

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5840133号
(P5840133)

(45) 発行日 平成28年1月6日 (2016.1.6)

(24) 登録日 平成27年11月20日 (2015.11.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/54 (2006.01)

C O 7 D 209/54

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

請求項の数 18 (全 154 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-536942 (P2012-536942)
 (86) (22) 出願日 平成22年10月26日 (2010.10.26)
 (65) 公表番号 特表2013-509416 (P2013-509416A)
 (43) 公表日 平成25年3月14日 (2013.3.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/054054
 (87) 国際公開番号 W02011/053575
 (87) 国際公開日 平成23年5月5日 (2011.5.5)
 審査請求日 平成25年10月17日 (2013.10.17)
 (31) 優先権主張番号 61/255,837
 (32) 優先日 平成21年10月28日 (2009.10.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591143065
 ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ
 ット
 デンマーク国、2500 バルビーーコペ
 ンハーゲン、オッテイリアベエイ、9
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100156476
 弁理士 潮 太朗
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

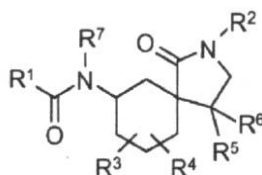
(54) 【発明の名称】 スピロラクタム誘導体およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

〔式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ケトシクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、これは場合により、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロアルキル、アミノ、アシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})R^{31}$ 、 $-NHC(O)R^{30}$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{31}$ 、 $-NHR^{30}$ 、 $-N(R^{30})R^{31}$ 、または $-OR^{30}$ で独立に一置換、二置換、または三置換されており（式中、

R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立に、アシル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-N$ H ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルカルバマート、 $-C(O)NH$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $-C(O)N$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-N$ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) $-C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 OH 、または $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルで場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

上記 R^1 および R^2 における各アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル置換基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロアルキル、またはアミノで場合により置換されている）；

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロゲン、またはヒドロキシであり；

R^7 は、 H であり；または

R^1 および R^7 はそれらが結合している $-C(O)N-$ と一緒にあって、1～3個の追加のヘテロ原子を場合により含む単環式または二環式の4から12員ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成する]；または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

R^1 および R^2 が両方ともアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 および R^2 が両方ともヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 がアリールであり、 R^2 がヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 がヘテロアリールであり、 R^2 がアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 または R^2 のいずれかがヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^1 または R^2 のいずれかがアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

少なくとも1つのアリールが、フェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 がアリールまたはヘテロアリールであり、 R^2 がシクロアルキル、ケトシクロアルキルまたはヘテロシクリルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

R^1 または R^2 を置換する前記一置換、二置換、または三置換の置換基が、メチル、メトキシ、ジメチルアミノエトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シアノ、クロロ、シアノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノエトキシ、メチル、メチルアミノ、メトキシ、フルオロ、 $-C(O)NHCH_3$ 、フェニル、フラニル、ピロリジニル、チオフェニルおよびトリフルオロメチルからなる群から独立に選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

フェニルが、フッ素で場合により置換されている、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

trans-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド；

cis-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド；

trans-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド；

3-フルオロ-N-[(5R, 7R)-2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド;

50

- c i s-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(4-メチル-ピリミジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド； 10
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(4-メチル-ピリミジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-3-フルオロ-N- [2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -ベンズアミド；
- c i s-3-フルオロ-N- [2-(4-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -ベンズアミド；
- c i s-3-フルオロ-N- [2-(4-メチル-ピリミジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -ベンズアミド；
- c i s-3-フルオロ-N- [2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -ベンズアミド； 20
- c i s-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [1-オキソ-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(6-シアノ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド； 30
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- 6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-ピリジン-2-イル-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル) -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-フェニル-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル) -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-m-トリル-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル) -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド； 40
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] -アミド；
- c i s-N- [2-(6-シアノ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザース 50

- ピロ [4. 5] デカー 7-イル] - 3-フルオロ-ベンズアミド ;
- c i s-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-6-メチル-ピラジン-2-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-ピラジン-2-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-3-クロロ-N-[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -ベンズアミド ; 10
- c i s-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(6-メチル-ピラジン-2-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3-シアノ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [1-オキソ-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル) - 2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ; 20
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(6-メチル-ピリジン-3-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-3-フルオロ-N-[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -ベンズアミド ;
- c i s-3-フルオロ-N-[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -ベンズアミド ;
- 6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5R, 7R) - 2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ; 30
- c i s-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(5-メチル-ピリジン-3-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-メトキシ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ; 40
- 6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5R, 7R) - 2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3, 4-ジフルオロ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー 7-イル] -アミド ;
- c i s-N-[2-(3-フルオロ-フェニル) - 1-オキソ-2-アザ-スピロ [4 50

- . 5] デカー-7-イル] -イソニコチンアミド ;
 cis-N-[2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4
 . 5] デカー-7-イル] -2-メチルイソニコチンアミド ;
 cis-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-
 オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;
 6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5R, 7R)-2-(4-フルオロフェ
 ニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;
 6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5S, 7S)-2-(3, 5-ジフルオ
 ロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;
 2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [(5R, 7R)-2-(3, 5-ジフルオ
 ロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;
 cis-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (2-ベンジル-1-オキソ-2-ア
 ザースピロ [4. 5] デカー-7-イル) -アミド ;
 cis-3-メチル-N-[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ
 -2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;
 cis-3, 5-ジフルオロ-N-[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1
 -オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;
 cis-6-メチル-ピラジン-2-カルボン酸 {2-[6-(4-フルオロフェニ
 ル)-ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イ
 ル} -アミド ;
 cis-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 {2-[6-(4-フルオロフェニ
 ル)-ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イ
 ル} -アミド ;
 cis-3-フルオロ-N-{2-[6-(4-フルオロフェニル)-ピリミジン-
 4-イル]-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル} -ベンズアミド
 ;
 cis-4-フルオロ-N-[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキ
 ソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;
 cis-3, 4-ジフルオロ-N-[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1
 -オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;
 cis-2-フルオロ-N-[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキ
 ソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;
 cis-2-メチル-N-[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ
 -2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -イソニコチンアミド ;
 cis-6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-フルオロフ
 ェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;
 cis-6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-フルオ
 ロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;
 N-[(5R, 7R)-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピ
 ロ [4. 5] デカー-7-イル] -2-メチル-イソニコチンアミド ;
 cis-6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2-メチル-ピ
 リミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ア
 ミド ;
 ピリジン-2-カルボン酸 [9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-
 1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;
 ピリジン-2-カルボン酸 [(5R, 7S)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオ
 ロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;
 ピリジン-2-カルボン酸 [(5S, 7R)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオ
 ロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;
 または

10

20

30

40

50

c i s - 2 - [2 - (3 - クロロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン ;

ピリジン - 2 - カルボン酸 [(5 S , 7 S) - 9 , 9 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

ピリジン - 2 - カルボン酸 [(5 R , 7 R) - 9 , 9 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [(5 S , 7 R) - 9 , 9 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [(5 R , 7 S) - 9 , 9 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

t r a n s - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 9 , 9 - ジフルオロ - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

c i s - ピリジン - 2 - カルボン酸 [9 , 9 - ジフルオロ - 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

c i s - 6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [9 , 9 - ジフルオロ - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

c i s - 6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [9 , 9 - ジフルオロ - 2 - (2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

c i s - 6 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [9 , 9 - ジフルオロ - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

c i s - ピリジン - 2 - カルボン酸 [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 9 , 9 - ジフルオロ - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

c i s - ピリジン - 2 - カルボン酸 [9 , 9 - ジフルオロ - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

c i s - ピリジン - 2 - カルボン酸 [9 , 9 - ジフルオロ - 2 - (2 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

ピリジン - 2 - カルボン酸 [(5 S , 7 R) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 9 , 9 - ジフルオロ - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

ピリジン - 2 - カルボン酸 [(5 R , 7 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 9 , 9 - ジフルオロ - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

c i s - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 1 , 9 - ジオキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

c i s - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 9 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

t r a n s - 2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 9 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [4 . 5] デカ - 7 - イル] - アミド ;

2 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [(5 R , 7 S , 9 S) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 9 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 1 - オキソ - 2 - アザースピロ [

10

20

30

40

50

4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [(5 R, 7 S, 9 R) -2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル) -9-ヒドロキシ-9-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

N- [(5 S, 7 R) -9, 9-ジフルオロ-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -3-フルオロ-ベンズアミド;

N- [(5 R, 7 S) -9, 9-ジフルオロ-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -3-フルオロ-ベンズアミド;

10

trans-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル) -9-フルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

cis-3-フルオロ-N-[2-(3-フルオロ-フェニル) -1, 9-ジオキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド;

cis-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル) -1, 9-ジオキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

trans-3-フルオロ-N-[2-(3-フルオロ-フェニル) -9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド;

trans-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル) -9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

20

6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5 S, 7 R) -9, 9-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

cis-N-[9, 9-ジフルオロ-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -3-フルオロ-ベンズアミド;

cis-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

30

cis-3-フルオロ-N-[2-(3-メトキシ-フェニル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド;

cis-3-フルオロ-N-[2-(3-ヒドロキシ-フェニル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド;

cis-N-[(5 S, 7 S) -2-(3-ジメチルアミノ-フェニル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -3-フルオロ-ベンズアミド;

cis-3-フルオロ-N-[2-(4-メトキシ-フェニル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド;

cis-3-フルオロ-N-{2-[3-(3-モルホリン-4-イル-プロピル) -フェニル] -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル} -ベンズアミド;

40

cis-3-フルオロ-N-[2-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド;

cis-3-フルオロ-N-{1-オキソ-2-[3-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) -フェニル] -2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル} -ベンズアミド;

cis-チアゾール-2-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル) -1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

cis-N-[2-(4-ジメチルアミノ-フェニル) -1-オキソ-2-アザ-スピ

50

ロ [4. 5] デカー-7-イル] - 3-フルオロ-ベンズアミド ;

c i s-3-フルオロ-N- (1-オキソ-2-チアゾール-2-イル-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル) -ベンズアミド ;

c i s-チアゾール-2-カルボン酸 [2- (2-メチル-ピリミジン-4-イル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;

c i s-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2- (3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;

c i s-N- [2- (3-シアノ-5-フルオロ-フェニル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -3-フルオロ-ベンズアミド ;

c i s-チアゾール-2-カルボン酸 [2- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;

