシレートとして活性化後、式：R R ' N Hで示される、対応するアミンと反応させて、

40

式 I - 3 :

【化 1 2】



10

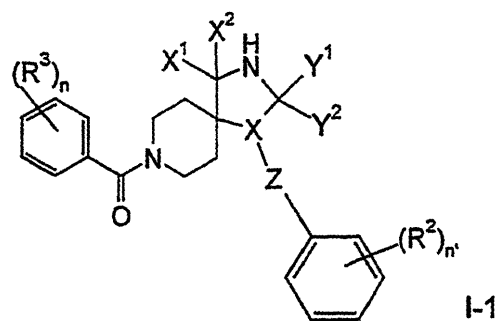
(式中、置換基の定義は請求項 1 のとおりである)
 で示される化合物を得ること、および／または、得られた化合物を薬学的に許容できる酸付加塩に転換することを含む方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 記載の式 I で示される化合物の製造方法であって、

式 I - 1 :

【化 1 3】

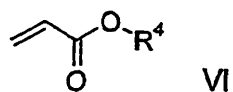


20

で示される化合物を、

式 VI :

【化 1 4】

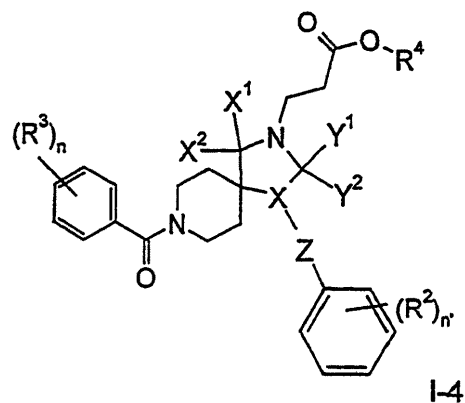


30

で示される化合物と反応させて、

式 I - 4 :

【化 1 5】



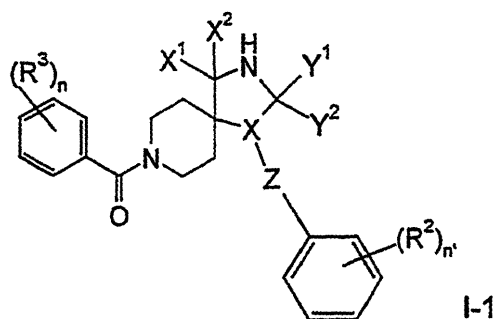
10

(式中、 R^4 は C_1-C_7 アルキルであり、他の置換基の定義は請求項1のとおりである)
 で示される化合物を得ること、および／または、得られた化合物を薬学的に許容できる酸
 付加塩に転換することを含む方法。

【請求項 1 9】

請求項1記載の式Iで示される化合物の製造方法であって、
 式I-1：

【化 1 6】

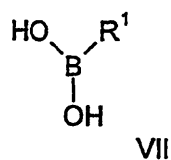


20

で示される化合物を、

式VII：

【化 1 7】

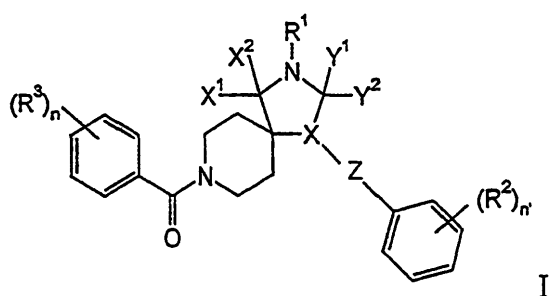


30

で示される化合物と反応させて、

式 I：

【化 1 8】



40

50

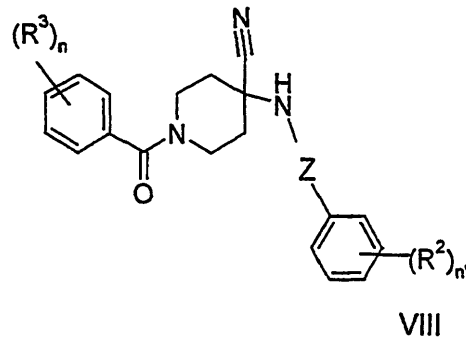
(式中、 R^1 は、フェニル、または請求項1のとおり¹⁰の非置換であるかもしくは置換されているヘテロアリールであり、残りの置換基の定義は請求項1のとおりである)
で示される化合物を得ること、および／または、得られた化合物を薬学的に許容できる酸付加塩に転換することを含む方法。

【請求項20】

請求項1記載の式Iで示される化合物の製造方法であって、

式VIII：

【化19】

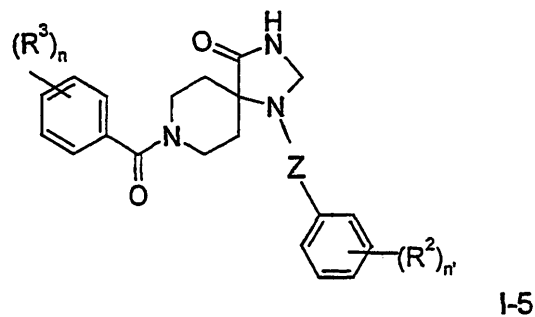


10

で示される化合物を環化して、

式I-5：

【化20】



20

30

(式中、置換基の定義は請求項1のとおりである)

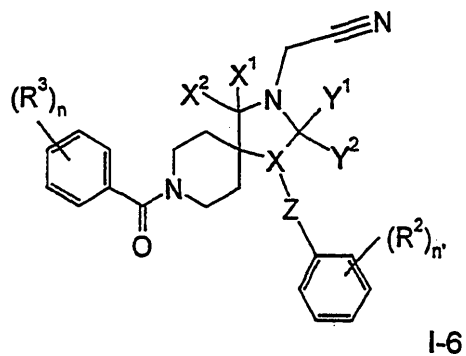
で示される化合物を得ること、および／または、得られた化合物を薬学的に許容できる酸付加塩に転換することを含む方法。

【請求項21】

請求項1記載の式Iで示される化合物の製造方法であって、

式I-6：

【化21】



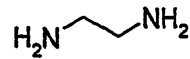
40

で示される化合物を、

式：

50

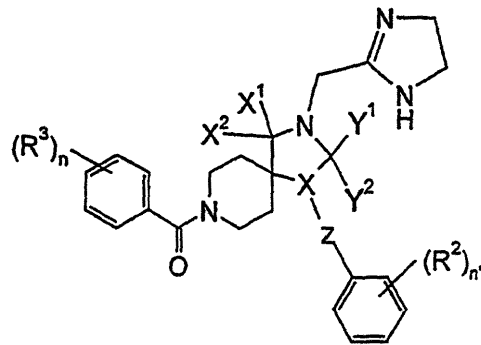
【化 2 2】



で示される化合物と反応させて、

式 I-7 :

【化 2 3】



I-7

(式中、置換基の定義は請求項 1 のとおりである)

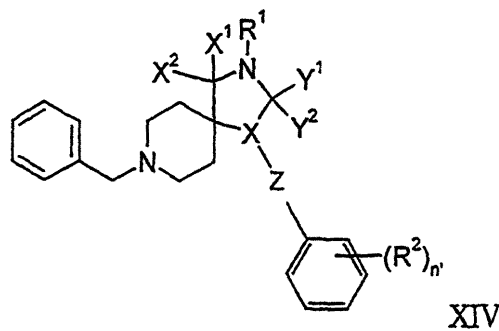
で示される化合物を得ること、および／または、得られた化合物を薬学的に許容できる酸付加塩に転換することを含む方法。

【請求項 2 2】

請求項 1 記載の式 I で示される化合物の製造方法であって、

式 XIV :

【化 2 4】

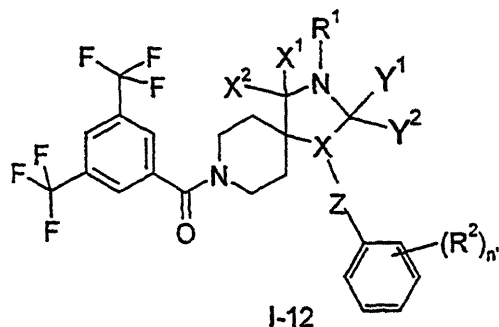


XIV

で示される化合物を、Pd/C 上の水素、次いで $(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COCl}$ で処理して、

式 I-12 :

【化 2 5】



I-12

(式中、置換基の定義は請求項 1 のとおりである)

で示される化合物を得ること、および／または、得られた化合物を薬学的に許容できる酸

10

20

30

40

50

付加塩に転換することを含む方法。

【請求項 23】

請求項 14～22 のいずれか一項記載の方法によって製造することができる、請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物。

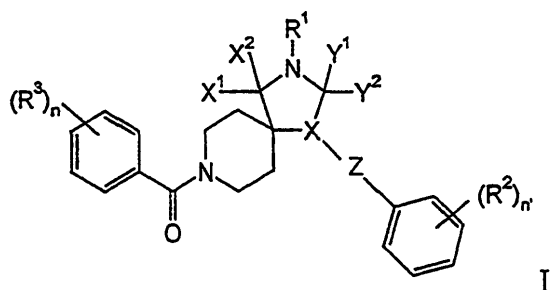
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、一般式 I：

【0002】

【化 26】



【0003】

(式中、 R^1 は水素、低級アルキル、低級アルケニル、フェニル、または以下の基：
低級アルキルで場合により置換されている $-(CH_2)_m$ -非芳香族ヘテロ環、
低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、 CF_3 、ベンジルおよびシアノよりなる群から選ばれる、1または2個の置換基で場合により置換されている $-(CH_2)_m$ -ヘテロリアール、

- $(CH_2)_m-C(O)-NRR'$ 、
- $(CH_2)_m-C(O)$ -低級アルキル、
- $(CH_2)_m-C(O)-O$ -低級アルキル、
- $(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、
- $(CH_2)_m-CH[C(O)-O$ -低級アルキル] $_2$ 、
- $(CH_2)_m-CH(OH)-CH_2-O$ -フェニル、
- $(CH_2)_m-CH(CF_3)OH$ 、
- $(CH_2)_m-OH$ 、
- $(CH_2)_m-CN$ 、
- $(CH_2)_m-NRR'$ 、
- $(CH_2)_m$ -シクロアルキル、もしくは
- $(CH_2)_m-CHF_2$ であり；

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲンまたは低級アルコキシであり；

R^3 は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンまたは CF_3 であり；

R 、 R' は同一または異なっていて、かつ水素または低級アルキルであり；

X は、 $>N-$ 、 $>C=$ または $>CH-$ であり；

X^1/X^2 は、互いに独立して水素、ヒドロキシもしくは低級アルコキシであるか、または一緒にオキシ基を形成してもよく；

Y^1/Y^2 は、互いに独立して水素、低級アルキルもしくは $-(CH_2)_m$ -フェニルであるか、または一緒にオキシ基を形成してもよく；

Z は、結合、 $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり；

m は、0、1、2、3または4であり；

n は、2または3であり；

n' は、0、1または2である）

で示される化合物およびその薬学的に許容できる酸付加塩に関する。

【従来の技術】

【0004】

式 I で示される化合物およびその塩は、価値ある治療的性質によって特徴づけられる。本発明の化合物が、ニューロキニン 1 (NK-1、サブスタンス P) の受容体のアンタゴニストであることが驚くべきことに見出された。サブスタンス P は、ペプチドのタキキニンファミリーに属する天然に存在するウンデカペプチドであり、後者は、血管外平滑筋肉組織上の迅速な収縮作用のゆえにそのように命名されている。サブスタンス P の受容体は G 蛋白質-結合受容体のスーパーファミリーの一員である。

【0005】

サブスタンス P (NK-1) のニューロペプチド受容体は、哺乳類の神経系（特に脳および脊髄神経節）、循環系および末梢組織（特に十二指腸および空腸）の全体に広く分布し、多くの多様な生物学的過程を制御することに関与する。

10

【0006】

哺乳類のタキキニンであるサブスタンス P の中枢および末梢作用は、偏頭痛、慢性関節リウマチ、関節炎、喘息および炎症性腸障害を含む多くの炎症性状態、ならびに催吐反射の調整、およびパーキンソン病 (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214)、不安症 (can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) およびうつ病 (Science, 1998, 281, 1640-1645) などの中枢神経系 (CNS) 障害の調整と関連している。

【0007】

疼痛、頭痛、特に偏頭痛、アルツハイマー病、多発性硬化症、モルヒネ禁断症状の低下、心血管変化、発熱性疾患による浮腫等の浮腫、慢性関節リウマチ等の慢性炎症性疾患、喘息/気管支反応過多およびアレルギー性鼻炎を含む呼吸性疾患、潰瘍性大腸炎およびクローン病を含む消化管の炎症性疾患、視覚障害および視覚炎症性疾患におけるタキキニン受容体アンタゴニストの有用性の証拠が "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton/Pharmacol., 13, 23-93, 1993 において記載されている。

20

【0008】

尿失禁のある形態の処置のためのニューロキニン 1 受容体アンタゴニストの有用性が、"Neuropeptides, 32(1), 1-49, (1998)" および "Eur. J. Pharmacol., 383(3), 297-303, (1999)" にさらに記載されている。

【0009】

さらに、ニューロキニン 1 受容体アンタゴニストは、過剰のまたは不均衡なタキキニン、特にサブスタンス P と関連する生理学的障害の処置のために開発されている。サブスタンス P が包含された状態の例は、不安症、うつ病および精神病 (WO 95/16679、WO 95/18124 および WO 95/23798) 等の中枢神経系の疾患を包含する。

30

【0010】

そのニューロキニン 1 受容体アンタゴニストは、さらに運動愚鈍の処置および誘発嘔吐の処置のために有用である。

【0011】

さらに、The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3 190-195, 1999 には、選択的ニューロキニン-1 受容体アンタゴニストによるシスプラチン誘導嘔吐の低下が記載されている。

40

【0012】

さらに、米国特許第 5, 972, 938 号は、NK-1 受容体アンタゴニスト等のタキキニン受容体アンタゴニストの投与による精神免疫学的または精神身体的障害を処置する方法を記載している。

【0013】

NK-1 受容体アンタゴニストは、外傷性の脳障害 ["Neurokinin 1 (NK-1) Receptor Antagonists Improve the Neurological Outcome Following Traumatic Brain Injury" (Authors: A. J. Nimmo, C. J. Bennett, X. Hu, I. Cernak, R. Vink) の題で、the International Tachykinin Conference 2000 (in La Grande Motte, France, October 17-20, 2000) における Prof. Nimmo による口頭での開示] の治療において有益な効果も有すると

50

報告されている。

【0014】

本発明の目的は、式 I で示される化合物およびその薬学的に許容できる塩；上記化合物の製法；それらを含有する医薬およびその製法；ならびに病気、特に上述した種類の病気および疾病のコントロールまたは予防における、あるいは対応する医薬の製法における上述した化合物の使用である。

【0015】

式 I で示される化合物は、そのプロドラッグの形態で用いることもできる。例としては、エステル、N-オキシド、リン酸エステル、グリコアミドエステル、グリセリド複合体等である。プロドラッグは、吸収性、分布の薬物動態および脳への輸送における利点を本化合物の価値に与える。

10

【0016】

本発明による最も好ましい適応症は、中枢神経系の障害であり、例えば、ある種のうつ状態または嘔吐に対する NK-1 受容体アンタゴニストの投与による治療または予防を含む。主要なうつのエピソードは、少なくとも 2 週間の期間、その期間は、一日のほとんどかっほほ毎日であるが、うつな気分であるか、すべての、またはほぼすべての活動において、関心または喜びが欠如していることと定義される。

【0017】

本明細書に用いられる一般的な用語の以下の定義は、当該用語が単独でまたは組み合わせて用いられるかどうかにかかわらず適用される。

20

【0018】

本明細書で用いられているように、用語“低級アルキル”は、1～7 個の炭素原子を含有する飽和直鎖または分岐鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル等を表す。好ましい低級アルキル基は、1～4 個の炭素原子を有する基である。

【0019】

本明細書で用いられているように、用語“低級アルケニル”は、2～7 個の炭素原子を含有する不飽和の直鎖または分岐鎖アルキル基、例えばエテニル、プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、t-ブテニル等を表す。好ましい低級アルケニル基は、2～4 個の炭素原子を有する基である。

30

【0020】

用語“低級アルコキシ”は、アルキル残基が上述のとおり定義され、それが酸素原子を介して結合している基を表す。

【0021】

用語“ハロゲン”は、塩素、ヨウ素、フッ素および臭素を表す。

【0022】

用語“シクロアルキル”は、3～6 個の炭素原子を含有する飽和炭素環基を表す。

【0023】

用語“非芳香族ヘテロ環”は、例えばピロリジニル、5-オキソピロリジニル、2-オキサオキサゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、イミダゾリジニルまたはピラゾリジニルを表す。好ましい基は、ピロリジニル、5-オキソピロリジニル、2-オキサオキサゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニルまたはモルホリニルである。