10

c i s-2-メチル-チアゾール-4-カルボン酸 [2- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;

c i s-ペンタン酸 [2- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;

c i s-N- [2- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ブチルアミド ;

3-フルオロ-N- [(5 R, 7 R) -2- (2-メチル-ピリミジン-4-イル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;

3-クロロ-N- [(5 R, 7 R) -2- (2-メチル-ピリミジン-4-イル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;

20

c i s-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸 [2- (2-メチル-ピリミジン-4-イル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;

c i s-3-フルオロ-N- [1-オキソ-2- (2-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イル) -2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;

c i s-N- [2- (2, 6-ジメチル-ピリミジン-4-イル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -3-フルオロ-ベンズアミド ;

3-メチル-N- [(5 R, 7 R) -2- (2-メチル-ピリミジン-4-イル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;

c i s-3-フルオロ-N- (2-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル) -ベンズアミド ;

30

c i s-3-フルオロ-N- (2-エチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル) -ベンズアミド ;

c i s-3-フルオロ-N- (2-プロピル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル) -ベンズアミド ;

6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5 R, 7 R) -1-オキソ-2- (2-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イル) -2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;

3-フルオロ-N- [2- (1-メチル-ピペリジン-4-イル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;

40

3-フルオロ-N- [2- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -ベンズアミド ;

2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-4-カルボン酸 [(5 R, 7 R) -2- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) -1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] アミド ; または

薬学的に許容されるその塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

ピリジン-2-カルボン酸 [9-フルオロ-2- (3-フルオロ-フェニル) -9-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド ;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2- (3, 5-ジフルオロ-フェニル) -

50

9-フルオロ-9-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-
-アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [9-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェ
ニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

ピリジン-2-カルボン酸 [8, 8-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-
1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

ピリジン-2-カルボン酸 [8-フルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オ
キソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル)-8-ヒドロキシ-1-
オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

ピリジン-2-カルボン酸 [8-フルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-8-メ
チル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル)-8-ヒドロキシ-8-
メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-
8, 8-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミ
ド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-
8-フルオロ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-
8-フルオロ-8-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-
アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-
8-ヒドロキシ-8-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル
]-アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-
8-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [8, 8-ジフルオロ-2-(4-フルオロ
-フェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [8-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェ
ニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [8-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェ
ニル)-8-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミ
ド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-8-ヒ
ドロキシ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-8-ヒ
ドロキシ-8-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-ア
ミド;

ピリジン-2-カルボン酸 [4, 4-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-
1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

ピリジン-2-カルボン酸 [4-フルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オ
キソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-
オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

ピリジン-2-カルボン酸 [4-フルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-4-メ
チル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-4-
メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル]-アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-

10

20

30

40

50

4, 4-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-4-フルオロ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

10

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [4, 4-ジフルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [4-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [4-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド;

20

2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカー-7-イル] -アミド; または

薬学的に許容されるその塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

少なくとも1種の請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、および少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項15】

認知性の、神経変性の、精神のまたは神経の疾患または障害の治療のための医薬品の調製における、請求項1に記載の化合物の使用。

30

【請求項16】

認知性のまたは神経変性の疾患または障害が、気分障害、不安、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、外傷誘導性神経変性、AIDS誘導性脳症、非AIDS誘導性脳症、脆弱X症候群、自閉症圏障害、およびその組み合わせからなる群から選択される、請求項15に記載の使用。

【請求項17】

胃食道逆流疾患または障害の治療のための医薬品の調製における、請求項1に記載の化合物の使用。

40

【請求項18】

アルコール依存の治療のための医薬品の調製における、請求項1に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スピロラクタム誘導体、ならびにそれを用いた医薬組成物および治療の方法を提供する。

【背景技術】

50

【0002】

本発明は、代謝型グルタミン酸受容体5（mGlu5受容体またはmGluR5）のアロステリックモジュレーターとして働くスピロラクタム誘導体、ならびにこれらの化合物を利用した医薬組成物および治療の方法に関する。

【0003】

グルタマートは、哺乳動物の中枢神経系内の主な興奮性神経伝達物質である。グルタマート神経伝達を調節する1つの手段は、代謝型グルタミン酸受容体（mGluR）によるものであり；もう1つの手段は、イオンチャネル型受容体である。現在、8種のmGluRがクローン化され、配列相同性、好ましいシグナル伝達経路および薬理作用論に基づいて3群に分類されている。mGluRのI群には、mGluR1およびmGluR5が含まれ、II群は、mGluR2およびmGluR3を含み、III群は、mGlu4、6、7および8受容体を含む。

10

【0004】

mGlu受容体は、正常な脳機能においても、神経障害、精神障害および神経筋障害においても極めて重要な役割を有する。mGlu5受容体は、主としてシナプス後に位置し、辺縁系脳領域で高度に発現される。mGlu5受容体はまた、視床、脊髄および迷走神経系、ならびに神経終末およびC線維上の皮膚において末梢に発現される。

【0005】

mGlu5受容体に対するリガンドは、末梢および中枢神経系障害に対して有望であることが示されている。例えば、G.Jaescheら、「mGlu5 receptor antagonists and their therapeutic potential」、Expert Opin.Ther.Patents、2008年、18巻、2号：123～142頁を参照されたい。さらに、オルソステリック結合部位を標的とするグルタマート類似体は、低い脳浸透および異なるmGluRサブタイプに関する不十分な選択性によって制限され得ることを述べているものもある。合成アゴニストは、しばしば代謝的に安定するように設計されているため、受容体の連続的な刺激をもたらし得る。この連続的な刺激は、潜在的な受容体脱感作の問題により、必ずしも望ましいものでない。また、受容体占有率に関して、合成アンタゴニストは、受容体機能の長期の遮断を生じる可能性があり、これは、中枢神経系障害の病態の速度論に適合しない可能性がある。

20

【0006】

しかし、mGlu5受容体に対するより選択的かつ制御された「微調整」作用は、アロステリック調節により実行可能である。例えば、P.Bachら、「Metabotropic glutamate receptor 5 modulators and their potential therapeutic applications」、Expert Opin.Ther.Patents、2007年、17巻、4号：371～381頁を参照されたい。アロステリック調節は、オルソステリック一次基質またはリガンド結合部位と異なる受容体上のある部位に対してモジュレーターリガンドが結合することを意味する。このリガンド結合プロセスにより、立体構造変化をもたらし、これは、タンパク質（例えば、mGluR5を含めたmGluRなどのGタンパク質共役受容体）の機能に大いに影響を与え得る。mGlu5受容体をアロステリックに調節する新規なmGluR5リガンドは、伝統的な中枢神経系作用薬の治療域および／または中枢神経系障害の治療を改善することができる。本発明は、これらのおよび他の重要な目的を対象にしている。

30

40

【発明の概要】

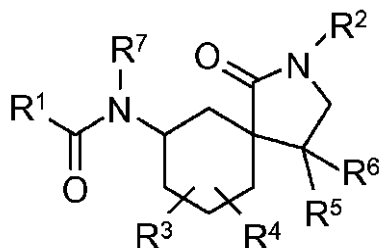
【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、式（I）の化合物

【0008】

【化 1】



(I)

10

〔式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ケトシクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、これは場合により、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロアルキル、アミノ、アシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})R^{31}$ 、 $-NHC(O)R^{30}$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{31}$ 、 $-NHR^{30}$ 、 $-N(R^{30})R^{31}$ 、または $-OR^{30}$ で独立に一置換、二置換、または三置換されており（式中、

20

R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立に、アシル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルカルバマート、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)-C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-C(O)-C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 OH 、または $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルで場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

各アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル置換基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロアルキル、またはアミノで場合により置換されている）；

30

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロゲン、またはヒドロキシであり；

R^7 は、 H であり；または

R^1 および R^7 はそれらが結合している $-C(O)N-$ と一緒になって、1～3 個の追加のヘテロ原子を場合により含む単環式または二環式の 4 から 12 員ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成する」、または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0009】

本発明はまた、少なくとも 1 種の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩、および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

40

【0010】

本発明はまた、疾患または障害を治療する方法を提供し、この方法は、治療有効量の本発明の少なくとも 1 種の化合物または薬学的に許容されるその塩をそれを必要とする哺乳動物に投与するステップを含み、疾患または障害は、中枢神経系疾患または障害である。本方法のいくつかの実施形態では、疾患または障害の症状が治療される。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】本発明の一実施形態による情動疾患および障害のマウスモデルにおける式 (I) の化合物の効果を示す図である。

【図 2】本発明の一実施形態による情動疾患および障害のラットモデルにおける式 (I)

50

の化合物の効果を示す図である。

【図 3】本発明の一実施形態による情動疾患および障害のラットモデルにおける式 (I) の化合物の効果を示す図である。

【図 4】本発明の一実施形態による情動疾患および障害のラットモデルにおける式 (I) の化合物の効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

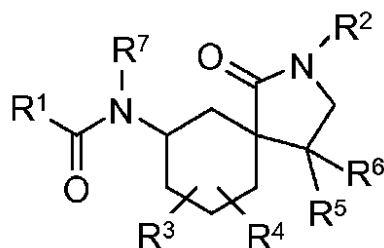
【0012】

一態様では、本発明は、スピロラクタム誘導体を提供する。スピロラクタム誘導体は、式 (I) の化合物

【0013】

10

【化 2】



(I)

20

[式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ケトシクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、これは場合により、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロアルキル、アミノ、アシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})R^{31}$ 、 $-NHC(O)R^{30}$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{31}$ 、 $-NHR^{30}$ 、 $-N(R^{30})R^{31}$ 、または $-OR^{30}$ で独立に一置換、二置換、または三置換されており (式中、

30

R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立に、アシル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキルヘテロシクリル}$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキルカルバマート}$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)-C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-C(O)-C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 OH 、または $-O-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ で場合により置換されている $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ または $C_1 \sim C_6 \text{ シクロアルキル}$ であり；

各アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル置換基は、 $C_1 \sim 3 \text{ アルキル}$ 、 $C_3 \sim 5 \text{ シクロアルキル}$ 、 $C_1 \sim 3 \text{ アルコキシ}$ 、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロアルキル、またはアミノで場合により置換されている)；

40

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim 3 \text{ アルキル}$ 、 $C_3 \sim 5 \text{ シクロアルキル}$ 、ハロゲン、またはヒドロキシであり；

R^7 は、 H であり；または

R^1 および R^7 はそれらが結合している $-C(O)N-$ と一緒になって、1～3 個の追加のヘテロ原子を場合により含む単環式または二環式の 4 から 12 員ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成する]；または

薬学的に許容されるその塩である。

【0014】

単独でまたは基の一部として使用される「アルキル」という用語は、別段の記載がない限り、1 から 8 個の炭素原子の直鎖または分枝飽和炭化水素として本明細書で定義される

50

。いくつかの実施形態では、アルキル部分は、8、7、6、5、4、3、2または1個の炭素原子を含む。「アルキル」という用語が、炭素原子の範囲がなく本明細書に見られる場合、 $C_1 \sim C_8$ の範囲を意味する。「アルキル」という用語が、炭素の範囲と共に本明細書に見られる場合、同定された炭素の範囲内で任意の数のアルキルを意味し、 $C_1 \sim C_3$ アルキルなどは、メチル、エチルまたはプロピルを意味する。飽和炭化水素アルキル部分の例には、それだけには限らないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどの化学基が含まれる。アルキルはまた、アルキル部分を意味し、アルキル基は、それだけには限らないが、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-OH、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-OCH₃、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-NHCH₃、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-N(CH₃)₂、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-CONHCH₃、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-CON(CH₃)₂、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-NHCOCH₃、および $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-N(CH₃)COCH₃を含めて、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、ジアルキルアミドなどによって置換される。

10

【0015】

単独でまたは他の用語と併用して使用される「アルコキシ」という用語は、別段の記載がない限り、 $-O$ -アルキルとして本明細書で定義され、「アルキル」は、先に本明細書で定義された通りである。アルコキシ部分の例には、それだけには限らないが、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、および相同体、異性体などの化学基が含まれる。アルコキシはまた、 $-O$ -アルキル部分を意味し、アルキル基は、それだけには限らないが、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-OH、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-OCH₃、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-NHCH₃、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-N(CH₃)₂、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-CONHCH₃、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-CON(CH₃)₂、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-NHCOCH₃、および $-OC_1 \sim C_4$ アルキル-N(CH₃)COCH₃を含めて、ヒドロキシ、シアノ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、ジアルキルアミドなどによって置換される。

20

【0016】

単独でまたは他の用語と併用して使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、別段の記載がない限り、 $-$ アルキル-OHとして本明細書で定義され、「アルキル」は先に本明細書で定義された通りである。限定しない例には、メチル-OH、エチル-OH、*n*-プロピル-OHなどが含まれる。

30

【0017】

本明細書では、単独でまたは他の用語と併用して使用される「シクロアルキル」という用語は、別段の記載がない限り、3から8個の環の炭素原子を有する環化したアルキル基として本明細書で定義され、「アルキル」は、本明細書で定義される通りである。シクロアルキル部分の例には、それだけには限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルなどの化学基が含まれる。

【0018】

本明細書では、単独でまたは他の用語と併用して使用される「ケトシクロアルキル」という用語は、別段の記載がない限り、それに結合されるケト基／ラジカルを有するシクロアルキルとして本明細書で定義され、「シクロアルキル」は、本明細書で定義される通りである。例には、シクロペントノンまたはシクロヘキサノンが含まれる。

40

【0019】

単独でまたは他の用語と併用して使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、別段の記載がない限り、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードとして本明細書で定義される。

【0020】

単独でまたは他の用語と併用して使用される「アリール」という用語は、別段の記載がない限り、14個までの炭素原子の芳香族炭化水素として本明細書で定義され、一緒にな

50

って縮合されたまたは共有結合した単環（単環式）または複数の環（例えば、二環式、三環式、多環式）となり得る。アリール部分の任意の適当な環の位置を、定義された化学構造に共有結合させることができる。アリール部分の例には、それだけには限らないが、フェニル、ベンジル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの化学基が含まれる。アリール基は、本明細書に記載した通り置換されなくても置換されてもよい。

【0021】

単独でまたは他の用語と併用して使用される「ヘテロアリール」という用語は、別段の記載がない限り、窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される1個または複数のヘテロ原子を含む、単環式または多環式の（一緒になって縮合されたまたは共有結合した）芳香族炭化水素環として、本明細書で定義される。ヘテロアリール基は、14個までの炭素原子および1から6個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の例には、それだけには限らないが、ピリジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、(1, 2, 3,)-トリアゾリルおよび(1, 2, 4)-トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、2-キノリニル、2-キナゾリニル、3-フェニル-2-キノリニルなどが含まれる。ヘテロアリール基は、本明細書に記載した通り置換されなくても置換されてもよい。

10

【0022】

単独でまたは他の用語と併用して使用される「ヘテロシクリル」という用語は、別段の記載がない限り、水素原子を複素環の任意の環原子から除去することにより形成される一価の基として、本明細書で定義される。

20

【0023】

単独でまたは他の用語と併用して使用される「アシル」という用語は、別段の記載がない限り、式-C(O)-アルキルの基（アルキルは先に本明細書に記載されたものである；すなわち、ホルミル、アセチルなどのアルキルカルボニルである）として本明細書で定義される。

【0024】

単独でまたは他の用語と併用して使用される「アミノアルキル」という用語は、別段の記載がない限り、アルキル-アミノとして本明細書で定義され、「アルキル」という用語は、先に本明細書で定義された通りであり、「アミノ」という用語は、-NH₂、-NH-、または-N<である。限定しない例には、-CH₃NH-、CH₃CH₂NH-、(C₁~C₃アルキル)NH-、(C₁~C₃アルキル)₂N-などが含まれる。

30

【0025】

単独でまたは他の用語と併用して使用される「アルキルアミノ」という用語は、別段の記載がない限り、アミノ-アルキルとして本明細書で定義され、「アルキル」という用語は、先に本明細書で定義された通りであり、「アミノ」という用語は、-NH₂、-NH-、または-N<である。限定しない例には、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH(C₁~C₃アルキル)、-N(C₁~C₃アルキル)₂などが含まれる。

【0026】

いくつかの実施形態では、R¹およびR²は両方ともアリールである。いくつかの実施形態では、R¹およびR²は、両方ともヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R¹は、アリールであり、R²はヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R¹は、ヘテロアリールであり、R²は、アリールである。いくつかの実施形態では、R¹またはR²はヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、R¹またはR²は、アリールである。

40

【0027】

いくつかの実施形態では、R¹またはR²のいずれかはアルキルである。いくつかの実施形態では、R¹またはR²のいずれかは、シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R¹またはR²のいずれかは、ケトシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R¹またはR²のいずれかは、ヘテロシクリルである。

50

【0028】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアリールは、フェニルである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、チオフェニル、フラニル、またはベンゾフラニルである。いくつかの実施形態では、両方のアリールは、フェニルである。いくつかの実施形態では、両方のヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、インダゾリルイミダゾリル、チオフェニル、フラニル、およびベンゾフラニルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのヘテロアリールは、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、チアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、チオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾ [c] イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロチエノ [3, 4-b] [1, 4] ジオキシニル、フラニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロロ [3, 2-c] ピリジニル、キノリニル、キノキサリニル、チアゾリル、またはチオフェニルである。

10

【0029】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、アリールまたはヘテロアリールであり、 R^2 は、シクロアルキル、ケトシクロアルキルまたはヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、アリールまたはヘテロアリールであり、 R^1 は、シクロアルキル、ケトシクロアルキルまたはヘテロシクリルである。

20

【0030】

いくつかの実施形態では、 R^1 または R^2 は、シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、少なくとも1つのシクロアルキルは、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンチル、またはシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、先に定義した三置換を超えてさらに置換されている、すなわち、シクロアルキルは、前述の3回より多く置換されている；例えば、シクロアルキルは、フッ素で四置換されている。

【0031】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリールはピリジニルであり、ピリジニルは、先に定義した通り一置換、二置換、または三置換されている。いくつかのかかる実施形態では、一置換、二置換もしくは三置換は、独立にアリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルである。いくつかのかかる実施形態では、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル置換基は、例えば、ハロゲンまたは C_{1-3} アルキルなどでさらに置換されている。

30

【0032】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアリールまたはヘテロアリールは、前述の通り置換されている。

【0033】

いくつかのいくつかの実施形態では、一置換、二置換、または三置換基は、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、エトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シアノ、クロロ、シアノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノ、エトキシ、メチル、メチルアミノ、メトキシ、フルオロ、 $-C(O)NHCH_3$ 、フェニル、フラニル、ピロリジニル、チオフェニルおよびトリフルオロメチルからなる群から独立に選択される。いくつかの実施形態では、1、2、または3個の置換基は、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、エトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シアノ、クロロ、フルオロ、フェニル、フラニルおよびチオフェニルからなる群から独立に選択される。

40

【0034】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つのアリールまたはヘテロアリールのフェニル、フラニルまたはチオフェニル置換基は、少なくとも1つのアルキル、アルコキシ、ヒド

50

ロキシアルキル、ハロゲン、シアノ、またはトリフルオロアルキルで置換されている。いくつかのかかる実施形態では、フェニルは、フッ素で置換されている。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、下記の表 1 および 2 の化合物のアリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ケトシクロアルキルおよびヘテロシクリル基からなる群から選択される。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、H、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{3\sim 5}$ シクロアルキル、ハロゲン、またはヒドロキシである。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、メチルまたはフッ素である。

10

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^7 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^1 と共に R^7 はそれらが結合している $-C(O)N<$ と一緒になって、1～3 個の追加のヘテロ原子を場合により含む単環式または二環式の 4 から 12 員ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成する。

【0038】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、下記の実験部門で開示される化合物である。いくつかの実施形態では、化合物は、以下の表 1 または 2 の化合物である。