40

【0024】

用語“ヘテロアリール”は、例えばピリジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピリミジニル、キノキサリニル、ピラジニル、イソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラアゾリル、チアゾリル、チエニル、フリル、ピラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピペラジニルまたはピペリジルを表す。好ましい基は、ピリジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ピリミジニル、キノキサリニル、ピラジニル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ベン

50

ゾイミダゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フリルおよびチエニルである。

【0025】

用語“薬学的に許容できる酸付加塩”は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の無機および有機酸の塩を包含する。

【0026】

R³がトリフルオロメチルであり、nが2である、すべての化合物が好ましい。

【0027】

Xが>N-であり、X¹/X²と一緒にオキソ基を形成し、Y¹/Y²が両方とも水素である、化合物、例えば下記の化合物が好ましい。

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(4, 6-ジメトキシ-[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(4, 6-ジメトキシ-[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-ピリジン-3-イル-メチル-1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-ピリジン-4-イル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-ピリジン-4-イル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、および

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-メチル-1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン。

【0028】

Xが>N-であり、X¹/X²と一緒にオキソ基を形成し、Y¹/Y²の一方が水素であり、他方が水素とは異なる化合物がさらに好ましい。

【0029】

そのような化合物の例は、下記化合物である。

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

(rac)-2-ベンジル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-フェニル-1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フ

10

20

30

40

50

ェニル-3-ピリジン-3-イルメチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2, 3-ジメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2, 3-ジメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-3-(2-ピペラジン-1-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-3-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン、および

(rac)-8-(3, 5-ジクロロベンゾイル)-2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン。

【0030】

Xが>N-であり、 X^1/X^2 および Y^1/Y^2 がオキソ基である化合物、例えば以下の化合物がさらに好ましい。

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-ピリジン-3-イルメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン、

3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-フラン-2-イルメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン、

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-フラン-2-イルメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン、および

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-チオフエン-2-イルメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン。

Xが>C=である化合物、例えば以下の化合物がさらに好ましい：

10

20

30

40

50

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-1-オン、および

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-1-オン。

Xが>CH-である化合物、例えば以下の化合物がさらに好ましい。

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン。

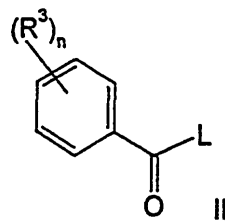
【0031】

式Iで示される本化合物および薬学的に許容できる塩は、当該技術分野で公知の方法、例えば以下に記載される製造方法であって、

a) 式II:

【0032】

【化27】



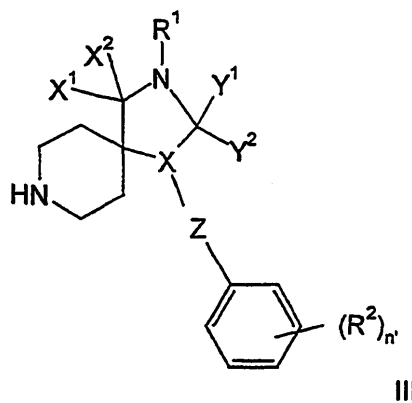
【0033】

で示される化合物を、

式III:

【0034】

【化28】



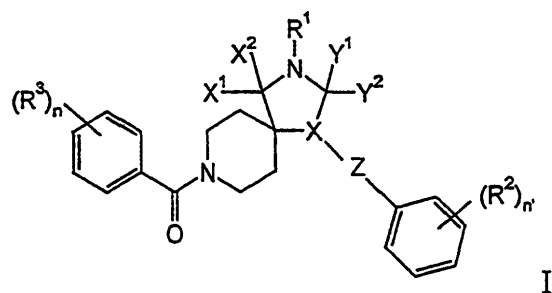
【0035】

で示される化合物と反応させて、

式I:

【0036】

【化29】



【0037】

10

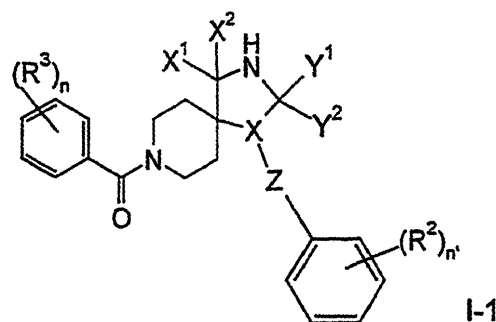
(式中、Lは離脱基、例えば塩素等のハロゲンであり、他の置換基は前述の意味を有する)

で示される化合物を得るか、または

b) 式 I-1 :

【0038】

【化30】



20

【0039】

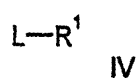
で示される化合物を、

式IV :

【0040】

30

【化31】



【0041】

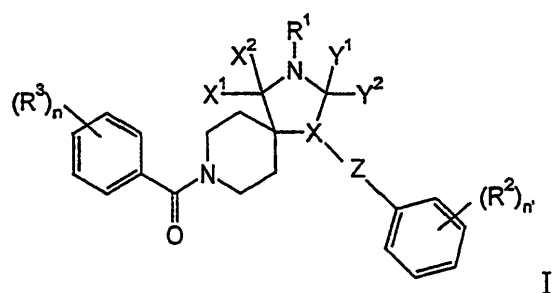
で示される化合物 (式IV中、Lは離脱基、例えば塩素である) と、水素化ナトリウムの存在下、または炭酸カリウムおよびCuClの存在下に反応させて、

式 I :

【0042】

【化32】

40



【0043】

50

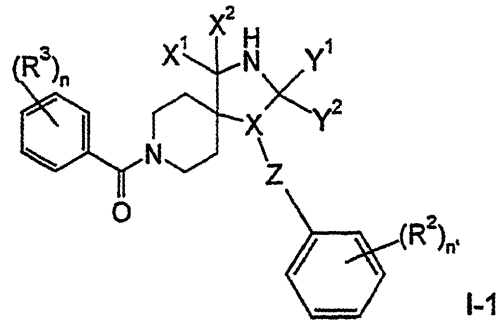
(式中、 R^1 が $-(CH_2)_m-OH$ でなく、かつ X^1/X^2 がヒドロキシではないという条件で、他の置換基が前述の意味を有する)

で示される化合物を得るか、あるいは

C) 式 I-1 :

【0044】

【化33】



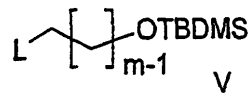
【0045】

で示される化合物を、

式 V :

【0046】

【化34】



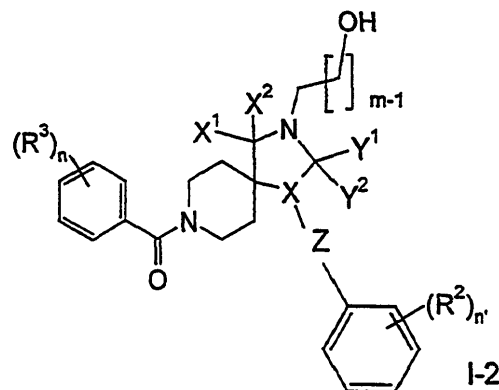
【0047】

で示される化合物と反応させて、

式 I-2 :

【0048】

【化35】



【0049】

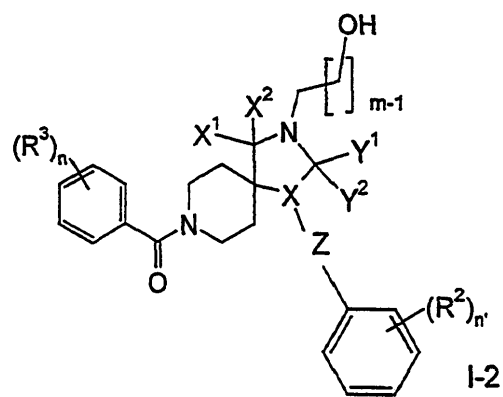
(式中、TBDMSはtert-ブチルジメチルシリル基であり、置換基の更なる定義は前述のとおりである)

で示される化合物を得るか、あるいは

d) 式 I-2 :

【0050】

【化36】



10

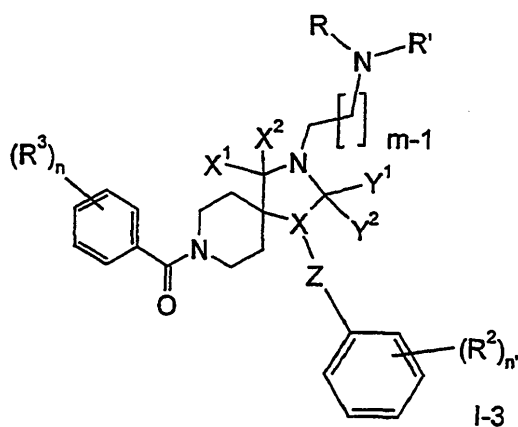
【0051】

で示される化合物を、メシレートとして活性化後、式： $RR'NH$ で示される対応するアミンと反応させて、

式 I-3 :

【0052】

【化37】



20

【0053】

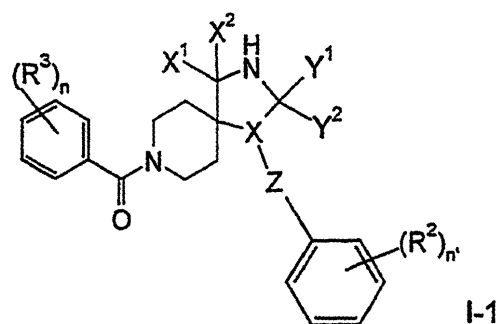
(式中、置換基の定義は前述のとおりである)

で示される化合物を得るか、あるいは、

e) 式 I-1 :

【0054】

【化38】



40

【0055】

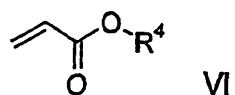
で示される化合物を、

式VI :

【0056】

【化39】

50



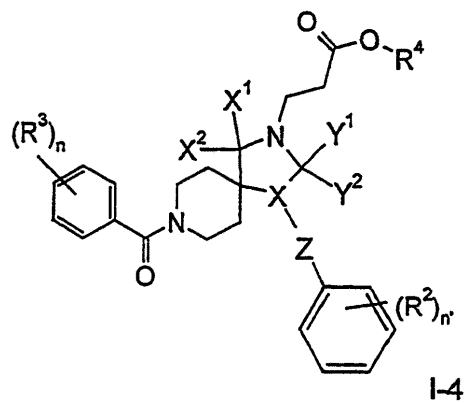
【 0 0 5 7 】

で示される化合物と反応させて、

式 I - 4 :

【 0 0 5 8 】

【 化 4 0 】



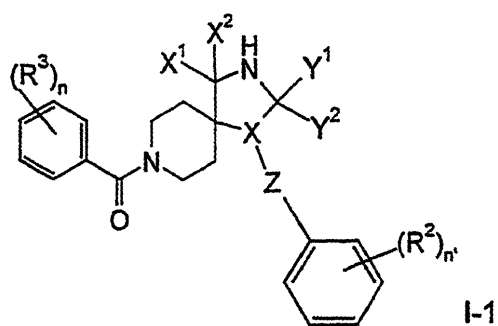
【 0 0 5 9 】

(式中、 R^4 は低級アルキルであり、他の置換基の定義は前述のとおりである)で示される化合物を得るか、あるいは

f) 式 I - 1 :

【 0 0 6 0 】

【 化 4 1 】



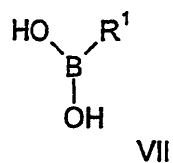
【 0 0 6 1 】

で示される化合物を、

式VII :

【 0 0 6 2 】

【 化 4 2 】



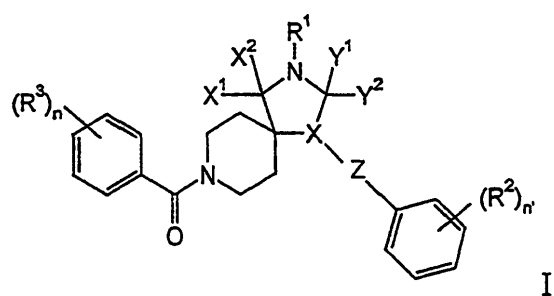
【 0 0 6 3 】

で示される化合物と反応させて、

式 I :

【0064】

【化43】



10

【0065】

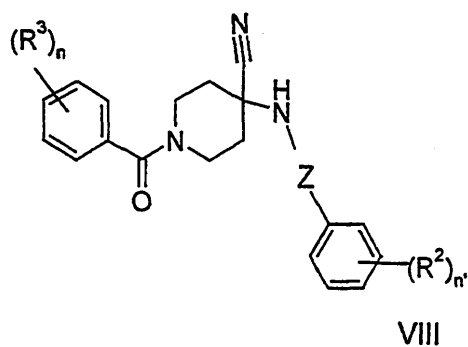
(式中、 R^1 は、前述のとおり場合により置換されているフェニルまたはヘテロアリアルであり、残りの置換基の定義は前述のとおりである)

で示される化合物を得るか、あるいは

g) 式VIII:

【0066】

【化44】



20

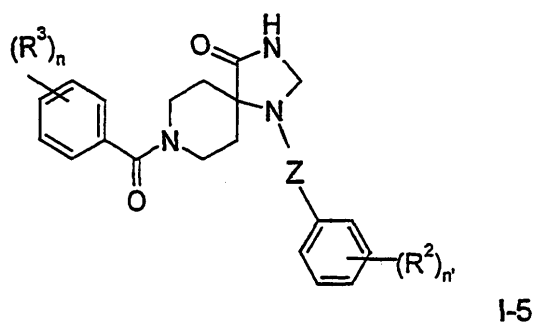
【0067】

で示される化合物を環化して、

式I-5:

【0068】

【化45】



40

【0069】

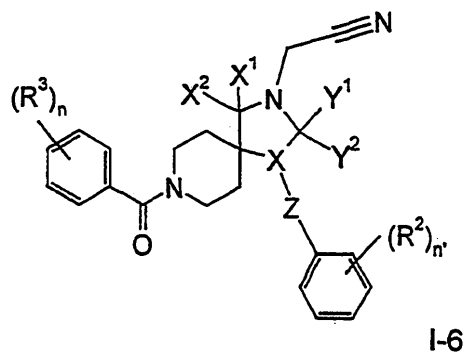
(式中、置換基の定義は前述のとおりである)

で示される化合物を得るか、あるいは、

h) 式I-6:

【0070】

【化46】



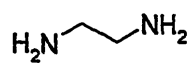
10

【0071】

で示される化合物を、
式：

【0072】

【化47】



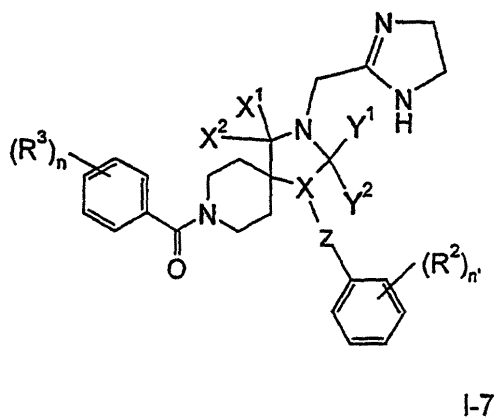
【0073】

で示される化合物と反応させて、
式 I-7：

20

【0074】

【化48】



30

【0075】

(式中、置換基の定義は前述のとおりである)

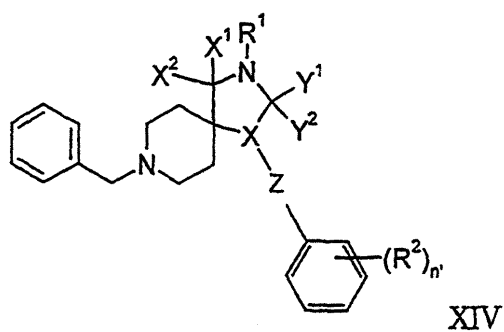
で示される化合物を得るか、あるいは、

i) 式XIV：

【0076】

40

【化49】



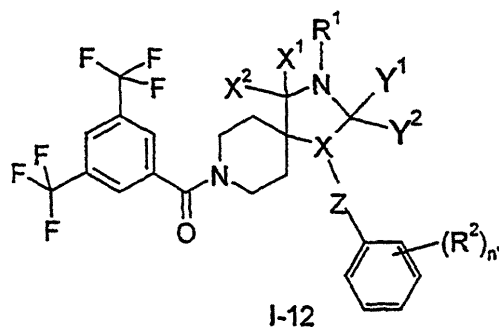
50

【0077】

で示される化合物を、Pd/C上の水素、次いで $(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{COCl}$ で処理して、式I-12:

【0078】

【化50】



10

【0079】

(式中、置換基の定義は前述のとおりである)

で示される化合物を得るか、あるいは、前述の定義内の1個以上の置換基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ を修飾すること、ならびに、所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容できる酸付加塩に転換することを含む方法によって製造することができる。

【0080】

20

塩の形成は、それ自体公知であり、当業者に精通されている方法に従って、室温で行われる。無機塩との塩ばかりでなく有機酸との塩も考慮される。そのような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。

【0081】

以下のスキーム1～17は、式Iで示される化合物の製造方法をより詳細に記載している。出発物質は既知の化合物であり、当該技術分野で公知の方法に従って製造することができる。

【0082】

スキーム中、以下の略語が用いられる。

30

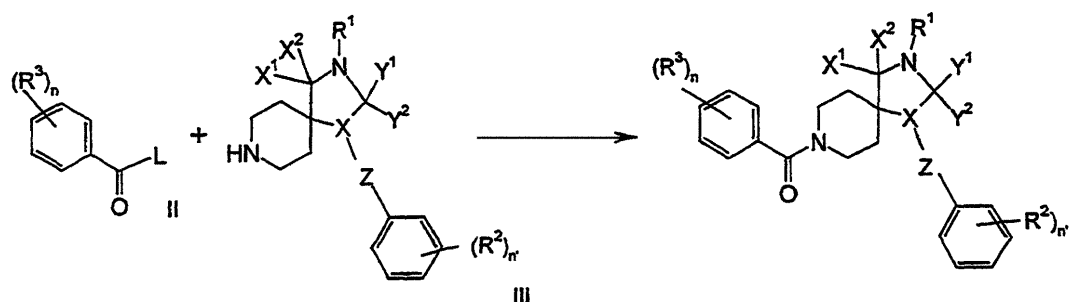
NMP	1-メチル-2-ピロリジノン
DME	エチレングリコールジメチルエーテル
TBDMS	tert-ブチルジメチルシラン
DMF	ジメチルホルムアミド
THF	テトラヒドロフラン
TMSCN	トリメチルシリルシアニド
DIBALH	水素化ジイソブチルアルミニウム

【0083】

【化51】

スキーム 1

40



【0084】

50

スキーム 1 の式中、L は、離脱基、例えば塩素等のハロゲンであり、その他の置換基は前述した意味を有する。

【0085】

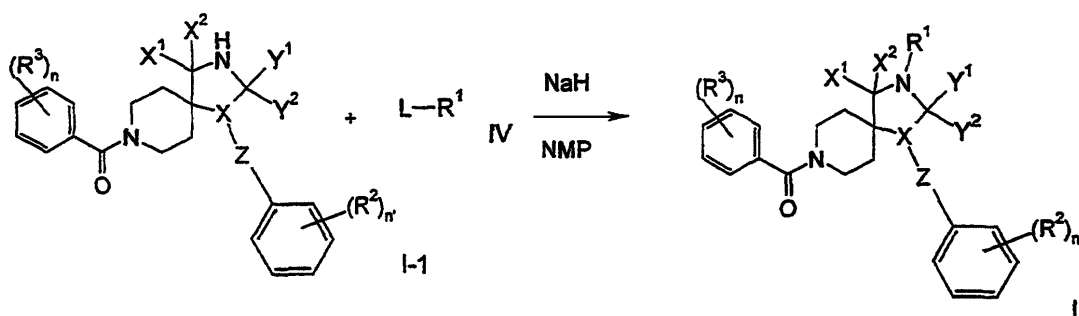
式IIで示される化合物、例えば 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドのジクロロメタン溶液を、式IIIで示される化合物、例えば 1-フェニルー 1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよびトリエチルアミンのジクロロメタン溶液の混合物に加える。反応は室温で行われる。実施例 1~3 の化合物は、スキーム 1 に従って調製した。

【0086】

【化 5 2】

10

スキーム 2



20

【0087】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0088】

この反応は、水素化ナトリウムおよび／またはNMP（N-メチル-2-ピロリドン）／1, 2-ジメトキシエタンの存在下で行われる。この懸濁液に、式I-1で示される化合物を加え、次いで、式IVで示される化合物、例えば 4-(2-クロロエチル)モルホリン、3-(クロロメチル)ピリジン、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン、1-(2-クロロエチル)ピペリジン、1-(2-クロロエチル)ピロリジン、2-ブロモアセトアミド、2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミド、ブロモ酢酸メチル、ブロモメチルメチルエーテル、ブロモマロン酸ジメチル、フェニルグリシジルエーテル、2, 4, 6-トリクロロピリミジン、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン、3-ブロモ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノール、2-ピコリルクロリド、4-クロロメチルピリジン、2, 4-ジクロロピリミジン、ヨウ化メチル、1-ベンジル-(2-クロロメチル)-イミダゾール、5-クロロメチル-2-オキサゾリジノン、1-クロロ-2-ジメチルアミノエタン、1-(2-クロロエチル)ピロリジン、4-クロロメチル-2-メチルチアゾール、4, 6-ジクロロピリジン、2, 3, 5-トリクロロピリジン、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン、2-クロロピリジン、2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミド、3-ジメチルアミノプロピルクロリド、4-(クロロメチル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾールまたは2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジンを加える。

30

40

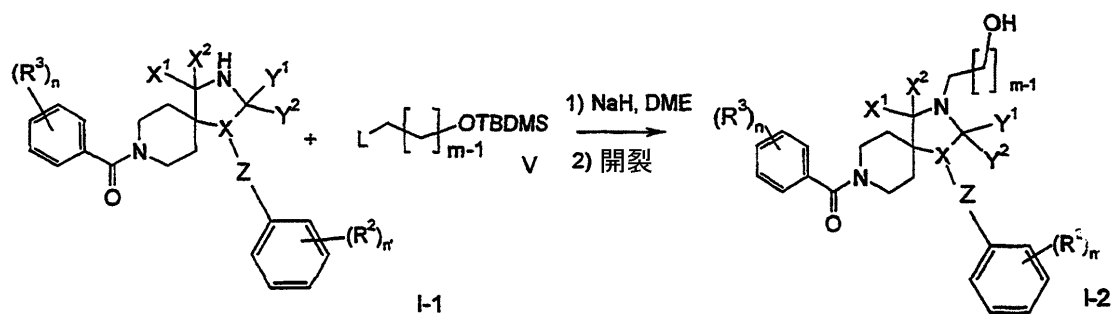
【0089】

実施例 4~21、25~47、70~82、86、87 および 134 は、より詳細にはスキーム 2 に従って記載されている。

【0090】

【化 5 3】

スキーム 3:



10

【0091】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0092】

この反応は、式 I - 1 で示される化合物および式 V で示される化合物、例えば (3-プロモプロポキシ)-tert-ブチルジメチルシランを用いて、スキーム 2 に記載された条件下で行われる。HCl およびエタノールの溶液中で、中間体 TBDMSE が開裂される。

【0093】

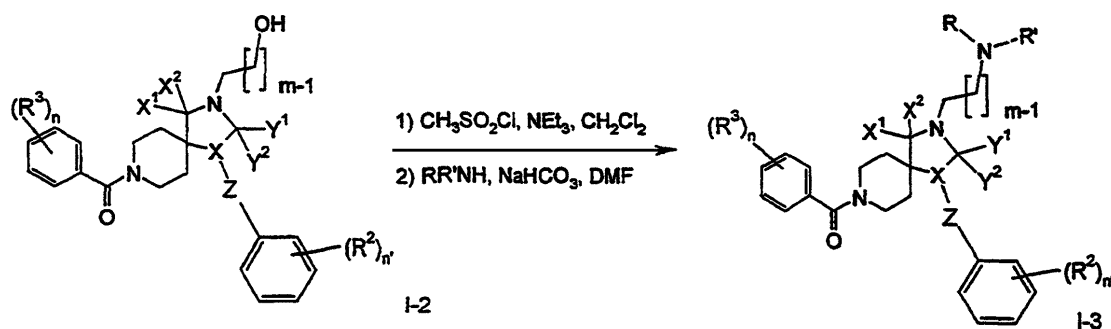
実施例 22 ~ 24 はスキーム 3 に従って記載されている。

20

【0094】

【化 54】

スキーム 4:



30

【0095】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0096】

式 I - 2 で示される化合物およびトリエチルアミンのジクロロメタン溶液を、メタンスルホンクロリドのジクロロメタンまたは DMF の冷却溶液に加え、その後重炭酸ナトリウムおよび式 RR'NH で示されるアミンを添加して、式 I - 3 で示される化合物を得る。

40

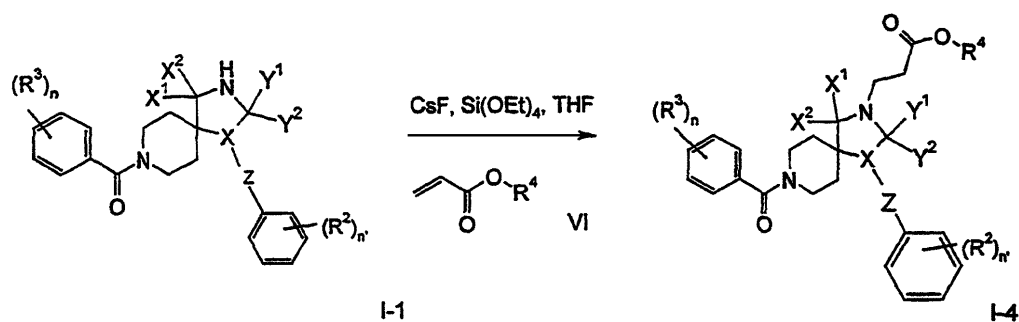
【0097】

実施例 48 から 58 はスキーム 4 に従って記載される。

【0098】

【化 55】

スキーム 5:



10

【0099】

スキーム 5 において、 R^4 は低級アルキルであり、その他の置換基の定義は上述のとおりである。

【0100】

このスキームに従って、式 I-1 で示される化合物、フッ化セシウムおよびテトラエトキシシランの混合物に、式 IV で示される化合物、例えばアクリル酸エチルを添加する。この反応は室温で行われる。

【0101】

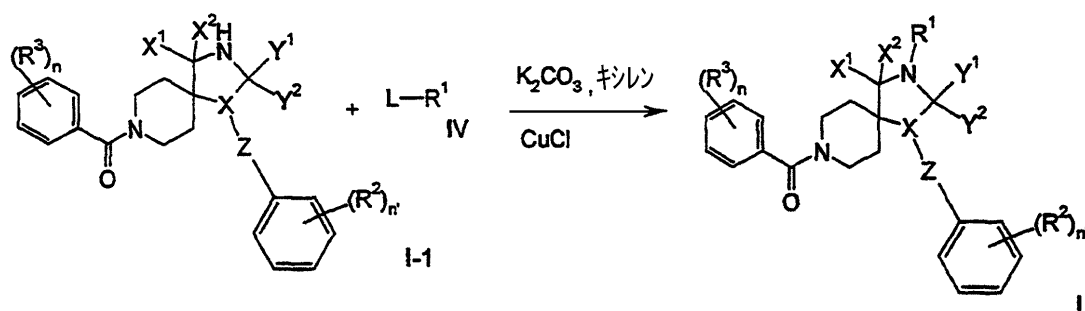
実施例 59 および 60 はスキーム 5 に記載されたように調製される。

20

【0102】

【化 56】

スキーム 6



30

【0103】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0104】

この反応は、炭酸カリウム、CuCl およびトリス〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕アミンの存在下、式 I-1 で示される化合物および式 IV で示される化合物の溶液、例えば 4, 6-ジクロロピリミジンのキシレン溶液の混合物を用いて行われる。

【0105】

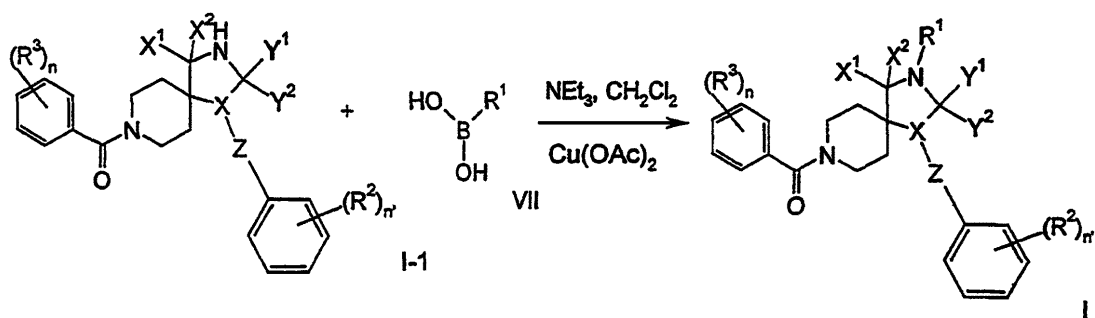
実施例 61 はスキーム 6 に従って記載されている。

40

【0106】

【化 57】

スキーム 7



10

【0107】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0108】

式 I-1 で示される化合物、式 VII で示されるボロン酸、酢酸銅およびトリエチルアミンのジクロロメタン溶液の混合物を室温で攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィーにより式 I で示される所望の化合物を得た。

【0109】

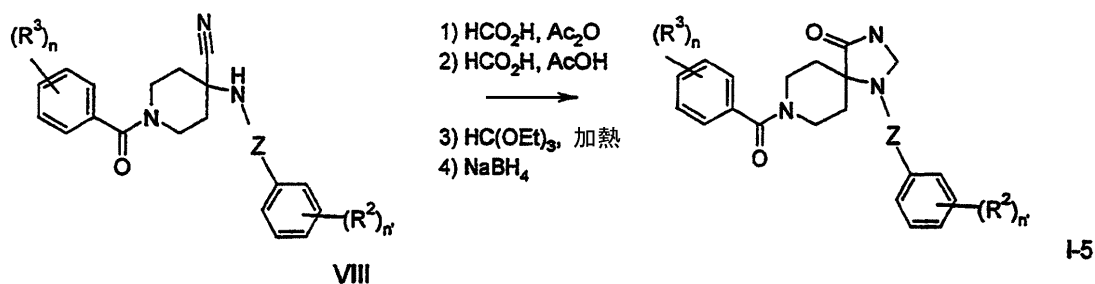
実施例 62、83 および 84 はスキーム 7 の製法をより詳細に記載している。

20

【0110】

【化 58】

スキーム 8



30

【0111】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0112】

式 VIII で示される化合物、ギ酸および無水酢酸の混合物を室温で攪拌して、中間体の N-ホルミル誘導体を得、この誘導体をギ酸および酢酸で処理して中間体のアミドを得る。このアミドをオルトギ酸トリエチルに溶解し、沸騰させる。蒸発後、固体をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウムを室温に加える。シリカゲルクロマトグラフィーにより所望の生成物を得る。

40

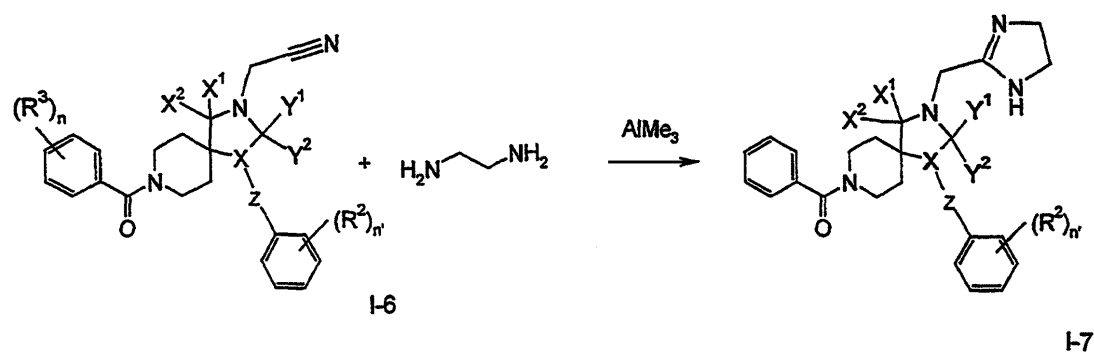
【0113】

実施例 63～68 および 85 は、スキーム 8 に従った製法をより詳細に記載している。

【0114】

【化 59】

スキーム 9



10

【0115】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0116】

エチレンジアミン-トリメチルアルミニウム錯体を式1-6で示される化合物のトルエン溶液に加える。反応を約120℃で行う。

【0117】

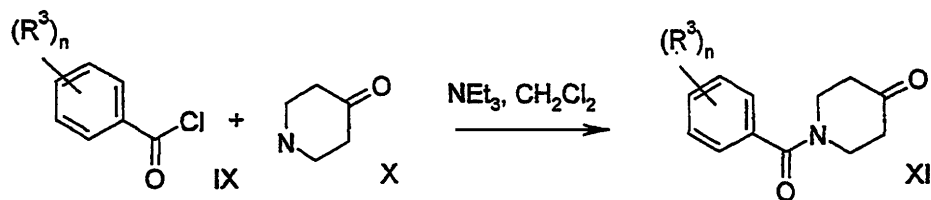
実施例69は、スキーム9に従って記載されている。

【0118】

20

【化60】

スキーム 10 (中間体)