【0039】

20

本発明の他の態様は、薬学的に有効な量の本発明による化合物、および薬学的に許容される担体または添加剤を含む組成物である。

【0040】

本発明の組成物は、（舌下を含めた）経口で、植込錠によって、（静脈内、腹腔内、関節内および皮下注射を含めた）非経口的に（parentally）、直腸に、鼻腔内に、局所的に、（点眼薬によって）眼に、経腔的に、および経皮的になど、投与の任意のモードに適合され得る。

【0041】

本発明の化合物は、遊離塩基としてまたは薬学的に許容される酸または塩基に由来する塩の形態で 사용할ことができる。塩には、それだけには限らないが、以下の、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの無機酸との塩、ならびに例えば、酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、フマル酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、パモ酸、および p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩が含まれる。他の塩には、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどの、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属との塩、または第四級アンモニウム塩を含めた有機塩基との塩が含まれる。薬学的に許容される無機および有機酸付加塩のさらなる限定しない例には、[S.M.Bergeら、J.Pharm.Sci.1977年、66、1:2 および G.S.Paulekuhnら、J.Med.Chem.2007年、50巻、26号：6665～6672頁] に挙げられたものが含まれる。

30

【0042】

40

本発明の化合物はまた、一般にインビボで活性部分に容易に変換される化合物の官能性誘導体である、エステル、カルバマートおよび他の従来のプロドラッグ形態で用いることもできる。化合物を生体系に導入してから生成された活性種として定義された本発明の化合物の代謝産物もまた含められる。

【0043】

本発明の化合物が前述した通り使用されるとき、1 種または複数の薬学的に許容される添加剤または担体、例えば、溶媒、賦形剤などと合わせることができる。かかる医薬品は、錠剤、（例えば、経時放出および徐放配合物を含めた）カプセル剤、丸剤、トローチ剤、エアゾール剤、分散性散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤（例えば、懸濁化剤を、例えば、懸濁化剤の約 0.05 から約 5 % で含む）、（例えば、砂糖またはアスパルテームなどの砂

50

糖代替物を、例えば、約10から約50%砂糖または砂糖代替物で含む)シロップ剤、エリキシル剤などのかかる形態で経口で、または例えば、等張媒体中の約0.05から約5%の懸濁化剤を含む、無菌の注射剤、懸濁剤もしくは乳剤の形態で非経口的に投与することができる。かかる調製は、例えば、担体と併用して有効成分の約25から約90%、より慣例的には約5重量%および約60重量%から含むことができる。使用される有効成分(例えば、本発明の化合物または塩およびそのプロドラッグまたは代謝産物)の有効な用量は、用いられる個々の化合物、塩、プロドラッグまたは代謝産物、投与のモード、患者の年齢、体重、性別および医学的状态、ならびに治療対象となる疾患、障害、状態および/または系の重症度に応じて変わり得る。個別の哺乳動物のための適当な投与および剤形の選択は、当業者に明らかである。かかる決定は、当技術分野の医師、獣医師または臨床家によって通常行われている(例えば、Harrison's Principles of Internal Medicine、Anthony Fauciら(編)14版 New York: McGraw Hill (1998年)を参照されたい)。さらに、投薬レジメンは、最適な治療効果を提供するために調整することができる。例えば、いくつかの分けた用量が、1日に投与されてもよく、または用量は、治療状況の必要性によって指示される通り比例して減らしてもよい。

10

【0044】

例えば、デンプン、乳糖、リン酸二カルシウム、微結晶セルロース、スクロースおよびカオリンなどの固形担体、例えば、滅菌水、ポリエチレングリコール、グリセロール、非イオン界面活性剤ならびにトウモロコシ油、ラッカセイ油およびゴマ油などの食用油などの液体担体は、有効成分の性質および所望の投与の個々の形態に適するように使用することができる。医薬組成物の調製において慣例的に使用されるアジュバントは、有利には含めることができる。アジュバントの限定しない例には、矯味剤、着色剤、保存剤、ならびにビタミンE、アスコルビン酸、BHTおよびBHAなどの酸化防止剤が含まれる。

20

【0045】

活性化合物はまた、非経口的にまたは腹腔内に投与することができる。遊離塩基、中性化合物または薬理学的に許容される塩としての活性化合物の溶液または懸濁剤は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適当に混合した水中で調製することができる。分散液はまた、オイルの形態でグリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびその混合物中で調製することができる。これらの調製は、貯蔵および使用の普通の条件下で微生物の増殖を防止するための保存剤を含むことができる。

30

【0046】

注射剤または注入による使用のために適した医薬品形態は、無菌の水溶液、懸濁液または分散液、および無菌の注射液もしくは注入液、懸濁液または分散液の用時調製のための無菌の散剤が含まれる。すべての場合において、この形態は、無菌でなくてはならず、容易に注射可能である(injectability)および注入し易い程度に流動性でなくてはならない。これは、製造および貯蔵の条件下で安定していなければならない、微生物の汚染作用から保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、およびポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール)、それらの適当な混合物、および植物油を含む溶媒または分散媒体とすることができる。

【0047】

40

さらに、本発明の活性化合物は、当業者に公知の鼻腔内もしくは経皮送達に適したデバイスを用いて鼻腔内にまたは経皮的に投与することができる。経皮投与には、ローション剤、クリーム剤、発泡体、パスタ剤、パッチ、懸濁剤、液剤、および坐剤(直腸および経膣)などの担体系を用いて、上皮組織および粘膜組織を含めた、身体の表面および身体の管の内膜にわたるすべての投与が含まれる。クリーム剤および軟膏剤は、水中油型もしくは油中水型タイプの粘性の液体または半固形乳剤とすることができる。有効成分を含む石油または親水性石油中に分散された吸収性粉末からなるパスタ剤もまた、適し得る。担体と共にまたは担体なしで有効成分を含むリザーバーを覆う半透膜または有効成分を含むマトリックスなどの様々な閉鎖性デバイスは、血流に有効成分を放出するために用いることができる。他の閉鎖性デバイスは、文献中で知られている。経皮送達系を用いるとき、用

50

量投与は、毎日1回または分けて投与するのではなく連続的に投与する。

【0048】

本発明の化合物は、リポソーム送達系の形態で投与することもでき、リポソーム脂質二重層は、様々なリン脂質から形成される。本発明の化合物はまた、化合物が共役するモノクローナル抗体などの担体の使用によって送達することができる。本発明の化合物がまた共役することができる他の担体は、有効成分の制御放出を達成するのに有用な可溶性ポリマーまたは生分解性ポリマーである。

【0049】

本発明の化合物のいくつかは、1つまたは複数の不斉中心を含むことができ、したがって、鏡像異性体およびジアステレオマーを生じ得るということは当業者によって理解される。本発明には、個別のジアステレオマーおよび分離した、鏡像異性的に純粋な立体異性体を含めたすべての立体異性体、ならびにラセミ体、および立体異性体の他のすべての変形形態、および混合物およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれ、これらは指示された活性を有する。光学異性体は、当業者に公知の手順により純粋な形態で得ることができ、それだけには限らないが、キラルクロマトグラフ分離、ジアステレオマー塩形成、速度論的分割、および不斉合成が含まれる。本発明は、すべての有り得る位置異性体、エンドーエキソ異性体、および指示された活性を有するそれらの混合物を包含することがやはり理解される。かかる異性体は、当業者に公知の手順により純粋な形態で得ることができ、それだけには限らないが、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、および高速液体クロマトグラフィーが含まれる。本発明の化合物のいくつかは束縛回転によるキラ

10

20

【0050】

本発明の化合物の多形および水和物、ならびに同位体標識されたそれらの類似体（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{15}N など）もまた本発明に含まれる。

【0051】

本発明の他の態様は、本発明の化合物を用いるための方法である。本発明は、本明細書に記載した方法および使用に有用な任意の医薬組成物との本発明の化合物の任意の組み合わせのすべての同時の、逐次のまたは別個の使用を包含するものとして理解されるものとする。

30

【0052】

いくつかの実施形態では、この方法には、有効量の式(I)の化合物、またはその塩を投与するステップが含まれる。いくつかの実施形態では、この方法には、治療有効量の本明細書に記載した化合物、またはその塩を投与するステップが含まれる。

【0053】

本明細書では、「有効量」という語句は、本発明の化合物に適用されるとき、意図された生物学的効果を引き起こすのに十分な量を意味するものとする。「治療有効量」という語句は、本発明の化合物に適用されるとき、障害もしくは病態の進行、または障害もしくは疾患の症状を寛解させる、緩和する、安定させる、後退させる、減速させるまたは遅延させるのに十分な化合物の量を意味するものとする。いくつかの実施形態では、本発明の方法または使用は、化合物の組み合わせの投与を提供する。このような場合には、「有効量」は、意図された生物学的効果を引き起こすのに十分な組み合わせの量である。

40

【0054】

いくつかの実施形態では、この方法には、本明細書に記載した化合物、またはその塩の2つ以上の組み合わせの有効量を投与するステップが含まれる。「本明細書に記載した化合物、またはそれらの塩の2つ以上の組み合わせ」または「本明細書に記載した少なくとも1種の化合物または薬学的に許容されるその塩」という語句または特定の化合物を記載している類似の言語には、塩、中性もしくは遊離塩基の形態の任意の割合および組み合わせのかかる化合物の投与が含まれる；すなわち、それぞれが塩基の形態での、それぞれが

50

中性の形態でのまたはそれぞれが塩の形態でのかかる化合物の投与、あるいは、中性および／または塩基性の化合物および／または塩の任意の割合での、塩基の形態での１種もしくは複数および中性の形態での１種もしくは複数、または塩基の形態での１種もしくは複数および塩の形態での１種もしくは複数、または中性の形態での１種もしくは複数および塩の形態での１種または複数の投与が含まれることが具体的に意図されている。

【００５５】

本明細書では「治療」または「治療する」という用語は、疾患または障害の進行を寛解させるまたは後退させる、あるいはかかる疾患または障害の１種または複数の症状または副作用を寛解させるまたは後退させることを意味する。例えば、「治療」または「治療する」は、疾患または障害の進行または継続を減速させる、妨害する、制御する、低減する、停止させる、または調節することを意味し得る。本明細書では、「治療」または「治療する」はまた、疾患または障害の系、条件または状態の進行を遅らせる、抑止する、抑制するまたは阻止するまたは妨げることなど、阻害するまたは遮断することを意味する。本発明の目的のために、「治療」または「治療する」は、有益なまたは所望の臨床上的結果を得るための手法をさらに意味し、「有益なまたは所望の臨床上的結果」には、それだけには限らないが、部分的また全体的、検出可能または検出不可能のいずれであるかにかかわらず、症状の軽減、障害または疾患の程度の減弱（またはそれらを軽減する）、疾患または障害の状態を安定させる（すなわち、悪化させない）、疾患または障害状態を遅延させるまたは減速させる、疾患または障害状態の寛解または緩和、および疾患または障害の寛解が含まれる。

10

20

【００５６】

本明細書では、「防止する」または「防止している」という用語は、起こらないようにするまたは存在しないようにすることを意味する。

【００５７】

本明細書では、「投与する」という用語は、本発明の化合物を直接投与すること、または哺乳動物の範囲内で有効量の化合物を形成するそのプロドラッグ、誘導体、もしくは類似体を投与することを意味する。

【００５８】

本発明はまた、疾患または障害を治療する方法を提供し、この方法は、治療有効量の少なくとも１種の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩をそれを必要とする哺乳動物に投与するステップを含み、疾患または障害は、中枢神経系疾患または障害である。

30

【００５９】

本発明はまた、中枢神経系疾患または障害の治療のための医薬品の調製における、薬学的に許容されるその塩を含めた、本発明の化合物の使用を提供する。本発明は、疾患または障害を治療するのに使用するための本発明の化合物をさらに提供する。

【００６０】

本発明の化合物は、mGlu5受容体をアロステリックに調節することができる。mGluR5受容体に対するオルソステリックリガンドの親和性を強め、または増強し、および／またはオルソステリックアゴニストの効果を強め、もしくは増強するアロステリックモジュレーターは、アロステリック促進剤（または増強剤）またはポジティブアロステリックモジュレーター（PAM）である。例えば、May, L.T. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2007年、47巻、1～51頁を参照されたい。mGluR5受容体に対するオルソステリックリガンドの親和性を低下させ、または減弱させ、および／またはオルソステリックアゴニストの効果を低下させ、または減弱させるアロステリックモジュレーターは、アロステリックアンタゴニスト（もしくは阻害薬）またはネガティブアロステリックモジュレーター（NAM）である。Id. サイレントアロステリックモジュレーター（SAM）は、受容体のアロステリック部位に結合するが、測定可能な内在性の効果を有さない。SAMは、アロステリックに結合する化合物がそれぞれのポジティブ（PAM）またはネガティブ（NAM）な効果を示さないようにすることにより間接的に効果を実証することができる。

40

50

【0061】

いくつかの実施形態では、本発明の方法の哺乳動物は、ヒトである。

【0062】

本発明の方法または使用のいくつかの実施形態では、中枢神経系疾患または障害は、認知性の、神経変性の、精神のまたは神経の疾患または障害である。いくつかのかかる実施形態では、認知性の、神経変性の、精神のまたは神経の疾患または障害は、気分障害、不安、（統合失調感情障害を含めた）統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、クロイツフェルト・ヤコブ病、外傷誘導性神経変性、AIDS誘導性脳症、他の感染症関連脳症（すなわち、非AIDS誘導性脳症）、脆弱X症候群、自閉症圏障害、およびその組み合わせからなる群から選択される。

10

【0063】

本明細書では、「気分障害」という語句は、それだけには限らないが、双極性障害、うつ病性障害、気分循環性障害、気分変調性障害、一般的な医学的状态による気分障害、不特定の気分障害および物質誘導性気分障害などの情動状態の異常を特徴とする；およびDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神障害の診断と統計マニュアル）、第4版（DSM-IV）（American Psychiatric Association:Arlington, VA, 1994年）によって特徴付けられたいくつかの心理的障害のうちのいずれかを意味する。

【0064】

本明細書では、「自閉症圏障害」（ASD）という語句は、思考、感情、言語および他人と関係する能力における重度および広汎性の障害を引き起こす障害を意味し、これは、しばしば最初に幼児期に診断され、不特定の広汎性発育障害（PDD-NOS）による自閉症性障害（「古典的」自閉症）と呼ばれる重度の形態から、アスペルガー症候群といった、より軽度の形態までに及ぶ。本明細書では、この語句には、レット症候群および小児期崩壊性障害も含まれ、本明細書では、「広汎性発達障害」（PDD）という語句と同義である。

20

【0065】

いくつかのかかる実施形態では、気分障害は、うつ病（すなわち、うつ病性障害）である。いくつかのかかる実施形態では、うつ病は、非定型うつ病、双極性うつ病、単極性うつ病、大うつ病、内因性うつ病（すなわち、原因が明らかでない急性うつ病）、退行期うつ病（すなわち、中年または高齢者に起こるうつ病）、反応性うつ病（すなわち、明らかな外傷性の生活エピソードにより引き起こされたうつ病）、産後うつ病、原発性うつ病（すなわち、医学的な病気もしくは障害などの明らかな身体的または心理的原因を有さないうつ病）、精神病性うつ病、および二次性うつ病（すなわち、かかる他の医学的な病気または障害などの他のいくつかの基礎をなす状態によって引き起こされると考えられるうつ病）からなる群から選択される。

30

【0066】

いくつかのかかる実施形態では、不安疾患または障害は、全般性不安障害、パニック不安、強迫性障害、社会恐怖症、行動不安（performance anxiety）、外傷後ストレス障害、急性ストレス反応、適応障害、心気障害、分離不安障害、広場恐怖症、特定の恐怖、一般的な医学的状态による不安障害、物質誘導性不安障害、アルコール離脱誘導性不安、およびその組み合わせを含む群から選択される。

40

【0067】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を含む方法または使用の中枢神経系疾患または障害は、発作性疾患もしくは障害である。いくつかの実施形態では、発作性疾患または障害は、痙攣、てんかん、てんかん重積状態、およびその組み合わせからなる群から選択される。

【0068】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を含む方法または使用の中枢神経系疾患または障害は、炎症性疼痛、神経障害性疼痛および片頭痛からなる群から選択される疼痛疾患

50

または障害である。いくつかの実施形態では、神経障害性疼痛または片頭痛疾患もしくは障害は、異痛症、痛覚過敏疼痛、幻肢痛、糖尿病性ニューロパチーに関連する神経障害性疼痛、片頭痛に関連する神経障害性疼痛、およびその組み合わせからなる群から選択される。

【0069】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を含む方法または使用の中枢神経系疾患または障害は、神経細胞の過度の興奮状態の疾患または障害である。いくつかの実施形態では、神経細胞の過度の興奮状態の疾患または障害は、医薬品離脱における神経細胞の過度の興奮状態、中毒における神経細胞の過度の興奮状態、またはその組み合わせである。

【0070】

本発明の化合物を含む方法または使用のいくつかの実施形態では、認知性の、神経変性の、精神のまたは神経の疾患または障害の少なくとも1種の症状が治療される。

【0071】

いくつかの実施形態では、認知性の、神経変性の、精神のまたは神経の疾患または障害は、うつ病である。いくつかのかかる実施形態では、うつ病の少なくとも1種の症状は、抑うつ感、抑うつ気分、一部もしくはすべての活動における興味もしくは喜びの喪失、食欲の変化、体重の変化、睡眠パターンの変化、エネルギーの欠如、疲労、自己評価が低い、思考、集中、もしくは決断力についての能力の低下、絶望感もしくは無気力感、精神運動性激越もしくは精神運動制止、自責、不適切な罪悪感、頻繁な死もしくは自殺念慮、自殺する計画もしくは試み、またはその組み合わせである。

【0072】

いくつかの実施形態では、認知性の、神経変性の、精神のまたは神経の疾患または障害は、不安である。いくつかのかかる実施形態では、不安の少なくとも1種の症状は、憂慮、恐怖、震え、筋痛、不眠症、腹部の不調、めまい、易怒性、持続性、反復思考、強迫行為、心臓の動悸、胸痛、胸部不快感、発汗、ピリピリ感、窒息感、制御を失う恐怖、フラッシュバック、悪夢、侵入思考、侵入想起、回避行動、情動の麻痺、不眠、不安感、過敏性の驚愕反応、過覚醒、怒りの爆発、失神型めまい、発赤、大量の発汗、またはその組み合わせである。

【0073】

いくつかの実施形態では、認知性の、神経変性の、精神のまたは神経の疾患または障害は、統合失調症である。いくつかのかかる実施形態では、統合失調症の少なくとも1種の症状は、幻覚、妄想、妄想性障害、およびその組み合わせからなる群から選択される陽性症状である。いくつかのかかる実施形態では、統合失調症の症状は、引きこもり、感情の平板化、快感消失、意欲の低下、およびその組み合わせからなる群から選択される陰性症状である。いくつかのかかる実施形態では、統合失調症の症状は、注意の重度の欠落、物の呼称能力の重度の欠落、作業記憶の重度の欠落、長期記憶の蓄積の重度の欠落、実行機能の重度の欠落、情報処理の遅れ、神経活動の遅れ、長期うつ病、およびその組み合わせからなる群から選択される認知症状である。

【0074】

本発明の化合物を含む方法または使用のいくつかの実施形態では、認知性の、神経変性の、精神のまたは神経の疾患または障害は、パーキンソン病である。いくつかのかかる実施形態では、パーキンソン病の少なくとも1種の症状は、レボドパ誘導性ジスキネジア、バランスの不足、パーキンソン歩行、動作緩慢、固縮、振戦、発語の変化、表情の喪失、小字症、つかえ感、流涎、疼痛、認知症、錯乱、睡眠障害、便秘症、皮膚の問題、うつ病、恐怖、不安、記憶の障害、緩慢な思考、性機能低下、泌尿器の問題、疲労、痛み、エネルギーの喪失、またはその組み合わせである。

【0075】

いくつかの実施形態では、認知性の、神経変性の、精神のまたは神経の疾患または障害は、アルツハイマー病である。いくつかのかかる実施形態では、アルツハイマー病の少なくとも1種の症状は、記憶における機能障害、注意における機能障害、判断における機能