【0119】

30

置換基の定義は前述のとおりである。

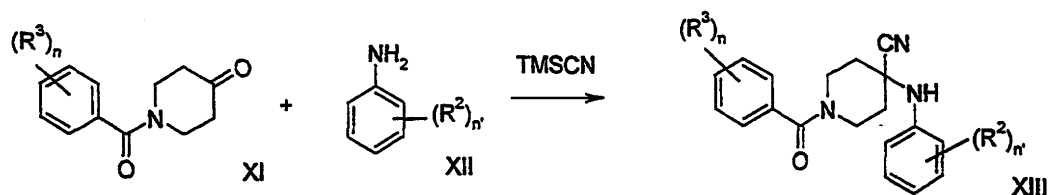
【0120】

式IXで示される化合物のジクロロメタン溶液を、4-ピペリドントリフルオロアセテートおよびトリエチルアミンの溶液に冷却しながら加える。反応は室温で行われる。実施例Aはこの製法をより詳細に記載している。

【0121】

【化61】

スキーム 11 (中間体)



40

【0122】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0123】

式XIの化合物で示される酢酸溶液に、式XIIで示される化合物、例えば3-クロロアニリン、およびTMS-CNを冷却しながら加える。

50

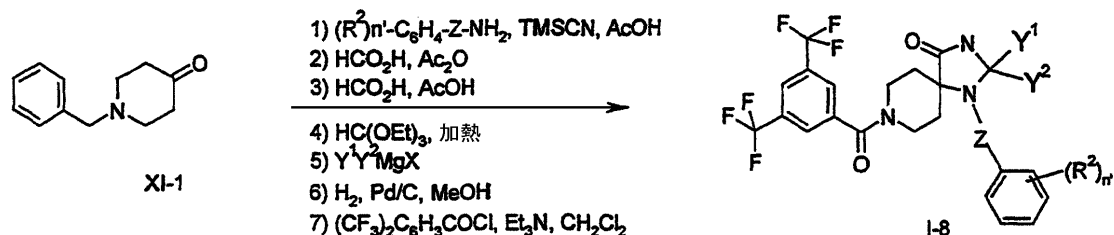
【0124】

実施例 B、C、D、E、F、G および H は、スキーム 11 に従って調製される。

【0125】

【化62】

スキーム 12



10

【0126】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0127】

スキーム 12 に従って、1-ベンジルピペリジン-4-オン (XI-1) の酢酸溶液に、式： $(R^2)_{n'}-C_6H_4-Z-NH_2$ で示される化合物、例えばアニリン、および TMSCN を加える。中間体のアミノニトリルのギ酸溶液に無水酢酸を冷却しながら加え、得られる泡状物をギ酸および酢酸に溶解する。その中間体をオルトギ酸トリエチル中で沸騰することによって環化し、次いでグリニヤール試薬、たとえばメチルマグネシウムブロミドで処理する。その中間体を、メタノール中で水素およびパラジウム-炭で処理する。最終の工程は、得られた溶液を 3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイルクロリドで処理して、式 I-8 で示される化合物を得る工程である。

20

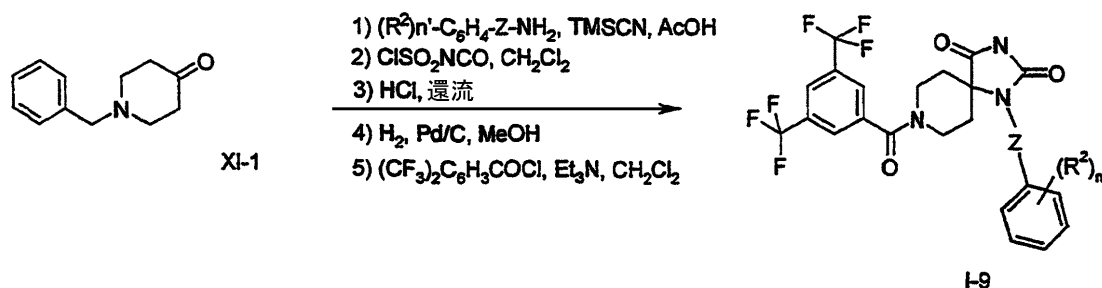
【0128】

実施例 91～109、112、114～120 および 132 はスキーム 12 に従った製法をより詳細に記載している。

【0129】

【化63】

スキーム 13



30

【0130】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0131】

式 XI-1 で示される化合物の酢酸溶液に、式： $(R^2)_{n'}-C_6H_4-Z-NH_2$ で示される化合物、例えばアニリン、および TMSCN を加える。次いで、その中間体のアミノニトリル溶液にクロルスルホニルイソシアネートを添加する。その固体を塩酸に懸濁し、還流する。その中間体を水素およびパラジウム-炭で処理する。最終工程は $(CF_3)_2C_6H_3COCl$ で処理して、式 I-9 で示される化合物を得る工程である。実施例 110、111 および 113 は、スキーム 13 に従ってより詳細に記載されている。

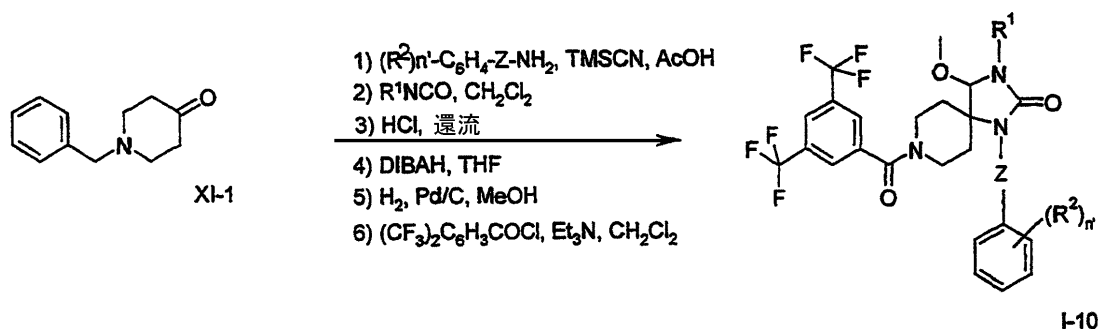
40

【0132】

【化64】

50

スキーム 14



【 0 1 3 3 】

置換基の定義は前述のとおりである。

【 0 1 3 4 】

1-ベンジルペリジナー-4-オン (XI-1) の酢酸溶液に、式： $(R^2)_n \cdot -C_6H_4-Z-NH_2$ で示される化合物、例えばアニリン、および TMS-CN を加える。得られた中間体のアミノニトリルのジクロロメタン溶液にクロロスルホニルイソシアネートを加える。得られた白色固体を HCl に懸濁し、還流する。次いで水素化ジイソブチルアルミニウムによって還元を行う。中間体の N-ベンジル保護スピロペリジンを水素およびパラジウム-炭で処理する。水素雰囲気中室温で攪拌した後、 $(CF_3)_2C_6H_3COCl$ を加えて式 I-10 で示される化合物を得る。

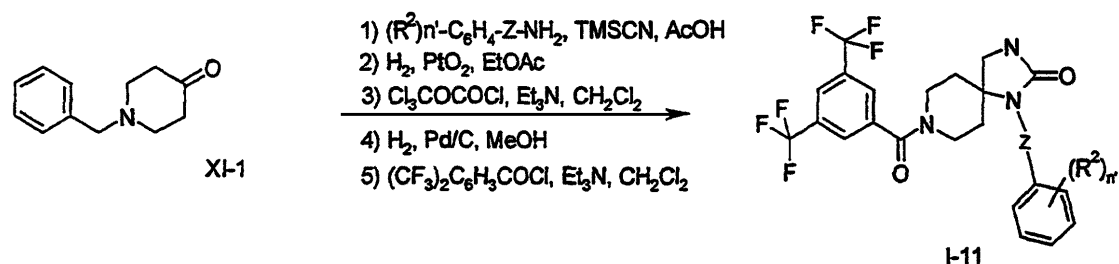
【 0 1 3 5 】

実施例 129 および 130 はスキーム 14 に従って記載されている。

【 0 1 3 6 】

【化 6 5】

スキーム 15



【 0 1 3 7 】

置換基の定義は、前述のとおりである。

【 0 1 3 8 】

1-ベンジルピペリジン-4-オン (XI-1) の酢酸溶液に、式： $(R^2)_n-C_6H_4-Z-NH_2$ で示される化合物、例えば *o*-トルイジン、および TMSCN を加える。得られた中間体のアミノニトリルの溶液を酢酸 PtO_2 に溶解し、反応混合物を室温で水素化した。得られた中間体のジクロロメタンおよびトリエチルアミンの溶液に、トリクロロメチルクロロホルメートを約 $-20^\circ C$ で添加する。得られた中間体の *N*-ベンジル保護スピロピペリジンを水素およびパラジウム-炭で処理する。水素雰囲気中、室温で攪拌後、 $(CF_3)_2C_6H_3COCl$ を加えて式 I-11 で示される化合物を得る。

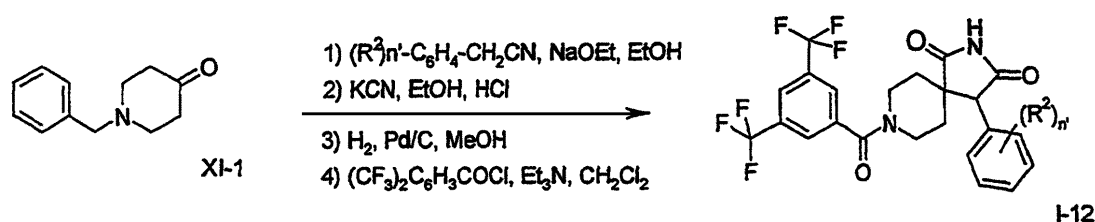
【 0 1 3 9 】

実施例 131 はスキーム 15 に従って調製される。

【 0 1 4 0 】

【化 6 6】

スキーム 16



【0141】

置換基の定義は前述のとおりである。

10

【0142】

ナトリウムエトキシドの溶液に、ベンジルシアニドおよびN-ベンジル-4-ピペリドン (XI-1) を加え、反応を $85^\circ C$ で3時間行う。濃塩酸で調整して中間体の (1-ベンジルピペリジン-4-イリデン)-フェニルアセトニトリルを得、それをシアニ化カリウムで処理する。得られた中間体のN-ベンジル保護スピロピペリジンを水素およびパラジウム-炭で処理する。水素雰囲気中、室温で攪拌後、 $(CF_3)_2C_6H_3COCl$ を加えて、式 I-12 で示される化合物を得る。

【0143】

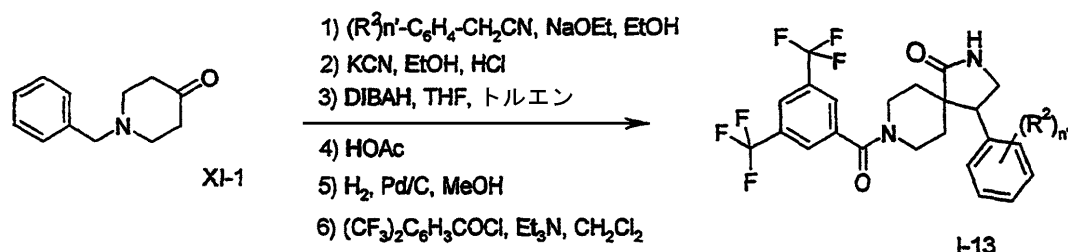
実施例 156 は、スキーム 16 に従って調製される。

【0144】

20

【化67】

スキーム 17



【0145】

置換基の定義は前述のとおりである。

【0146】

ナトリウムエトキシドの溶液に、シアニ化ベンジルおよびN-ベンジル-4-ピペリドン (XI-1) を加え、 $85^\circ C$ で3時間反応を行う。濃塩酸で調整して中間体の (1-ベンジルピペリジン-4-イリデン)-フェニルアセトニトリルを得、それをシアニ化カリウムで処理する。過剰の水素化ジイソブチルアルミニウムによって1個のカルボニル基の還元を行い、酢酸で除去を行う。得られた中間体のN-ベンジル保護スピロピペリジンを水素およびパラジウム-炭で処理する。水素雰囲気中、室温で攪拌後、 $(CF_3)_2C_6H_3COCl$ を加えて式 I-13 で示される化合物を得る。

40

【0147】

実施例 161 は、スキーム 17 に従って調製される。

【0148】

先に述べたように、式 I で示される化合物およびその薬学的に有用な酸付加塩は、価値ある薬理的性質を有する。本発明の化合物がニューロキニン 1 (NK-1、サブスタンス P) 受容体のアンタゴニストであることが見出されている。

【0149】

化合物を、後述の試験に従って調査した。試験化合物の NK_1 受容体に対する親和性は、ヒト NK_1 受容体 (セムリキウィルス発現系を用いる) で感染させた、 $[^3H]$ サブスタン

50

ス P（最終濃度：0.6 nM）で放射標識された CHO 細胞中のヒト NK₁ 受容体で評価された。BSA（0.04%）、ロイペプチン（8 μg/ml）、MnCl₂（3 mM）およびホスホルアミドン（2 μM）を含有する HEPES 緩衝液（50 mM、pH 7.4）中で結合アッセイを行った。結合アッセイは、250 μl の膜懸濁液（1.25 × 10⁵ 細胞/アッセイ試験管）、0.125 μl の置換用緩衝液および 125 μl の [³H] サブスタンス P からなる。置換曲線を、化合物の少なくとも 7 つの濃度によって決定した。アッセイ試験管を室温で 60 秒間インキュベートし、その後、試験管の内容物を、真空下、HEPES 緩衝液（50 mM、pH 7.4）2 ml で 2 回洗浄した PEI（0.3%）で 60 秒間予備浸透した GF/C フィルターによって、迅速にろ過した。フィルターに保持された放射活性を、シンチレーション計数によって測定した。すべてのアッセイを少なくとも 2 つに分

10

【0150】

pK_i として示される NK-1 受容体への親和性は例示化合物に対して 6.5 ~ 8.8 の範囲である。このような化合物の例は以下のとおりである。

【0151】

【表 1】

実施例番号	pK _i
6	8.66
26	7.47
39	7.03
45	8.29
58	8.08
70	8.37
91	8.12
137	8.34
170	7.96
176	8.12

20

30

40

【0152】

式 I で示される化合物は、その薬学的に有用な酸付加塩と同様、医薬、例えば製薬調製剤の形で用いることもできる。その製薬調製剤は、例えば錠剤、被覆錠剤、糖衣錠、硬および軟ゼラチンカプセル、液剤、エマルジョンまたは懸濁液の形で経口的に投与できる。しかしながら、投与は、例えば坐剤の形で直腸に、または例えば注射液剤の形で非経口的にも行うことができる。

【0153】

式 I で示される化合物およびその薬学的に有用な酸付加塩は、錠剤、被覆錠剤、糖衣錠および硬ゼラチンカプセルを製造するための、薬学的に不活性な無機または有機賦形剤と共

50

に処理することができる。ラクトース、コーンスターチもしくはその誘導体、タルク、ステアリン酸もしくはその塩等を、例えば錠剤、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル等の賦形剤として用いることができる。

【0154】

軟ゼラチンカプセルのための好適な賦形剤は、例えば植物油、ワックス、脂肪、半固体および液体ポリオール等である。

【0155】

液剤およびシロップを製造するための好適な賦形剤は、例えば水、ポリオールサッカロース、転化糖、グルコース等である。

【0156】

注射液剤のための好適な賦形剤は、例えば水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等である。

【0157】

坐剤のための好適な賦形剤は、例えば天然または硬化油、ワックス、脂肪、半液体または液体ポリオール等である。

【0158】

さらに、製薬調剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝液、マスキング剤または酸化防止剤を含有することができる。それらは、さらに他の治療上価値ある物質を含有することもできる。

【0159】

投与量を広い限定の範囲内で変えることができるが、もちろん各々の特別な症例では個々の要求に適合される。必要な場合、上限は超えることも可能であるが、一般的に経口投与の場合には、1日の投与量は式Iで示される化合物について約10～1000mg/人が適切である。

【0160】

以下の実施例は、本発明を例示するが、それを限定しない。すべての温度は摂氏で与えられる。

【0161】

【実施例】

実施例1

8-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オン
3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(2,3mL,13mmol)のジクロロメタン(50mL)溶液を、1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オン(2.9g,13mmol)とトリエチルアミン(3.5mL,25mmol)混合物のジクロロメタン(250mL)溶液に攪拌下室温で加えた。攪拌を2時間続けた。水(150mL)を加え、相を分離し、水性相をジクロロメタン(100mL)で2回抽出した。有機相を集め、ブライン(200mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)により、所望の生成物(5.3g,89%)を得た。融点:251°C、MS:m/e=472.1(M+H⁺)。

【0162】

実施例2

1-フェニル-8-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-1,3,8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オン

実施例1の一般的方法に従って、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリドおよび1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オンから表題化合物〔MS:m/e=426.4(M+H⁺)〕を調製した。

【0163】

実施例3

10

20

30

40

50

8-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例1の一般的方法に従って、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドおよび1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンから表題化合物〔MS : m/e = 422. 3 (M+H⁺)〕を調製した。

【0164】

実施例4

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン
水素化ナトリウム(34mg, 60%)をN-メチル-2-ピロリドン(2mL)に懸濁し、
8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン(200mg)を攪拌下加えた。室温で5分間攪拌した後、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(79mg)を加えた。混合物を攪拌下100℃に加熱し、同温度で1時間保持した。冷却後、飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により所望の生成物(180mg, 73%)を得た。

MS : m/e = 585. 1 (M+H⁺)。

【0165】

実施例5

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-ピリジン-3-イルメチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン
実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩から表題化合物〔MS : m/e = 563. 3 (M+H⁺)〕を調製した。

【0166】

実施例6

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン
実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジンから表題化合物〔MS : m/e = 611. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0167】

実施例7

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン
実施例4の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩から表題化合物〔MS : m/e = 583. 2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0168】

実施例8

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン
実施例4の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩から表題化合物〔MS : m/e = 569. 2 (M+

10

20

30

40

50

H⁺)] を調製した。

【0169】

実施例 9

2-[8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-3-イル]-アセトアミド

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよび 2-ブロモアセトアミドから表題化合物 [MS : m/e = 529. 2 (M+H⁺)] を調製した。

【0170】

実施例 10

2-[8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-3-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよび 2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミドから表題化合物 [MS : m/e = 557. 2 (M+H⁺)] を調製した。

【0171】

実施例 11

[8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-3-イル]-酢酸メチルエステル

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよび ブロモ酢酸メチルから表題化合物 [MS : m/e = 544. 2 (M+H⁺)] を調製した。

【0172】

実施例 12

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-メトキシメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよび ブロモメチルメチルエーテルから表題化合物 [MS : m/e = 516. 2 (M+H⁺)] を調製した。

【0173】

実施例 13

2-[8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-3-イル]-マロン酸ジメチルエステル

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよび ブロモマロン酸ジメチルから表題化合物 [MS : m/e = 602. 0 (M+H⁺)] を調製した。

【0174】

実施例 14

(R, S)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピ

10

20

30

40

50

ロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよびフェニルグリシジルエーテルから表題化合物〔MS : $m/e = 622.1$ ($M+H^+$)〕を調製した。

【0175】

実施例15

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(4, 6-ジクロロ-ピリミジン-2-イル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2, 4, 6-トリクロロピリミジンから表題化合物〔MS : $m/e = 618.0$ ($M+H^+$)〕を調製した。

10

【0176】

実施例16

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから表題化合物〔MS : $m/e = 617.1$ ($M+H^+$)〕を調製した。

20

【0177】

実施例17

(R, S)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび3-ブプロモ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-プロパノールから表題化合物〔MS : $m/e = 584.0$ ($M+H^+$)〕を調製した。

30

【0178】

実施例18

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-ピリジン-2-イルメチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-ピコリルクロリド塩酸塩から表題化合物〔MS : $m/e = 563.3$ ($M+H^+$)〕を調製した。

【0179】

実施例19

8-3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-ピリジン-4-イルメチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

40

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび4-クロロメチルピリジン塩酸塩から表題化合物〔MS : $m/e = 563.3$ ($M+H^+$)〕を調製した。

【0180】

実施例20

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3,

50

5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2, 4-ジクロロピリミジンから表題化合物〔MS : $m/e = 584.1$ ($M+H^+$)〕を調製した。

【0181】

実施例21

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(4-クロロ-6-メチルピリミジン-2-イル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジンから表題化合物〔MS : $m/e = 598.0$ ($M+H^+$)〕を調製した。

【0182】

実施例22 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ヒドロキシ-プロピル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび(3-プロモプロポキシ)-tert-ブチルジメチルシランから表題化合物〔MS : $m/e = 530.2$ ($M+H^+$)〕を調製した。エタノール中のHCl (3%濃度)は中間体のTBDMSE-エーテルを開裂した。

【0183】

実施例23

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オ-トリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび(3-プロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシランから表題化合物〔MS : $m/e = 530.2$ ($M+H^+$)〕を調製した。エタノール中のHCl (3%濃度)は中間体のTBDMSE-エーテルを開裂した。

【0184】

実施例24

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロエトキシトリメチルシランから表題化合物〔MS : $m/e = 516.2$ ($M+H^+$)〕を調製した。シリカゲルクロマトグラフィーは中間体のTMSE-エーテルを開裂した。

【0185】

実施例25

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-ピリミジン-2-イル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロピリミジンから表題化合物〔MS : $m/e = 550.1$ ($M+H^+$)〕を調製した。

【0186】

実施例26

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3, 5-ジクロロピリジン-2-イル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オ

10

20

30

40

50

ン

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 2, 3, 5-トリクロロピリジンから表題化合物〔MS : m/e = 617. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0187】

実施例 27

2-(8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカ-3-イル)-6-メチルニコチノニトリル

10

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 2-クロロ-3-シアノピリジンから表題化合物〔MS : m/e = 588. 2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0188】

実施例 28

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 2, 3-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジンから表題化合物〔MS : m/e = 651. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

20

【0189】

実施例 29

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(5-エチルピリミジン-2-イル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 2-クロロ-5-エチルピリミジンから表題化合物〔MS : m/e = 578. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

30

【0190】

実施例 30

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジンから表題化合物〔MS : m/e = 618. 1 (M+H⁺)〕を調製した。

40

【0191】

実施例 31

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-クロロピラジン-2-イル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例 4 の一般的方法に従って、溶媒としての 1, 2-ジメトキシエタン中の 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 2, 3-ジクロロピラジンから表題化合物〔MS : m/e = 584. 1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0192】

実施例 32

50

〔8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカ-3-イル〕-酢酸エチルエステル
 実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよびプロモ酢酸エチルから表題化合物〔MS : m/e = 558. 2 (M+H⁺) 〕を調製した。

【0193】

実施例33

8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -3- (3-クロロキノキサリン-2-イル) -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン
 実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2, 3-ジクロロキノキサリンから表題化合物〔MS : m/e = 634. 0 (M+H⁺) 〕を調製した。

10

【0194】

実施例34

8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -3- (6-クロロピラジン-2-イル) -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン
 実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2, 6-ジクロロピラジンから表題化合物〔MS : m/e = 584. 1 (M+H⁺) 〕を調製した。

20

【0195】

実施例35

8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -1-フェニル-3-ピラジン-2-イル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン
 実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロピラジンから表題化合物〔MS : m/e = 550. 1 (M+H⁺) 〕を調製した。

30

【0196】

実施例36

〔8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカ-3-イル〕-アセトニトリル
 実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよびプロモアセトニトリルから表題化合物〔MS : m/e = 510. 1 (M⁺) 〕を調製した。

【0197】

実施例37

8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -3- (4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル) -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン
 実施例4の一般的方法に従って、8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロ-4, 6-ジメトキシピリミジンから表題化合物〔MS : m/e = 610. 0 (M+H⁺) 〕を調製した。

40

【0198】

実施例38

(S)-8- (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) -1-フェニル-3- (

50

4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよびトルエン-4-スルホン酸(S)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチルエステルから表題化合物〔MS: m/e = 598. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0199】

実施例39

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-(4, 6-ジメトキシ-[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

10

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジンから表題化合物〔MS: m/e = 679. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0200】

実施例40

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(3-クロロフェニル)-3-(4, 6-ジメトキシ-[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

20

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(3-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジンから表題化合物〔MS: m/e = 645. 1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0201】

実施例41

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(4, 6-メトキシ-[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

30

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジンから表題化合物〔MS: m/e = 625. 1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0202】

実施例42

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(4, 6-ジメトキシ-[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

40

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジンから表題化合物〔MS: m/e = 645. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0203】

実施例43

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(4-クロロフェニル)-3-(4, 6-ジメトキシ-[1, 3, 5]トリアジン-2-イル)-1, 3, 8-トリ

50

アザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(4-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジンから表題化合物〔MS : m/e = 645. 1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0204】

実施例44

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-ピリジン-3-イルメチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

10

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩から表題化合物〔MS : m/e = 597. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0205】

実施例45

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-ピリジン-3-イルメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

20

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩から表題化合物〔MS : m/e = 577. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0206】

実施例46

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-メトキシフェニル)-3-ピリジン-3-イルメチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-メトキシフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩から表題化合物〔MS : m/e = 592. 1 (M⁺)〕を調製した。

30

【0207】

実施例47

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-1-(2-メトキシフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例4の一般的方法に従って、溶媒としての1, 2-ジメトキシエタン中の8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-メトキシフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジンから表題化合物〔MS : m/e = 640. 2 (M⁺)〕を調製した。

40

【0208】

実施例48

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン (128 mg、0. 25 mmol) とトリエチルアミン (35 μ L、0. 27 mmol) のジクロロメタン (2 m

50

L) 溶液を 0℃ に冷却した。メタンスルホニルクロリド (19 μL, 0.25 mmol) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液を添加し、混合物を 0℃ で 4 時間攪拌した。重炭酸ナトリウム (飽和溶液、2.5 mL) を加え、相を分離し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:1) により、中間体のメシレートを得た。このメシレートをジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解し、重炭酸ナトリウム (70 mg, 0.74 mmol) およびイミダゾール (26 mg, 0.37 mmol) を加え、混合物を 80℃ で 2 日間攪拌した。溶媒のろ過および蒸発により残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : MeOH = 9:1) により精製して所望の生成物 (23 mg, 16%) を得た。MS: m/e = 580.1 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0209】

10

実施例 49

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-イソプロピルアミノ-プロピル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-4-オン
実施例 48 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-4-オンおよびイソプロピルアミンから表題化合物 [MS: m/e = 571.1 ($\text{M} + \text{H}^+$)] を調製した。

【0210】

実施例 50

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-4-オン

20

実施例 48 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-4-オンおよび 1-メチルピペラジンから表題化合物 [MS: m/e = 612.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)] を調製した。

【0211】

実施例 51

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-4-オン
実施例 48 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-4-オンおよびジメチルアミンから表題化合物 [MS: m/e = 557.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)] を調製した。

30

【0212】

実施例 52

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-イミダゾール-1-イルエチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-4-オン
実施例 49 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-4-オンおよびイミダゾールから表題化合物 [MS: m/e = 566.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)] を調製した。

40

【0213】

実施例 53

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-4-オン
実施例 48 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.5] デカン-4-オンおよびイソプロピルアミンから表題化合物 [MS: m/e = 557.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)] を調製した。

50

【0214】

実施例54

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

実施例48の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよび1-メチルピペラジンから表題化合物〔MS: $m/e = 598.1$ ($M+H^+$)〕を調製した。

【0215】

10

実施例55

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

実施例48の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよびジメチルアミンから表題化合物〔MS: $m/e = 543.2$ ($M+H^+$)〕を調製した。

【0216】

実施例56

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

20

実施例48の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよびジメチルアミンから表題化合物〔MS: $m/e = 557.2$ ($M+H^+$)〕を調製した。

【0217】

実施例57

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-イソプロピルアミノ-エチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

30

実施例48の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよびイソプロピルアミンから表題化合物〔MS: $m/e = 571.1$ ($M+H^+$)〕を調製した。

【0218】

実施例58

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

実施例48の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよびピロリジンから表題化合物〔MS: $m/e = 583.2$ ($M+H^+$)〕を調製した。

40

【0219】

実施例59

3-[8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカ-3-イル]-プロピオン酸エチルエステル

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン (1.0 g, 2.1 mmol)、フッ化セシウム (3.2 mL, 0.21 mmol) およびテトラエトキシシラン (475 μ L, 2.1 mmol) の混合物のTHF (10 mL) 溶液に、アクリル酸エチル (254 μ L, 2.3 mmol) を加えた。

50

混合物を室温で1日攪拌した。溶媒を蒸発させて残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：2）で精製して、所望の生成物（0.9g、75%）を得た。MS：m/e＝572.1（M+H⁺）。

【0220】

実施例60

3-〔8-（3，5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-4-オキソ-1-フェニル-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカ-3-イル〕-プロピオン酸メチルエステル

実施例59の一般的方法に従って、8-（3，5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-1-フェニル-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オンおよびアク
10
リル酸メチルから表題化合物〔MS：m/e＝558.2（M+H⁺）〕を調製した。

【0221】

実施例61

8-（3，5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-3-（6-クロロピリミジン-4-イル）-1-フェニル-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オン
8-（3，5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-1-フェニル-1，3，8-ト
20
リアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オン（0.1g、0.21mmol）、炭酸カリウム（59mg、0.42mmol）、CuCl（2mg、0.021mmol）、トリス〔2-（2-メトキシエトキシ）-エチル〕-アミン（1.5μL）と4，6-ジクロロピリミジン（32mg、0.21mmol）との混合物のキシレン（5mL）溶液を18時間攪拌し沸騰させた。混
合物を冷却し、水およびアンモニア水（10%）で洗浄し、再度水で洗浄した。溶媒を蒸
発させて残渣を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキ
サン＝1：2）で精製して、所望の生成物（29mg、24%）を得た。融点：212～2
14℃、MS：m/e＝584.1（M+H⁺）。

【0222】

実施例62

8-（3，5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-1-フェニル-3-ピリジン-4-イル-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オン
8-（3，5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-1-フェニル-1，3，8-ト
30
リアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オン（0.1g、0.21mmol）、4-ピリジルボロン酸（52mg、0.42mmol）、酢酸第二銅（58mg、0.32mmol）およびトリエチルアミン（60μL、0.42mmol）の混合物のジクロロメタン（2mL）溶液を室温で2日間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）によって、所望の生成物（26mg、21%）を得た。MS：m/e＝549.1（M+H⁺）。

【0223】

実施例63

8-（3，5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-1-（3-クロロフェニル）-1，3，8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オン
1-（3，5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-4-（3-クロロフェニルアミノ）
40
ピペリジン-4-カルボニトリル（6.2g、13mmol）のギ酸（80mL）溶液に、無水酢酸（80mL）を冷却しながら加えた。室温で2時間攪拌を続けた。溶媒を蒸発させることによって、白色泡状物7.2gを得た。この泡状物をさらに精製することなく次工程に用いた。

【0224】

その固体をギ酸（74mL）に溶解し、酢酸（7.4mL）を加えた。この溶液を室温一晩で攪拌した。溶媒を蒸発させ、飽和重炭酸ナトリウム溶液（150mL）を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させた。残渣は白色泡状物（7.5g）であった。これをさらに精製することなく次工程に用いた。

【0225】

その固体をオルトギ酸トリエチル（320mL）に溶解し、1週間沸騰させた。冷却後溶媒
50

を蒸発させて、褐色泡状物 8.5 g を得た。これをさらに精製することなく次工程に用いた。

【0226】

その固体をメタノール (300 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.03 g、27 mmol) をこの溶液に加え、混合物を室温で 1 時間、さらに 60 °C で 1 時間攪拌した。冷却後、溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン (250 mL) に溶解し、氷冷アンモニア (12 %) で洗浄した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を集め、MgSO₄ で乾燥した。蒸発により淡褐色残渣 8.1 g を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 50 : 1) により所望の生成物 (2.7 g、41 %) を得た。融点：235 ~ 236 °C、MS : m/e = 506.2 (M+H⁺)。 10