10

20

30

40

50

障害、意志決定における機能障害、物理的な環境への見当識における機能障害、言語機能障害、速度依存活動における機能障害、抽象的な推論における機能障害、視空間の能力における機能障害、実行機能における機能障害、行動の妨害における機能障害、無関心および無抵抗、感情鈍麻、不適切な更衣動作、セルフケア不良、激越、激しい爆発、攻撃性、うつ病、不安、幻覚、妄想、人格の変化、気分の変化、認知症、またはその組み合わせである。

【0076】

いくつかの実施形態では、認知性の、神経変性の、精神のまたは神経の疾患または障害は、多発性硬化症である。いくつかのかかる実施形態では、多発性硬化症の少なくとも1種の症状は、視神経炎霧視、眼痛、色覚の喪失、失明、二重視複視、眼振痙攣様眼運動、眼球運動失調、定常性アンダーシュートイングもしくはオーバーシュートイング眼球運動、核間性眼筋麻痺、眼振、二重視、運動および音による閃光感覚、二重視、求心性瞳孔障害、運動不全麻痺、不全単麻痺、不全対麻痺、不全片麻痺、四肢不全麻痺麻痺、対麻痺、片麻痺、四肢麻痺 (tetraplegia)、四肢麻痺 (quadraplegia)、痙縮、構音障害、筋萎縮症、攣縮、筋痙攣、筋緊張低下、クロウヌス、ミオクロウヌス、ミオキミア、下肢静止不能症候群、下垂足機能障害性の反射 (MR S、バビンスキー反射、ホフマン反射、チャドック反射)、感覚異常、麻酔、神経痛、神経障害性疼痛、神経因性疼痛、レルミット徴候 (l'hermitte's)、自己受容性機能障害、三叉神経痛、運動失調、企図振戦、測定障害、前庭性運動失調症、回転性めまい、発話失調、ジストニア、拮抗運動反復障害、頻尿 (frequent micturation)、膀胱痙縮、弛緩性膀胱、排尿筋一括約筋協調障害、勃起不全、無オルガスム症、逆行性射精症、冷感症、便秘症、便意切迫 (fecal urgency)、うつ病、認知機能障害、認知症、気分動揺、情緒不安定、多幸症、双極性症候群、不安、失語症、不全失語症、疲労、ウートフ症状、胃食道逆流、睡眠障害、またはその組み合わせである。

【0077】

本発明は、胃食道逆流を治療する方法をさらに提供し、この方法は、治療有効量の少なくとも1種の請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩をそれを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む。本発明は、胃食道逆流の治療のための医薬品の調製における本発明の化合物の使用をさらに提供する。本発明は、胃食道逆流を治療するのに使用するための本発明の化合物をさらに提供する。

【0078】

本発明は、アルコール依存を治療する方法をさらに提供し、この方法は、治療有効量の少なくとも1種の請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩をそれを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む。本発明は、アルコール依存の治療のための医薬品の調製における本発明の化合物の使用をさらに提供する。本発明は、アルコール依存を治療するのに使用するための本発明の化合物をさらに提供する。

【0079】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、中枢神経系疾患または障害の治療のための医薬品の調製に使用される。いくつかの実施形態では、中枢神経疾患または障害は、先に本明細書に開示された通りである。

【0080】

本発明の他の態様は、本発明の化合物を生成するための方法である。

【0081】

本発明の化合物の調製

本発明の化合物は、それだけには限らないが、以下に概説する一般的な方法の1つに従って、調製することができる。例えば、この後のスキーム1～22は、本発明のいくつかの実施形態の例証として意図されており、そのために本発明を制限することを意味するものではない。

【0082】

以下は、特定の事例において別段の指定がない場合に本明細書において使用される頭字

10

20

30

40

50

語を定義する。

B I N A P = 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレン、C A S 番号 9 8 3 2 7-8 7-8

B o c = t e r t-ブチルオキシカルボニル

B O P = ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート、C A S 番号 5 6 6 0 2-3 3-6

C A N = 硝酸セリウムアンモニウム、C A S 番号 1 6 7 7 4-2 1-3

D A S T = (ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド、C A S 番号 3 8 0 7 8-0 9-0

D C M = ジクロロメタンまたは塩化メチレン、C A S 番号 7 5-0 9-2

D I B A L または D I B A L-H = 水素化ジイソブチルアルミニウム、C A S 番号 1 1 9 1-1 5-7 10

D I E A = N, N-ジイソプロピルエチルアミン、C A S 番号 7 0 8 7-6 8-5

D M A = N, N-ジメチルアセトアミド、C A S 番号 1 2 7-1 9-5

D M A P = 4-ジメチルアミノピリジン、C A S 番号 1 1 2 2-5 8-3

D M C = 2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、C A S 番号 3 7 0 9 1-7 3-9

D M F = N, N-ジメチルホルムアミド、C A S 番号 6 8-1 2-2

D M P U = 1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジン、C A S 番号 7 2 2 6-2 3-5

D M S O = ジメチルスルホキシド、C A S 番号 6 7-6 8-5 20

D P P A = ジフェニルホスホリルアジド、C A S 番号 2 6 3 8 6-8 8-9

E D C I = N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、C A S 番号 9 3 1 2 8-4 0-6

H A T U = 2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートメタンアミニウム、C A S 番号 1 4 8 8 9 3-1 0-1

H B T U = 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート、C A S 番号 9 4 7 9 0-3 7-1

H O B t = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、C A S 番号 2 5 9 2-9 5-2

L D A = リチウムジイソプロピルアミド溶液、C A S 番号 4 1 1 1-5 4-0 30

L-セレクトリド = リチウムトリ-sec-ブチル(ヒドリド)ボラート、C A S 番号 3 8 7 2 1-5 1-7

N M P = N-メチル-ピロリドン、C A S 番号 8 7 2-5 0-4

P D C = 重クロム酸ピリジニウム、C A S 番号 2 0 0 3 9-3 7-6

P M B = 4-メトキシベンジル

P T S A = p-トルエンスルホン酸、C A S 番号 6 1 9 2-5 2-5

P y B O P = ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、C A S 番号 1 2 8 6 2 5-5 2-5

r t = 室温

R T = L C-M S 保持時間 40

T B A F = テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液、C A S 番号 4 2 9-4 1-4

T B S C l = t e r t-ブチルジメチルシリルクロリド、C A S 番号 1 8 1 6 2-4 8-6

T B S O T f = トリフルオロメタンスルホン酸 t e r t-ブチルジメチルシリル、C A S 番号 6 9 7 3 9-3 4-0

T B S = t e r t-ブチルジメチルシリル

T E A = トリエチルアミン、C A S 番号 1 2 1-4 4-8

T F A = トリフルオロ酢酸、C A S 番号 7 6-0 5-1

T H F = テトラヒドロフラン、C A S 番号 1 0 9-9 9-9

【0 0 8 3】

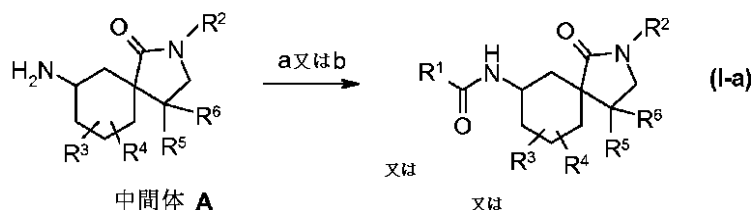
50

式 (I-a) の化合物は、スキーム 1 において概説された方法によって、中間体 A および R^1COCl または R^1CO_2H (例えば、スキーム 1 のステップ a および b を参照のこと) [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、先に定義した通りである] による通例のアミド化手順を用いることによって調製することができる。

【0084】

【化 3】

スキーム 1



10

a) R^1COCl , DIEA 又は TEA, DCM; b) R^1CO_2H , PyBOP (又は BOP 又は DMC 又は EDCI 又は HBTU, など), DIEA 又は TEA, DCM (又は THF 又は DMF 又は CH_3CN , など); 又は R^1CO_2H , HATU, DMAP, THF.

【0085】

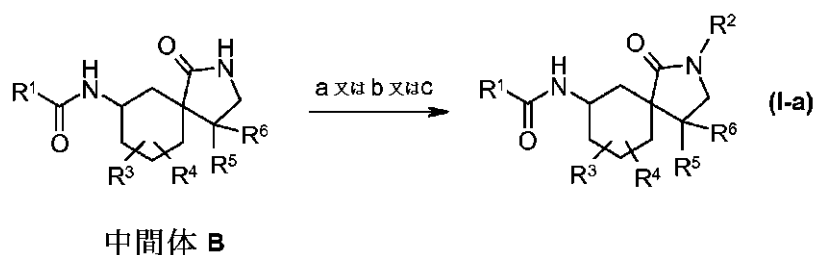
式 (I-a) の化合物はまた、スキーム 2 において概説された方法によって作製することもできる。銅補助クロスカップリング (例えば、スキーム 2 におけるステップ a を参照のこと) を用いることにより、またはパラジウム接触交差カップリング (例えば、スキーム 2 のステップ b を参照のこと) により、 R^2X (R^2 は、アリールまたはヘテロアリールであり、 X は、ヨード、ブロモ、クロロおよびフルオロなどのハロゲンである) による中間体 B の N-アリール化または塩基 (例えば、スキーム 2 のステップ c を参照のこと) の存在下で R^2X (R^2 はアルキルである) による中間体 B の N-アルキル化は、(I-a) の式の化合物 [R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、本明細書で定義する通りである] を提供する。

20

【0086】

【化 4】

スキーム 2



30

a) CuI , R^2X , $NHMeCH_2CH_2NHMe$, K_2CO_3 , ジオキサン, マイクロ波, $160^\circ C$; b) R^2X , トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルムアダクト, BINAP, Cs_2CO_3 , トルエン, $80^\circ C$; c) R^2X , NaH , THF, $0^\circ C$ から室温