【0227】

実施例 64

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(4-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例 63 の一般的方法に従って、1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-(4-クロロフェニルアミノ)-ピペリジン-4-カルボニトリルから表題化合物 [融点 233 ~ 235 °C および MS : m/e = 506.2 (M+H⁺)] を調製した。

【0228】

実施例 65

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン 20

実施例 63 の一般的方法に従って、1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-(3, 4-ジクロロフェニルアミノ)-ピペリジン-4-カルボニトリルから表題化合物 [融点 220 ~ 222 °C および MS : m/e = 540.1 (M+H⁺)] を調製した。

【0229】

実施例 66

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例 63 の一般的方法に従って、1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリルアミノ-ピペリジン-4-カルボニトリルから表題化合物 [融点 164 ~ 168 °C および MS : m/e = 486.3 (M+H⁺)] を調製した。 30

【0230】

実施例 67

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例 63 の一般的方法に従って、1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-(2-クロロフェニルアミノ)-ピペリジン-4-カルボニトリルから表題化合物 [融点 157 ~ 159 °C および MS : m/e = 506.2 (M+H⁺)] を調製した。 40

【0231】

実施例 68

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-メトキシフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例 63 の一般的方法に従って、1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニルアミノ)-ピペリジン-4-カルボニトリルから表題化合物 [MS : m/e = 502.2 (M+H⁺)] を調製した。

【0232】

実施例 69

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン 50

5] デカン-4-オン

エチレンジアミン-トリメチルアルミニウム錯体 (0.8 mmol) を [8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オキソ-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-イル]-アセトニトリル (0.2 g、0.4 mmol) のトルエン (1.5 mmol) 溶液に加え、120℃に18時間加熱した。シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=9:1) により所望の生成物 (14 mg、6%) を得た。MS: m/e = 554.2 (M+H⁺)。

【0233】

実施例70

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン (253 mg) を、1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) に懸濁し、水素化ナトリウム (24 mg、60%) を攪拌下室温で加えた。15分後、ヨウ化メチル (78 mg) を加え、室温で一晩攪拌を続けた。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により、所望の生成物 (152 mg、59%) を得た。MS: m/e = 520.1 (M+H⁺)。

【0234】

実施例71

3-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン (253 mg) を、1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) に懸濁し、水素化ナトリウム (24 mg、60%) を攪拌下室温で添加した。15分後、1-ベンジル-(2-クロロメチル)-イミダゾール (121 mg) を加え、80℃で一晩攪拌を続けた。室温に冷却した後、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) により、所望の生成物 (215 mg、64%) を得た。MS: m/e = 676.0 (M+H⁺)。

【0235】

実施例72 8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例71の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オンおよび5-クロロメチル-2-オキサゾリジノンから表題化合物 [MS: m/e = 604.9 (M+H⁺)] を調製した。

【0236】

実施例73

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例71の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オンおよび1-クロロ-2-ジメチルアミノエタン塩酸塩から表題化合物 [MS: m/e = 577.0 (M+H⁺)] を調製した。

【0237】

実施例74

10

20

30

40

50

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例 71 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 1-(2-クロロエチル)-ピロリジン塩酸塩から表題化合物〔MS : m/e = 603. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0238】

実施例 75

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

10

実施例 71 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 4-クロロメチル-2-メチルチアゾール塩酸塩から表題化合物〔MS : m/e = 617. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0239】

実施例 76

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(6-クロロピリミジン-4-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

20

実施例 71 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 4, 6-ジクロロピリミジンから表題化合物〔MS : m/e = 618. 0 (100, M+H⁺)、620. 0 (80, M+H⁺)〕を調製した。

【0240】

実施例 77

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(3, 5-ジクロロピリジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

30

実施例 71 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 2, 3, 5-トリクロロピリジンから表題化合物〔MS : m/e = 652. 9 (100, M+H⁺)、654. 9 (100, M+H⁺)〕を調製した。

【0241】

実施例 78

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例 71 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-ピリミジンから表題化合物〔MS : m/e = 651. 9 (M+H⁺)〕を調製した。

40

【0242】

実施例 79

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-ピリミジン-2-イル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例 71 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 2-クロロピリミジンから表題化合物〔MS : m/e = 584. 0 (M+H⁺

50

)] を調製した。

【0243】

実施例80

2-[8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-4-オキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-3-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド

実施例71の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよび2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミドから表題化合物〔MS:m/e=591. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

10

【0244】

実施例81

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

実施例71の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよび3-ジメチルアミノプロピルクロリド塩酸塩から表題化合物〔MS:m/e=591. 1 (M+H⁺)〕を調製した。

20

【0245】

実施例82

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

実施例71の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよび4-クロロメチル-3, 5-ジメチルイソオキサゾールから表題化合物〔MS:m/e=615. 1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0246】

実施例83

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-ピリジン-3-イル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン(253mg)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、3-ピリジルボロン酸(246mg)、トリエチルアミン(101mg)および酢酸第二銅(136mg)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、所望の生成物(120g、41%)を得た。MS:m/e=583. 0 (M+H⁺)。

30

【0247】

実施例84

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-ピリジン-4-イル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

実施例83の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オンおよび4-ピリジンボロン酸から表題化合物〔MS:m/e=583. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

40

【0248】

実施例85

1-ベンジル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-4-オン

50

実施例 63 の一般的方法に従って、4-ベンジルアミノ-1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペリジン-4-カルボニトリルから表題化合物〔MS : m/e = 486. 3 (M+H⁺)〕を調製した。

【0249】

実施例 86

1-ベンジル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例 71 の一般的方法に従って、1-ベンジル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよびヨウ化メチルから表題化合物〔MS : m/e = 500. 3 (M+H⁺)〕を調製した。

10

【0250】

実施例 87

1-ベンジル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン塩酸塩

実施例 71 の一般的方法に従って、1-ベンジル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび1-(2-クロロエチル)-ピロリジンから表題化合物〔MS : m/e = 583. 2 (M+H⁺)〕を調製した。

20

【0251】

実施例 88

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

1-ベンジル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン (292 mg) をメタノール (5 mL) に溶解し、パラジウム-炭 (10%, 78 mg) を加えた。水素雰囲気中 (1 バール)、室温で 30 分間攪拌した後、混合物をセライト上でろ過し、溶媒を蒸発させた。

【0252】

残渣を 1, 2-ジクロロエタン (5 mL) に溶解し、2-クロロベンズアルデヒド (71 mg)、酢酸 (300 mg) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (148 mg) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、有機層を分離し、乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、所望の生成物 (160 g, 62%) を得た。MS : m/e = 520. 1 (M+H⁺)。

30

【0253】

実施例 89

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(3-クロロベンジル)-3-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン 実施例 88 の一般的方法に従って、1-ベンジル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-メチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび3-クロロベンズアルデヒドから表題化合物〔MS : m/e = 534. 2 (M+H⁺)〕を調製した。

40

【0254】

実施例 90

1-ベンゾイル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

1-ベンジル-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン (50 mg) をメタノール (2 mL) に溶解し、パラジウム-炭 (10%, 13 mg) を加えた。水素雰囲気中 (1 バール)、室温で 30 分間攪拌後、混合物をセライト上でろ過し、溶媒を蒸発させた。

【0255】

50

残渣をジクロロメタン（2 mL）に溶解し、トリエチルアミン（22 mg）を加え、混合物を0℃に冷却した。塩化ベンゾイル（14 mg）を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。水を添加し、有機層を分離し、乾燥した。溶媒を蒸発し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、所望の生成物（30 g、60%）を得た。MS：m/e=500.2（M+H⁺）。

【0256】

実施例91

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-4-オン

1-ベンジルペリジン-4-オン（18.9 g、100 mmol）の酢酸（150 mL）の溶液に、アニリン（10.2 g、110 mmol）とトリメチルシリルシアニド（12.5 mL、100 mmol）を0℃で加えた。懸濁液を室温で22時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷水（350 mL）に加え、アンモニアをpH9になるまで加えた。混合物をジクロロメタンで抽出した後、有機相を集め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルから結晶化して中間体であるアミノニトリル（19.2 g、66%）を得た。

【0257】

中間体のアミノニトリル（16.0 g、55 mmol）のギ酸（210 mL）溶液に、無水酢酸（210 mL）を冷却しながら加えた。室温で2.5時間攪拌を続けた。溶媒を蒸発させて白色泡状物を得た。この泡状物をさらに精製することなく次工程に用いた。

【0258】

この泡状物をギ酸（210 mL）に溶解し、酢酸（21 mL）を加えた。溶液を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、飽和重炭酸ナトリウム溶液（300 mL）を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、Na₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させた。残渣は白色泡状物（18.2 g）であった。この泡状物をさらに精製することなく次工程に用いた。

【0259】

この固体をオルトギ酸トリエチル（500 mL）に溶解し、1週間沸騰させた。冷却後、溶媒を蒸発させて褐色泡状物18.5 gを得た。これをさらに精製することなく次工程に用いた。

【0260】

この褐色泡状物（7.68 g、24 mmol）をTHF（80 mL）に溶解し、臭化メチルマグネシウム（24 mL、ジエチルエーテル中3 M、72 mmol）に室温でゆっくり加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム（100 mL）でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、MgSO₄で乾燥した。蒸発によって淡褐色残渣7.64 gを得た。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン=40：20：1）によって、中間体のn-ベンジル保護ペリジン（3.7 g、46%）を得た。

【0261】

この中間体（3.7 g、11 mmol）をメタノール（125 mL）に溶解し、パラジウム-炭（10%、1.25 g）を加えた。水素雰囲気中（1バル）、室温で一晩攪拌後、混合物をろ過し、溶媒を蒸発させた。

【0262】

残渣をジクロロメタン（200 mL）に溶解し、トリエチルアミン（2.1 mL、15 mmol）と3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド（1.8 mL、10 mmol）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、有機層を分離し、乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン=20：10：1）で精製して、所望の生成物（4.17 g、86%）を得た。MS：m/e=486.3（M+H⁺）。

【0263】

実施例 9 2

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - フェネチル - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン 実施例 9 1 の一般的方法に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン、アニリンおよび塩化フェネチルマグネシウムから表題化合物 [MS : m/e = 576. 0 (M+H⁺)] を調製した。

【0264】

実施例 9 3

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - イソプロピル - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン 実施例 9 1 の一般的方法に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン、アニリンおよび塩化イソプロピルマグネシウムから表題化合物 [MS : m/e = 514. 3 (M+H⁺)] を調製した。

【0265】

実施例 9 4

(rac) - 2 - ベンジル - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン 実施例 9 1 の一般的方法に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン、アニリンおよび塩化ベンジルマグネシウムから表題化合物 [MS : m/e = 562. 2 (M+H⁺)] を調製した。

【0266】

実施例 9 5

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1, 2 - ジフェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン 実施例 9 1 の一般的方法に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン、アニリンおよび塩化フェニルマグネシウムから表題化合物 [MS : m/e = 548. 1 (M+H⁺)] を調製した。

【0267】

実施例 9 6

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン 実施例 9 1 の一般的方法に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン、1 - メチルアニリンおよび塩化メチルマグネシウムから表題化合物 [MS : m/e = 500. 2 (M+H⁺)] を調製した。

【0268】

実施例 9 7

(rac) - 2 - ベンジル - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン 実施例 9 1 の一般的方法に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン、1 - メチルアニリンおよび塩化ベンジルマグネシウムから表題化合物 [MS : m/e = 576. 0 (M+H⁺)] を調製した。

【0269】

実施例 9 8

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - フェニル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン 実施例 9 1 の一般的方法に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン、1 - メチルアニリンおよび塩化フェニルマグネシウムから表題化合物 [MS : m/e = 562. 3 (M+H⁺)] を調製した。

【0270】

実施例 9 9

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - フ

10

20

30

40

50

ェニル-3-ピリジン-3-イルメチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン (200mg、0. 41mmol) をジメチルホルムアミド (10mL) に溶解し、水素化ナトリウム (40mg、鈹油中60%、1mmol) および3-クロロメチルピリジニウムクロリド (82mg、5mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。水 (30mL) を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、MgSO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、所望の生成物 (219mg、93%) を得た。MS:m/e = 577. 0 (M+H⁺)。 10

【0271】

実施例100

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2, 3-ジメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例99の一般的方法に従って、(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよびヨウ化メチルから表題化合物、MS:m/e = 500. 2 (M+H⁺) を調製した。

【0272】

実施例101 20

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例99の一般的方法に従って、(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび1-(2-クロロエチル)ピロリジンから表題化合物〔MS:m/e = 583. 2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0273】

実施例102

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-3-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン 30

実施例99の一般的方法に従って、(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび4-クロロメチル-2-メチルチアゾールから表題化合物〔MS:m/e = 597. 0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0274】

実施例103

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-シクロプロピルメチル-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン 40

実施例99の一般的方法に従って、(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび臭化シクロプロピルメチルから表題化合物〔MS:m/e = 540. 3 (M+H⁺)〕を調製した。

【0275】

実施例104

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-2-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン 50

実施例 99 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オンおよび 3 - ジメチルアミノ - プロピルクロリドから表題化合物 [MS : m/e = 571. 1 (M+H⁺)] を調製した。

【0276】

実施例 105

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2, 3 - ジメチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン

実施例 99 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オンおよびヨウ化メチルから表題化合物 [MS : m/e = 571. 1 (M+H⁺)] を調製した。

10

【0277】

実施例 106

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 3 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン

実施例 99 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オンおよび 1 - (2 - クロロエチル) - ピロリジンから表題化合物 [MS : m/e = 597. 1 (M+H⁺)] を調製した。

20

【0278】

実施例 107

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 3 - (2 - ピペリジン - 1 - イルエチル) - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン

実施例 99 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オンおよび 1 - (2 - クロロエチル) - ピペリジンから表題化合物 [MS : m/e = 610. 3 (M+H⁺)] を調製した。

30

【0279】

実施例 108

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 3 - (2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン

実施例 99 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オンおよび 1 - (2 - クロロエチル) - ピペラジンから表題化合物 [MS : m/e = 626. 1 (M+H⁺)] を調製した。

40

【0280】

実施例 109

(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - フェニル - 3 - ピリジン - 4 - イル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン

実施例 63 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オンおよびピリジン - 4 - ボロン酸から表題化合物 [MS : m/e = 563. 2 (M+H⁺)] を調製した。

【0281】

実施例 110

50

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

1-ベンジルピペリジン-4-オン (18.9 g、100 mmol) の酢酸 (150 mL) の溶液に、アニリン (10.2 g、110 mmol) およびトリメチルシリルシアニド (12.5 mL、100 mmol) を 0 °C で加えた。懸濁液を室温で 22 時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷水 (350 mL) に加え、アンモニアを pH が 9 になるまで加えた。混合物をジクロロメタンで抽出した後、有機相を集め、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルから結晶化して中間体のアミノニトリル (19.2 g、66%) を得た。

【0282】

この中間体のアミノニトリル (5.0 g、17.2 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、クロロスルホニルイソシアネート (1.65 mL、19 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌を続けた。溶媒の蒸発により白色固体を得、その白色固体をさらに精製することなく次の工程に用いた。

【0283】

この白色固体を 1 N 塩酸 (50 mL) に懸濁し、2 時間還流した。15% 水酸化ナトリウム溶液を添加することによって、pH を正確に 7 に調整し、次いで、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、MgSO₄ で乾燥した。蒸発によって固体残渣 5.4 g を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) によって、中間体の n-ベンジル保護スピロピペリジン (2.6 g、45%) を得た。

【0284】

この中間体 (500 mg、1.5 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、パラジウム-炭 (10%、100 mg) および濃塩酸 5 滴を添加した。水素雰囲気中 (1 バール)、室温で一晩攪拌後、混合物をろ過し、溶媒を蒸発させた。

【0285】

この残渣をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.63 mL、4.5 mmol) および 3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド (0.27 mL、1.5 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、有機層を分離、乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、所望の生成物 (414 mg、57%) を得た。MS : m/e = 486.3 (M + H⁺)。

【0286】

実施例 111

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オートル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例 110 の一般的方法に従って、1-ベンジルピペリジン-4-オンおよびオートルイジンから表題化合物 [MS : m/e = 498.3 (M - H⁺)] を調製した。

【0287】

実施例 112

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-3-ピリジン-3-イルメチル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例 121 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオンおよび 3-ヒドロキシメチル-ピリジンから表題化合物 [MS : m/e = 577.0 (M + H⁺)] を調製した。