40

【0087】

中間体 A-1 および A-2 は、スキーム 3 において概説された方法によって調製することができる。

【0088】

通例の手順 (例えば、スキーム 3 のステップ a を参照のこと) を用いることによる市販の 3-オキソシクロヘキサンカルボン酸 (化合物 1) のエステル化を行って、化合物 2 を得る。通例の手順 (例えば、スキーム 3 のステップ b を参照のこと) を用い、それに続いて、塩基 (例えば、スキーム 3 のステップ c を参照のこと) の存在下で臭化アリールによるアルキル化により、化合物 2 のカルボニル基の保護を行って、化合物 3 を得る。DCM 中のオゾン分解などの化合物 3 の酸化は、アルデヒド 4 を提供する。通例の手順 (例えば

50

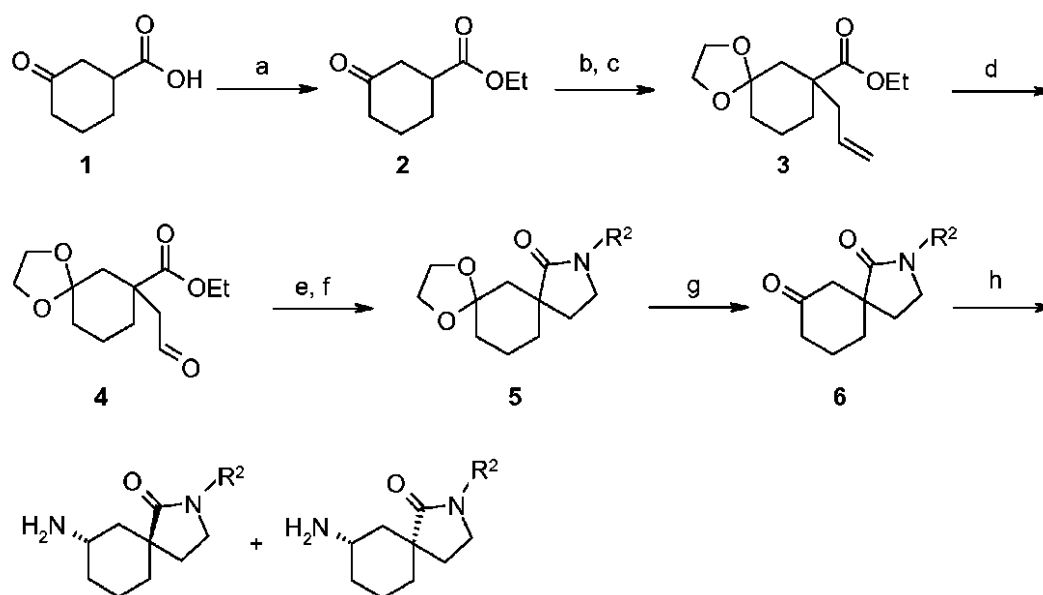
、スキーム 3 のステップ e を参照のこと）を用い、それに続いて、塩基（例えば、スキーム 3 のステップ f を参照のこと）の存在下での環化によりアミン $R^2 NH_2$ によるアルデヒド 4 の還元的アミノ化を行って、化合物 5 を得る。いくつかの場合では（特に、 R^2 がアルキルであるとき）、ラクタム 5 は、塩基（ステップ f）によりさらに処理せず、還元的アミノ化条件下でアルデヒド 4 から直接形成することができる。通例の手順（例えば、スキーム 3 のステップ g を参照のこと）による化合物 5 の加水分解は、ケトン 6 を提供し、これは、酢酸アンモニウム（例えば、スキーム 3 におけるステップ h を参照のこと）による還元的アミノ化によって中間体 A-1 および A-2 に容易に変換することができる。トランス異性体 A-1 およびシス異性体 A-2（ R^2 は、本明細書で定義される通りである）は、シリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相 HPLC により分離することができる。

10

【0089】

【化 5】

スキーム 3



20

中間体 A-1

中間体 A-2

a) EtOH, PTSA, トルエン, 加熱 ; **b)** $(CH_2OH)_2$, PTSA, トルエン, 加熱 ; **c)** LDA, THF, $-78^\circ C$, 臭化アリル ; **d)** O_3 , CH_2Cl_2 , Me_2S ; **e)** R^2NH_2 , $NaBH(OAc)_3$, HOAc, THF; **f)** $i-PrMgCl$, THF, $0^\circ C$; **g)** $2N HCl/THF$, **h)** NH_4OAc , $NaBH_3CN$, MeOH.

30

【0090】

中間体 A-1 および A-2 は、スキーム 4 において概説された方法によって調製することもできる。

【0091】

通例の手順（例えば、スキーム 4 におけるステップ a を参照のこと）による市販のシクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸（化合物 7）のエステル化を行って、ビス-エチルエステル 8 を得る。臭化アリル（例えば、スキーム 4 におけるステップ b を参照のこと）による化合物 8 のアルキル化を行って、化合物 9 を得る。オゾン分解（例えば、スキーム 4 のステップ c を参照のこと）または二段階酸化（例えば、スキーム 4 のステップ d を参照のこと：化合物 9 は、まずジオールに酸化させ、次いで、さらにアルデヒドに酸化させる）などの化合物 9 の酸化を行って、主な生成物としてトランスアルデヒド 10 を得る。通例の手順（例えば、スキーム 4 のステップ e および f を参照のこと）を用いることによるアミン $R^2 NH_2$ によるアルデヒド 10 の還元的アミノ化を行って、化合物 11 を得、 $0^\circ C$ で THF 中の $i-PrMgCl$ などの塩基による処理により環化してから、ラクタム 12 を得る。いくつかの場合では、特に R^2 がアルキルであるとき、化合物 10 は、還元的

40

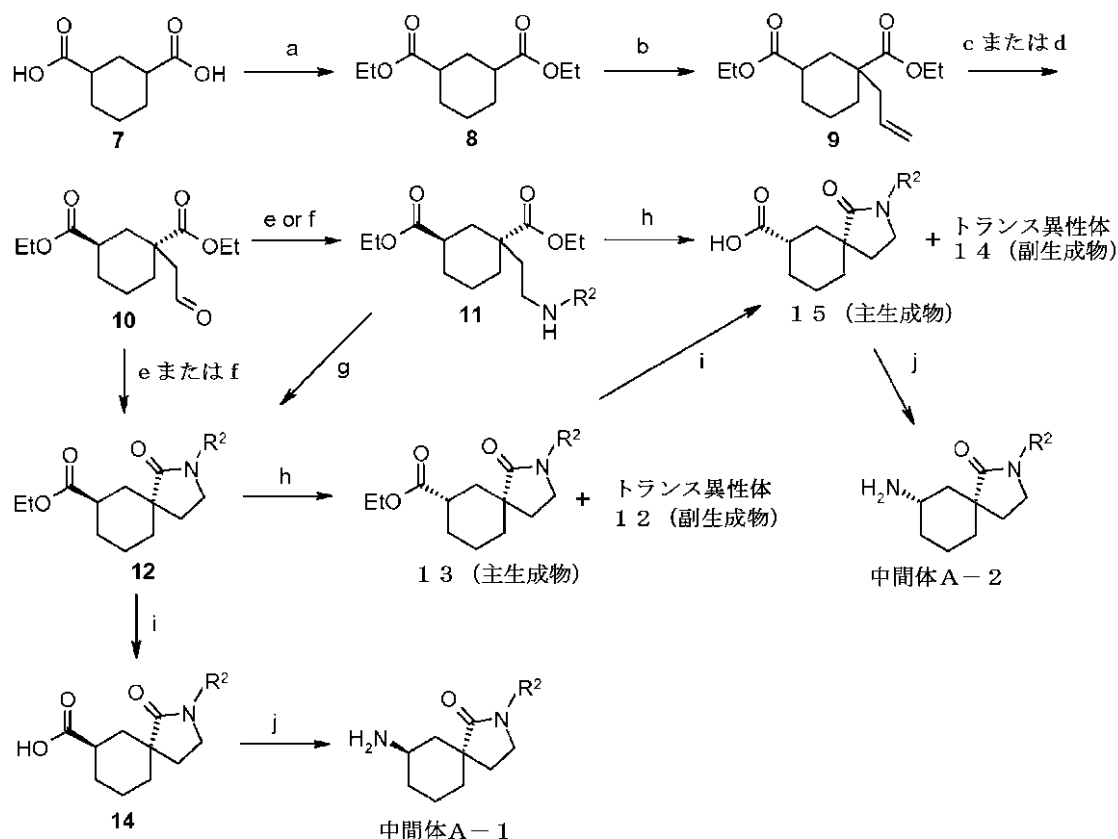
50

アミノ化条件下でラクタム 12 に直接変換することができる。トランスラクタム 12 は、塩基性条件下で（例えば、スキーム 4 のステップ h を参照のこと）シスラクタム 13 にエピマー化することができる。通例の手順（例えば、スキーム 4 のステップ i を参照のこと）を用いて化合物 12 および 13 のけん化を行って、それぞれカルボン酸 14 および 15 を得る。いくつかの場合では、 R^2 および反応時間に応じて、化合物 11 は、 NaH 、 $EtOH$ 、 $0^\circ C$ から還流などの塩基性条件下で化合物 15 に変換することができる。化合物 14 および 15 のクルチウス転位、その後の通例の手順（例えば、スキーム 4 のステップ j を参照のこと）を用いることにより酸加水分解は、中間体 A-1 および中間体 A-2（ R^2 は、それぞれ本明細書で定義される通りである）を提供する。

【0092】

【化 6】

スキーム 4



a) $EtOH$, H_2SO_4 , 還流; b) $i-Pr_2NH$, $BuLi$, $DMPU$, THF , 臭化アリル, $-78^\circ C$ から室温; c) O_3 , DCM , Me_2S ; d) 1) $K_3Fe(CN)_6$, $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$, K_2CO_3 , キヌクリジン, $t-BuOH$, H_2O ; 2) $NaIO_4$, $NaHCO_3$, THF , $t-BuOH$; e) R^2NH_2 , $NaBH(OAc)_3$, $HOAc$, THF ; f) 1) R^2NH_2 , $AcOH$, $ClCH_2CH_2Cl$; 2) $NaBH(OAc)_3$; g) $i-PrMgCl$, THF , $0^\circ C$; h) NaH , $EtOH$, $0^\circ C$ から還流; i) $LiOH$, THF ; j) 1) $DPPA$, TEA , トルエン, 室温から $90^\circ C$; 2) $6M$ HCl/H_2O , 次いで Na_2CO_3 で塩基性化