【0288】

実施例 113

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1, 3-ジフェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例 110 の一般的方法に従って、1-ベンジルピペリジン-4-オン、アニリンおよ

10

20

30

40

50

びフェニルイソシアナートから表題化合物〔MS : m/e = 562.2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0289】

実施例114

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-ピリジン-3-イルメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例121の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2, 4-ジオンおよび3-ヒドロキシメチル-ピリジンから表題化合物〔MS : m/e = 591.1 (M+H⁺)〕を調製した。

10

【0290】

実施例115

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例99の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2, 4-ジオンおよび1-(2-クロロエチル)-ピロリジンから表題化合物〔MS : m/e = 597.1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0291】

実施例116

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例99の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2, 4-ジオンおよび4-クロロメチル-3, 5-ジメチルイソオキサゾールから表題化合物〔MS : m/e = 609.0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0292】

実施例117

3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例99の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2, 4-ジオンおよび2-クロロメチル-ベンゾイミダゾールから表題化合物〔MS : m/e = 630.0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0293】

実施例118

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-メチルチアゾール-4-イルメチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例99の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2, 4-ジオンおよび4-クロロメチル-2-メチルチアゾールから表題化合物〔MS : m/e = 611.0 (M+H⁺)〕を調製した。

【0294】

実施例119

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-〔1, 2, 4〕オキサアジアゾール-3-イルメチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4.5〕デ

20

30

40

50

カン-2, 4-ジオン

実施例99の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオンおよび3-クロロメチル-1, 2, 4-オキサジアゾールから表題化合物〔MS: m/e = 581. 2 (M⁺)〕を調製した。

【0295】

実施例120

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例99の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオンおよび5-クロロメチル-2-オキサアゾリジノンから表題化合物〔MS: m/e = 599. 0 (M⁺)〕を調製した。

【0296】

実施例121

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-フラン-2-イルメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン(200mg, 0. 41mmol)を乾燥ジオキサン(10mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(145mg, 0. 54mmol)、フルフリルアルコール(53. 1mg, 0. 54mmol)およびジエチルアゾジカルボキシレート(トルエン中40%, 0. 54mmol)を順次加え、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製して、所望の生成物(143mg, 61%)を得た。MS: m/e = 566. 1 (M+H⁺)。

【0297】

実施例122

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-フラン-3-イルメチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例121の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオンおよび3-フランメタノールから表題化合物〔MS: m/e = 566. 1 (M⁺)〕を調製した。

【0298】

実施例123

(S)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(5-オキソピロリジン-2-イルメチル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例121の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオンおよび(S)-5-ヒドロキシメチル-2-ピロリジノンから表題化合物〔MS: m/e = 583. 1 (M⁺)〕を調製した。

【0299】

実施例124

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例121の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオンおよび5-メチルイソオキサゾール-3-メタノールから表題化合物〔MS: m/e = 5

10

20

30

40

50

95.0 (M^+) を調製した。

【0300】

実施例125

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-フラン-3-イルエチル-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

実施例121の一般的方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオンおよび3-フランメタノールから表題化合物〔MS: m/e = 580.1 (M^+)〕を調製した。

【0301】

10

実施例126

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-フラン-2-イルメチル-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

実施例121の一般的方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオンおよびフルフリルアルコールから表題化合物〔MS: m/e = 580.0 (M^+)〕を調製した。

【0302】

実施例127

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-チオフェン-2-イルメチル-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

20

実施例121の一般的方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオンおよび2-チオフェンメタノールから表題化合物〔MS: m/e = 596.0 (M^+)〕を調製した。

【0303】

実施例128

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

30

実施例121の一般的方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオンおよびN-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンから表題化合物〔MS: m/e = 613.1 (M^+)〕を調製した。

【0304】

実施例129

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-ヒドロキシ-1,3-ジフェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2-オン

1-ベンジルペリジン-4-オン (18.9 g、100 mmol) の酢酸 (150 mL) の溶液に、アニリン (10.2 g、110 mmol) およびトリメチルシリルシアニド (12.5 mL、100 mmol) を0℃で添加した。懸濁液を室温で22時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷水 (350 mL) に加え、pHが9になるまでアンモニアを加えた。混合物をジクロロメタンで抽出した後、有機相を集め、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルから結晶化して、中間体のアミノニトリル (19.2 g、66%) を得た。

40

【0305】

この中間体のアミノニトリル (5.0 g、17.2 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液にフェニルイソシアネート (2.20 mL、20 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌を続けた。溶媒の蒸発により白色固体を得、これをさらに精製することなく次工程に用いた。

【0306】

50

この白色固体を1 N塩酸（50 mL）に懸濁し、2時間還流した。15%水酸化ナトリウム溶液を加えることによって、pHを正確に7に調整し、次いで、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、MgSO₄で乾燥し、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）によって、中間体のn-ベンジル保護スピロペリジン（5.54 g、78%）を得た。

【0307】

このn-ベンジル保護スピロペリジン（4.0 g、9.7 mmol）をテトラヒドロフラン（50 mL）に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウム（24 mL、THF中1 M）を0℃で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン＝40：10：1）に付すことにより、還元された中間体（874 mg、22%）を得た。

10

【0308】

この中間体（870 mg、2.1 mmol）をメタノール（30 mL）に溶解し、パラジウム-炭（10%、200 mg）および濃塩酸5滴を加えた。水素雰囲気中（1バール）、室温で一晩攪拌後、混合物をろ過し、溶媒を蒸発させた。

【0309】

この残渣をジクロロメタン（20 mL）に溶解し、トリエチルアミン（1.2 mL、8.5 mmol）および3,5-ビストリフルオロメチルーベンゾイルクロリド（0.42 mL、2.3 mmol）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、有機層を分離、乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、所望の生成物（497 mg、42%）を得た。MS：m/e＝564.1（M+H⁺）。

20

【0310】

実施例1308-（3,5-ビストリフルオロメチルーベンゾイル）-4-メトキシ-1,3-ジフェニル-1,3,8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン表題化合物〔MS：m/e＝578.0（M⁺）〕を実施例129の副生成物として得た。

【0311】

実施例131

8-（3,5-ビストリフルオロメチルーベンゾイル）-1-o-トリル-1,3,8-トリアザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン1-ベンジルペリジン-4-オン（37.8 g、200 mmol）の酢酸（300 mL）の溶液に、o-トリルイジン（23.8 g、220 mmol）およびトリメチルシリルシアニド（25.0 mL、200 mmol）を0℃で加えた。懸濁液を室温で22時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷水（500 mL）に加え、pHが9になるまでアンモニアを添加した。混合物をジクロロメタンで抽出した後、有機相を集め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルから結晶化して、中間体のアミノニトリル（46.2 g、75%）を得た。

30

【0312】

この中間体のアミノニトリル（29.58 g、96 mmol）を酢酸（200 mL）に溶解し、PtO₂（1.3 g、5.7 mmol）を加え、反応混合物を、2.7バール、室温で3日間水素化した。酢酸を蒸発させ、残渣を、pHが9になるまで飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理した。次いで、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、MgSO₄で乾燥した。蒸発によって、油状物21.2 g（71%）を得た。

40

【0313】

この中間体のトリアミン（3.2 g、10.2 mmol）のジクロロメタン（330 mL）およびトリエチルアミン（2.9 mL、20.5 mmol）溶液に、クロロギ酸トリクロロメチル（0.446 mL、3.6 mmol）のジクロロメタン（30 mL）溶液を-20℃で加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水（50 mL）を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、MgSO₄で乾燥した。蒸発およびシリカゲルクロマトグラフ

50

ィー（ジクロロメタン：メタノール＝９９：１）により中間体のＮ－ベンジル保護スピロピペリジン（１．４ｇ、４１％）を得た。

【０３１４】

この中間体のＮ－ベンジル保護スピロピペリジン（３．０５ｇ、９．１mmol）をメタノール（１２０mL）に溶解し、パラジウム－炭（１０％、６１０mg）および濃塩酸２０滴を加えた。水素雰囲気中（１バル）、室温で一晩攪拌後、混合物をろ過し、溶媒を蒸発させた。

【０３１５】

残渣をジクロロメタン（１００mL）に溶解し、トリエチルアミン（３．３７mL、２６．６mmol）および３，５－ビストリフルオロメチルーベンゾイルクロリド（２．４５mL、８．９mmol）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加し、有機層を分離、乾燥した。溶媒を蒸発させ、ジクロロメタンから再結晶化して、所望の生成物を白色結晶（３．２９ｇ、７６％）として得た。MS：m/e＝４８６．３（M＋H⁺）。

【０３１６】

実施例１３２８－（３，５－ビストリフルオロメチルーベンゾイル）－３－（２－ピロリジン－１－イルエチル）－１－オートル－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２－オン

実施例９９の一般的方法に従って、８－（３，５－ビストリフルオロメチルーベンゾイル）－１－オートル－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２－オンおよび１－（２－クロロエチル）－ピロリジンから表題化合物〔MS：m/e＝５８３．２（M＋H⁺）〕を調製した。

【０３１７】

実施例１３３

８－（３，５－ビストリフルオロメチルーベンゾイル）－３－メチルー１－オートル－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－４－オン

実施例４の一般的方法に従って、溶媒としての１，２－ジメトキシエタン中の８－（３，５－ビストリフルオロメチルーベンゾイル）－１－オートル－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－４－オンおよびヨードメタンから表題化合物〔MS：m/e＝５００．２（M＋H⁺）〕を調製した。

【０３１８】

実施例１３４

８－（３，５－ビストリフルオロメチルーベンゾイル）－３－（２－メチルチアゾール－４－イルメチル）－１－オートル－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－４－オン

実施例４の一般的方法に従って、溶媒としての１，２－ジメトキシエタン中の８－（３，５－ビストリフルオロメチルーベンゾイル）－１－オートル－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－４－オンおよび４－クロロメチルー２－メチルチアゾールから表題化合物〔MS：m/e＝５９７．０（M＋H⁺）〕を調製した。

【０３１９】

実施例１３５

８－（３，５－ビストリフルオロメチルーベンゾイル）－１－（２－クロロフェニル）－１，３，８－トリアザスピロ〔４．５〕デカン－２，４－ジオン

１－（３，５－ビストリフルオロメチルーベンゾイル）－４－（２－クロロフェニルアミノ）－ピペリジン－４－カルボニトリル（５．０ｇ、１０．５mmol）のジクロロメタン（５０mL）溶液に、クロロスルホニルイソシアネート（１mL、１１．５mmol）を加えた。室温で１時間攪拌を続けた。溶媒の蒸発により、白色泡状物を得た。この泡状物をさらに精製することなく次工程に用いた。

【０３２０】

この白色泡状物を１N塩酸（５０mL）に懸濁し、２時間還流した。得られた懸濁液をろ過して固体残渣５．４ｇを得た。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝

10

20

30

40

50

2 : 1) および酢酸エチル／*n*-ヘキサンからの再結晶化により、所望の生成物 (2.9 g、53%) を得た。融点 153 ~ 154 °C、MS : $m/e = 520.1$ ($M+H^+$)。

【0321】

実施例 136

(Rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 2-メチル-3-フェニル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例 62 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オンおよび 4-フェニルボロン酸から表題化合物 [MS : $m/e = 576.0$ ($M+H^+$)] を調製した。

10

【0322】

実施例 137

(Rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 3-(2-メトキシエチル) - 2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例 99 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オンおよび 2-クロロエチル-メチルエーテルから表題化合物 [MS : $m/e = 542.2$ ($M+H^+$)] を調製した。

20

【0323】

実施例 138

(Rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 3-シクロプロピルメチル-2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例 99 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オンおよび臭化シクロプロピルメチルから表題化合物 [MS : $m/e = 554.2$ ($M+H^+$)] を調製した。

【0324】

実施例 139

(Rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 3-(2, 2-ジフルオロエチル) - 2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例 99 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オンおよび臭化 2, 2-ジフルオロエチルから表題化合物 [MS : $m/e = 564.2$ ($M+H^+$)] を調製した。

30

【0325】

実施例 140

(Rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 2-メチル-3-(3-メチルブタ-2-エニル) - 1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オン

実施例 99 の一般的方法に従って、(rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-4-オンおよび 1-ブロモ-3-メチル-2-ブテンから表題化合物 [MS : $m/e = 568.2$ ($M+H^+$)] を調製した。

40

【0326】

実施例 141

(Rac) - 8 - (3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) - 2-メチル-3-(2-モルホリン-4-イルエチル) - 1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4

50

． 5〕デカン-4-オン

実施例 99 の一般的方法に従って、(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 4-(クロロエチル)モルホリンから表題化合物〔MS : m/e = 613. 2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0327】

実施例 142

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

10

実施例 99 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オンおよび 2-クロロメチル-1-メチル-1H-イミダゾールから表題化合物〔MS : m/e = 580. 3 (M+H⁺)〕を調製した。

【0328】

実施例 143

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例 121 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオンおよび 1-メチルイミダゾール-2-メタノールから表題化合物〔MS : m/e = 614. 1 (M+H⁺)〕を調製した。

20

【0329】

実施例 144

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例 121 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオンおよび 1, 5-ジメチルピラゾール-3-メタノールから表題化合物〔MS : m/e = 627. 1 (M⁺)〕を調製した。

30

【0330】

実施例 145

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-(2-クロロフェニル)-3-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオン

実施例 121 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-2, 4-ジオンおよび 3-ジメチルアミノ-1-プロピルクロリドから表題化合物〔MS : m/e = 585. 1 (M⁺)〕を調製した。

40

【0331】

実施例 146

(rac)-8-(3, 5-ジメトキシベンゾイル)-2-メチル-1-オトリル-1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン-4-オン

実施例 91 の一般的方法に従って、1-ベンジルペリジン-4-オン、1-メチルアニリン、臭化メチルマグネシウムおよび 3, 5-ジメトキシベンゾイルクロリドから表題化合物〔MS : m/e = 424. 5 (M+H⁺)〕を調製した。

【0332】

実施例 147

50

(rac) - 8 - (3, 5 - ジクロロベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン

実施例 91 の一般的方法に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン、1 - メチルアニリン、臭化メチルマグネシウムおよび 3, 5 - ジクロロベンゾイルクロリドから表題化合物 [MS : m/e = 432. 4 (M+H⁺)] を調製した。

【0333】

実施例 148

(rac) - 8 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン

実施例 91 の一般的方法に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン、1 - メチルアニリン、臭化メチルマグネシウムおよび 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロリドから表題化合物 [MS : m/e = 450. 4 (M+H⁺)] を調製した。

【0334】

実施例 149

(rac) - 8 - (3, 5 - ジフルオロベンゾイル) - 2 - メチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 4 - オン

実施例 91 の一般的方法に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オン、1 - メチルアニリン、臭化メチルマグネシウムおよび 3, 5 - ジフルオロベンゾイルクロリドから表題化合物 [MS : m/e = 400. 5 (M+H⁺)] を調製した。

【0335】

実施例 150

8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 3 - シクロプロピルメチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オン

実施例 99 の一般的方法に従って、8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンおよびシクロプロピルメチルブロミドから表題化合物 [MS : m/e = 540. 4 (M+H⁺)] を調製した。

【0336】

実施例 151

8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 3 - メチル - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オン

実施例 99 の一般的方法に従って、8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンおよびヨウ化メチルから表題化合物 [MS : m/e = 500. 2 (M+H⁺)] を調製した。

【0337】

実施例 152

8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 3 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オン

実施例 99 の一般的方法に従って、8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンおよび 4 - (クロロエチル) モルホリンから表題化合物 [MS : m/e = 599. 1 (M+H⁺)] を調製した。

【0338】

実施例 153

8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 3 - (2 - メトキシエチル) - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オン

実施例 99 の一般的方法に従って、8 - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - 1 - オートリル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2 - オンおよび 2 - クロロメチルメチルエーテルから表題化合物 [MS : m/e = 544. 2 (M+H⁺)] を調製した。

10

20

30

40

50

【0339】

実施例154

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2-オン
実施例99の一般的方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2-オンおよび3-ジメチルアミノ-1-プロピルクロリドから表題化合物〔MS:m/e=571.1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0340】

実施例155

3-アセチル-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2-オン
実施例99の一般的方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-1-オトリル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2-オンおよび塩化アセチルから表題化合物〔MS:m/e=528.1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0341】

実施例156

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン
ナトリウムエトキシド(22g、0.96mol)のNaの800mLの乾燥エタノールへのゆっくりした添加により調製した)溶液に、シアン化ベンジル(113g、1.05mol)およびN-ベンジル-4-ピペリドン(90g、0.48mol)を室温で添加した。反応混合物を85℃で3時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。残渣を水(1Kg)と濃塩酸(200mL)の混合物中に注いだ。次いで、固体水酸化ナトリウムを加えてpHを9に調整し、混合物を酢酸エチル(各500mL)で3回抽出した。有機相を集め、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:トリエチルアミン=80:20:1)により、(1-ベンジルピペリジン-4-イリデン)-フェニルアセトニトリルを黄色結晶(135g、97%)として得た。

【0342】

中間体の(1-ベンジル-ピペリジン-4-イリデン)-フェニルアセトニトリル(135g、0.47mol)のエタノール(400mL)溶液にシアン化カリウム(30g、0.47mol)の水(80mL)の溶液を加えた。90℃で一晩攪拌を続けた。溶媒を蒸発させた。残渣を2N塩酸(300mL)に取り、濃塩酸(50mL)を加えてpHを1~2に調整した。反応混合物を還流下一晩攪拌した。室温に冷却後、pHが8~9になるまで固体炭酸ナトリウムを加え、混合物を塩化メチレン(各300mL)で3回抽出した。有機相を集め、MgSO₄で乾燥し、蒸発させた。粗生成物を酢酸エチル(300mL)に懸濁し、室温で一晩放置した。結晶をろ去し、乾燥して、中間体の(rac)-8-ベンジル-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン106g(68%)を得た。

【0343】

中間体の(rac)-8-ベンジル-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン(4.0g、12mmol)をメタノール(100mL)に溶解し、濃塩酸(1mL)およびパラジウム-炭(10%、0.60g)を加えた。水素雰囲気中(1バル)室温で一晩攪拌後、混合物をろ過し、溶媒を蒸発させた。

【0344】

残渣をジクロロメタン(100mL)に溶解し、トリエチルアミン(5.5mL、40mmol)および3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド(2.7mL、15mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、有機層を分離、乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:トリエチルアミン=30:10:1)により精製して、所望の生成物(3.44g、59%)を得

10

20

30

40

50

た。MS : m/e = 485.3 (M+H⁺)。

【0345】

実施例157

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

実施例121の一般的方法に従って、(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオンおよびヨウ化メチルから表題化合物〔MS : m/e = 499.2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0346】

10

実施例158

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(2-モルホリン-4-イルエチル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

実施例121の一般的方法に従って、(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオンおよびN-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリンから表題化合物〔MS : m/e = 598.1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0347】

実施例159

20

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-フェニル-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

実施例121の一般的方法に従って、(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオンおよび1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジンから表題化合物〔MS : m/e = 582.2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0348】

実施例160

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン

30

実施例121の一般的方法に従って、(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオンおよび3-ジメチルアミノ-1-プロパノールから表題化合物〔MS : m/e = 570.2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0349】

実施例161

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン

40

(rac)-8-ベンジル-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン(10.0g、30mmol、実施例156に記載の合成)をトルエン(200mL)に溶解した。反応温度が10℃を超えないように水素化ジイソブチルアルミニウム(220mL、THF中1M、220mmol)を氷浴で冷却しながらゆっくり加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌した。メタノール(6mL)および水(6mL)の混合物を室温で添加した。生じたゲルをディカリット(dicalit)でろ過し、塩化メチレンで洗浄した。ろ液を蒸発させて、8-ベンジル-3-ヒドロキシ-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オンをジアステレオマーの混合物(8.0g、80%)として得た。

【0350】

中間体の8-ベンジル-3-ヒドロキシ-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]

50

〕デカン-1-オン（8.0 g、23.8 mmol）を氷酢酸（50 mL）に溶解し、1.5時間還流した。反応混合物を氷水（500 mL）中に注ぎ、固体水酸化ナトリウムを加えてpHを8～9に調整した。混合物を酢酸エチル（各300 mL）で3回抽出した。有機相を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。粗生成物を塩化メチレンから再結晶化して、8-ベンジル-4-フェニル-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-エン-1-オンを白色結晶（2.64 g、35%）として得た。

【0351】

中間体の8-ベンジル-4-フェニル-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-3-エン-1-オン（3.7 g、11.6 mmol）をメタノール（100 mL）に溶解し、濃塩酸（1 mL）およびパラジウム-炭（10%、0.60 g）を加えた。水素雰囲気中（1バル）
10

【0352】

残渣をジクロロメタン（100 mL）に溶解し、トリエチルアミン（8.1 mL、58 mmol）および3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド（2.65 mL、15 mmol）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、有機層を分離、乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝98：2）で精製して、所望の生成物（4.65 g、85%）を得た。MS：m/e＝471.2（M+H⁺）。

【0353】

実施例162（rac）-8-（3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-2-メ
20

チル-4-フェニル-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン
実施例99の一般的方法に従って、（rac）-8-（3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-4-フェニル-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オンおよびヨウ化メチルから表題化合物〔MS：m/e＝485.3（M+H⁺）〕を調製した。

【0354】

実施例163

（rac）-8-（3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-4-フェニル-2-
（2-ピロリジン-1-イルエチル）-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン

実施例99の一般的方法に従って、（rac）-8-（3, 5-ビストリフルオロメチル-
30

ベンゾイル）-4-フェニル-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オンおよび1-（2-クロロエチル）-ピロリジンから表題化合物〔MS：m/e＝568.3（M+H⁺）〕を調製した。

【0355】

実施例164

（rac）-8-（3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-2-（2-メトキシ
エチル）-4-フェニル-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン

実施例99の一般的方法に従って、（rac）-8-（3, 5-ビストリフルオロメチル-
40

ベンゾイル）-4-フェニル-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オンおよび2-クロロエチルメチルエーテルから表題化合物〔MS：m/e＝529.2（M+H⁺）〕を調製した。

【0356】

実施例165

（rac）-8-（3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル）-2-（2-モルホリ
ン-4-イルエチル）-4-フェニル-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン

実施例99の一般的方法に従って、（rac）-8-（3, 5-ビストリフルオロメチル-
50

ベンゾイル）-4-フェニル-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オンおよび4-（2-クロロエチル）-モルホリンから表題化合物〔MS：m/e＝584.1（M+H⁺）〕を調製した。

【0357】

実施例166

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン
実施例99の一般的方法に従って、(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オンおよび3-ジメチルアミノ-1-プロピルクロリドから表題化合物〔MS:m/e=556.2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0358】

実施例167

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-フェニル-2-ピリジン-3-イルメチル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン
実施例99の一般的方法に従って、(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オンおよび3-(クロロメチル)ピリジンから表題化合物〔MS:m/e=562.3 (M+H⁺)〕を調製した。

【0359】

実施例168

(rac)-8-(3,5-ビストリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メタノン

(rac)-8-ベンジル-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン(3.0g、9.0mmol、実施例156に記載の合成)を乾燥テトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(3.1g、11.7mmol)、メタノール(0.374g、11.7mmol)およびジエチルアゾジカルボキシレート(5.35mL、トルエン中40%、11.7mmol)を順次添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール:トリエチルアミン=98:1:1)で精製して、中間体の(rac)-8-ベンジル-2-メチル-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン(2.57g、82%)を得た。

【0360】

水素化リチウムアルミニウム(1.39g、37mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、中間体の(rac)-8-ベンジル-2-メチル-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1,3-ジオン(2.55g、7.32mmol、乾燥テトラヒドロフラン20mLに溶解した)をゆっくり添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。水(1.4mL)、水酸化ナトリウム(水中15%、1.5mL)および水(4.2mL)を滴下した。沈殿物をろ去し、ろ液を蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:トリエチルアミン=30:20:1)で精製して、中間体の(rac)-8-ベンジル-2-メチル-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(1.40g、60%)を得た。

【0361】

中間体の(rac)-8-ベンジル-2-メチル-4-フェニル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン(1.29g、2.51mmol)をメタノール(50mL)に溶解し、濃塩酸(0.3mL)とパラジウム-炭(10%、0.214g)を加えた。水素雰囲気(1bar)中、室温で一晩攪拌後、混合物をろ過し、溶媒を蒸発させた。

【0362】

残渣をジクロロメタン(50mL)に溶解し、トリエチルアミン(2.04mL、20mmol)と3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド(0.95mL、5.2mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、有機層を分離し、乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル:トリエチルアミン=10:20:1)により精製して、所望の生成物(1.18g、62%)を

10

20

30

40

50

得た。MS : m/e = 471.2。

【0363】

実施例169

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オン

標記化合物〔MS : m/e = 483.1 (M+H⁺)〕を、オトリルシアニドおよびN-ベンジル-4-ピペリドンから実施例156および161の一般的な方法に従って調製した。水素による二重結合の還元は成功せず、2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オンのコアを、2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-1-オンのコアの代わりに得た。

10

【0364】

実施例170

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-メチル-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オン

実施例99の一般的な方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オンおよびヨウ化メチルから表題化合物〔MS : m/e = 497.1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0365】

実施例171

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-シクロプロピルメチル-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オン

20

実施例99の一般的な方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オンおよび臭化シクロプロピルメチルから表題化合物〔MS : m/e = 537.2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0366】

実施例172

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オン

30

実施例99の一般的な方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オンおよび1-(2-クロロエチル)-ピロリジンから表題化合物〔MS : m/e = 580.1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0367】

実施例173

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(2-モルホリン-4-イルエチル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オン

実施例99の一般的な方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オンおよび1-(2-クロロエチル)-モルホリンから表題化合物〔MS : m/e = 596.1 (M+H⁺)〕を調製した。

40

【0368】

実施例174

8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オン

実施例99の一般的な方法に従って、8-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリル-2,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカ-3-エン-1-オンおよび3-ジメチルアミノ-1-プロピルクロリドから表題化合物〔MS : m/e = 568.2

50

($M+H^+$)] を調製した。

【0369】

実施例 175

8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-2-ピリジン-3-イルメチル-4-オトリル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-3-エン-1-オン

実施例 99 の一般的方法に従って、8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカ-3-エン-1-オンおよび 3-クロロメチルピリジンから表題化合物 [$MS : m/e = 574. 1 (M+H^+)$] を調製した。

【0370】

10

実施例 176

(rac)-8-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-オトリル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

標記化合物 [$MS : m/e = 485. 3 (M+H^+)$] を、オトリルシアニドおよび N-ベンジル-4-ピペリドンから実施例 156 および 161 の一般的な方法に従って調製した。水素による還元を 3 日間行って、二重結合も還元した。

【0371】

実施例 A

1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル) ピペリジン-4-オン
3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド (17. 4 g、63 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液を、温度が 20 °C より上昇しないように、トリフルオロ酢酸 4-ピペリドン (13. 4 g、63 mmol) およびトリエチルアミン (22 mL、158 mmol) の溶液に冷却しながら加えた。室温で 2 時間反応を続けた。水を加え、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を集め、 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル : N-ヘキサン = 1 : 1) により所望の生成物 (20. 2 g、94%) を得た。融点 : 155 ~ 157 °C および $MS : m/e = 339. 1 (M^+)$ 。

20

【0372】

実施例 B

1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-(3-クロロフェニルアミノ)-ピペリジン-4-カルボニトリル

30

1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペリジン-4-オン (5. 1 g、15 mmol) の酢酸 (20 mL) 中の溶液に温度が 20 °C より上昇しないように、3-クロロアニリン (1. 7 mL、16. 5 mmol) およびトリメチルシリルシアニド (1. 9 mL、15 mmol) を冷却しながら添加した。懸濁液を室温で 6 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、氷水 (350 mL) に加え、アンモニア (55 mL、25%) を混合物に添加し、この混合物を 15 分間攪拌した。混合物をジクロロメタンで抽出した後、有機相を集め、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルから結晶化して、所望の生成物 (5. 3 g、74%) を得た。融点 : 205 ~ 207 °C および $MS : m/e = 476. 1 (M+H^+)$ 。

40

【0373】

実施例 C

1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-(4-クロロフェニルアミノ)-ピペリジン-4-カルボニトリル

実施例 B の一般的方法に従って、1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-ピペリジン-4-オンおよび 4-クロロアニリンから表題化合物 [融点 176 ~ 180 °C および $MS : m/e = 474. 1 (M-H^-)$] を調製した。

【0374】

実施例 D

1-(3, 5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)-4-(3, 4-ジクロロフェニル)

50

ルアミノ)ーピペリジンー4ーカルボニトリル

実施例Bの一般的方法に従って、1ー(3, 5ービストリフルオロメチルーベンゾイル)ーピペリジンー4ーオンおよび3, 4ージクロロアニリンから表題化合物〔融点195～197℃およびMS:m/e=512.1 (M+H⁺)〕を調製した。

【0375】

実施例E

1ー(3, 5ービストリフルオロメチルーベンゾイル)ー4ーオトリルアミノピペリジンー4ーカルボニトリル

実施例Bの一般的方法に従って、1ー(3, 5ービストリフルオロメチルーベンゾイル)ーピペリジンー4ーオンおよび2ーメチルアニリンから表題化合物〔融点141～142℃およびMS:m/e=456.3 (M+H⁺)〕を調製した。

【0376】

実施例F

1ー(3, 5ービストリフルオロメチルーベンゾイル)ー4ー(2ークロロフェニルアミノ)ーピペリジンー4ーカルボニトリル

実施例Bの一般的方法に従って、1ー(3, 5ービストリフルオロメチルーベンゾイル)ーピペリジンー4ーオンおよび2ークロロアニリンから表題化合物〔MS:m/e=474.1 (M-H⁻)〕を調製した。

【0377】

実施例G

1ー(3, 5ービストリフルオロメチルーベンゾイル)ー4ー(2ーメトキシフェニルアミノ)ーピペリジンー4ーカルボニトリル

実施例Bの一般的方法に従って、1ー(3, 5ービストリフルオロメチルーベンゾイル)ーピペリジンー4ーオンおよびoーアニシジンから表題化合物〔MS:m/e=472.2 (M+H⁺)〕を調製した。

【0378】

実施例H

4ーベンジルアミノー1ー(3, 5ービストリフルオロメチルーベンゾイル)ーピペリジンー4ーカルボニトリル

実施例Bの一般的方法に従って、1ー(3, 5ービストリフルオロメチルーベンゾイル)ーピペリジンー4ーオンおよびベンジルアミンから表題化合物〔MS:m/e=456.3 (M+H⁺)〕を調製した。

MSm/e(%) : 586 (M+H⁺, 100)。

【0379】

実施例AA

以下の組成の錠剤を通常の方法で製造した。

	mg/錠剤
活性物質	5
ラクトース	45
コーンスターチ	15
微結晶セルロース	34
ステアリン酸マグネシウム	1
錠剤重量	100

【0380】

実施例BB

以下の組成のカプセルを製造した。

10

20

30

40

	mg／カプセル
活 性 物 質	1 0
ラクトース	1 5 5
コーンスターチ	3 0
タ ル ク	5

カプセル充填量 2 0 0

【 0 3 8 1 】

活性物質、ラクトースおよびコーンスターチをまずミキサーで混合し、次いで粉碎機で混合した。混合物をミキサーに戻し、タルクを加えて十分に混合した。混合物を機械により硬ゼラチンカプセル中に充填した。

10

【 0 3 8 2 】

実施例 C C

以下の組成の坐薬を製造した。

	mg／坐剤
活性物質	1 5
坐剤賦形剤	1 2 8 5
合計	1 3 0 0

【 0 3 8 3 】

坐剤賦形剤をガラスまたは鋼容器中で溶かし、十分に混合し、4 5 ℃に冷却した。その後すぐに、微粉末の活性物質を添加し、完全に分散するまで攪拌した。混合物を適切な寸法の坐剤型中に注入し、冷却し、次いで坐剤を型から取り出し、ワックス紙または金属箔中に個別に包装した。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
		A 6 1 P 37/08	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 ゴデル・ティエリー
スイス国、ツェーハー 4 0 5 6 バーゼル、ミットレレ・シュトラッセ 7
- (72)発明者 ゴーグレイ、アニック
フランス国、エフ 6 8 0 0 0 コルマル、ミットレール・センヴェーク 1 3
- (72)発明者 ホフマン、トルシュテン
ドイツ国、7 9 5 7 6 ヴァイル・アム・ライン、クラインヒューニンガー・シュトラッセ 1 5
- (72)発明者 コルツェヴスキ、サビーネ
ドイツ国、7 9 6 1 8 ラインフェルデン、シラーシュトラッセ 3 5
- (72)発明者 ローバー、シュテファン
ドイツ国 7 9 5 9 4 インツリンゲン シュロスシュトラッセ 1 5

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 1 1 9 4 0 (WO, A 1)
国際公開第 0 0 / 0 2 5 7 6 8 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 471/10
A61K 31/438
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)