【0093】

中間体 A-2 は、スキーム 5 において概説された方法によって調製することもできる。

【0094】

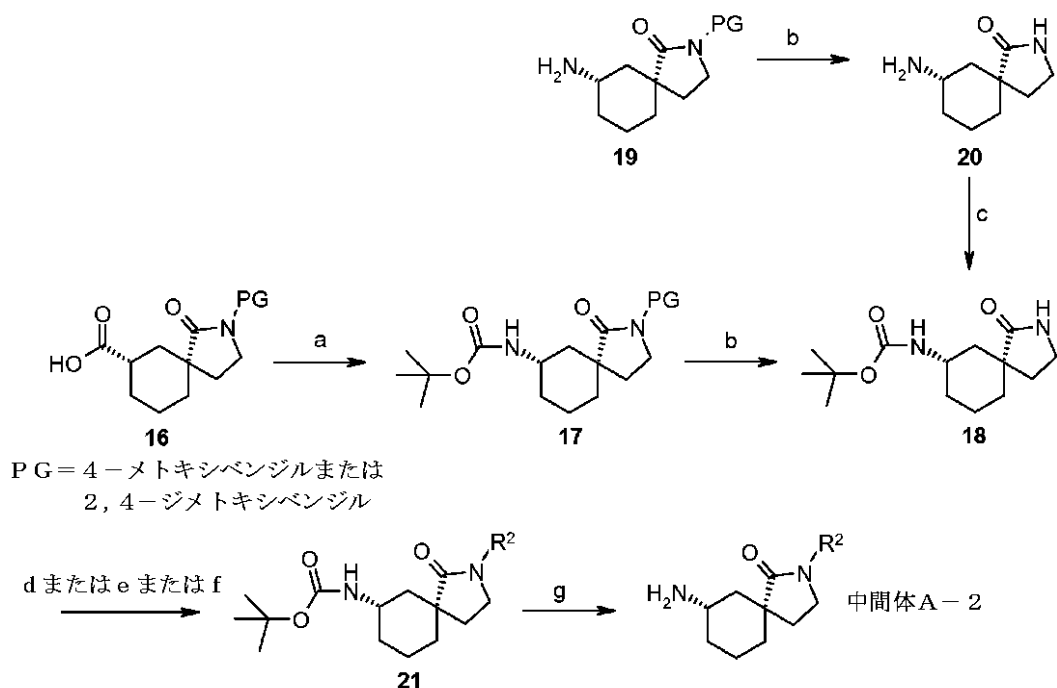
化合物 16 は、スキーム 4 における化合物 15 と同様の方式で作製することができる。通例の手順（例えば、スキーム 5 のステップ a を参照のこと）を用いることにより化合物 16 のクルチウス反応を行って、化合物 17 を得る。通例の手順（例えば、スキーム 5 のステップ b を参照のこと）を用いることにより化合物 17 において保護基 4-メトキシベンジルまたは 2, 4-ジメトキシベンジルの除去を行って、化合物 18 を得る。化合物 18 は、化合物 19（中間体 A-2、 $R^2 = 4$ -メトキシベンジルまたは 2, 4-ジメトキシベンジル）から作製することもでき、これは、スキーム 4 において概説された方法によって調製することができる。通例の手順（例えば、スキーム 5 のステップ b を参照のこ

と)を用いることにより化合物19において保護基4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジルの除去を行って、化合物20を得る。通例の手順(例えば、スキーム5のステップcを参照のこと)を用いることにより化合物20のBoc保護を行って、化合物18を得る。銅補助クロスカップリング(例えば、スキーム5のステップdを参照のこと)を用いることにより、またはパラジウム接触交差カップリング(例えば、スキーム5のステップeを参照のこと)による、 R^2X (R^2 は、アリールまたはヘテロアリールであり、Xは先に定義した通りである)による化合物18のN-アリール化、または塩基(例えば、スキーム5のステップfを参照のこと)の存在下で R^2X (R^2 は、アルキルであり、Xは、先に定義した通りである)による化合物18のN-アルキル化を行って、化合物21を得る。通例の条件(例えば、スキーム5のステップgを参照のこと)を用いることによりBoc基の除去を行って、中間体A-2(R^2 は、本明細書で定義される通りである)を得る。

【0095】

【化7】

スキーム5



a) 1) DPPA, TEA, トルエン, 室温から90℃; 2) tBuOH; b) CAN, CH₃CN, H₂O; c) (Boc)₂O, TEA, THF;
d) Cul, R²X, NHMeCH₂CH₂NHMe, K₂CO₃, ジオキサン, マイクロ波, 160℃; e) R²X,
トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(O)クロロホルムアダクト, BINAP, Cs₂CO₃, トルエン, 80℃; f) R²X,
NaH, THF, 0℃から室温 g) ジオキサン中4M HCl, DCM

【0096】

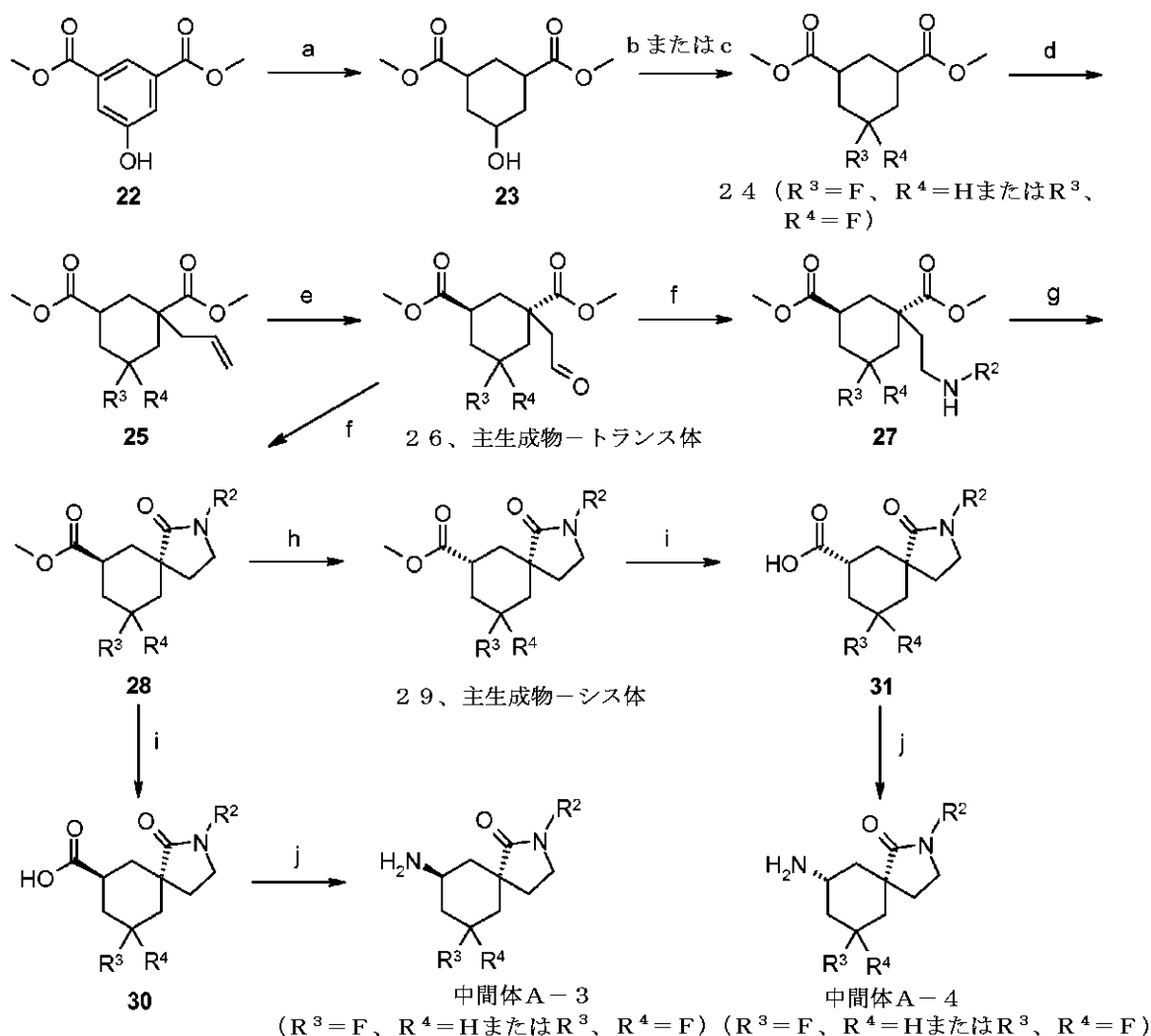
中間体A-3およびA-4は、スキーム6において概説された方法によって作製することができる。Gensler, W.J.ら(J.Org.Chem., 1973年、38巻、1726頁; スキーム6のステップaを参照のこと)により記載された手順を用いることにより市販の5-ヒドロキシイソフタル酸ジメチルエステル(化合物22)の還元を行って、化合物23を得る。通例の手順を用いることによる23のフッ素付加は、モノ-フッ素化合物24($R^3 = F$, $R^4 = H$, 例えば、スキーム6のステップbを参照のこと)を提供する。アルコール23のその対応するケトンへの酸化、それに続いて通例の条件を用いることによるフッ素付加を行って、ジ-フッ素化合物24($R^3, R^4 = F$, 例えば、スキーム6のステップcを参照のこと)を提供する。臭化アリル(例えば、スキーム6のステップdを参照のこと)による化合物24のアルキル化を行って、化合物25を得る。オゾン分解(例えば、スキーム6のステップeを参照のこと)など、化合物25の酸化を行って、主な生成物とし

てトランスアルデヒド 26 を得る。通例の手順（例えば、スキーム 6 のステップ f を参照のこと）を用いることにより $R^2 NH_2$ によるアルデヒド 26 の還元的アミノ化を行って、化合物 27 を得、 $0^\circ C$ で THF 中の $i-PrMgCl$ などの塩基による処理により環化してから、ラクタム 28 を得る。いくつかの場合では（特に R^2 がアルキルであるとき）、化合物 26 は、還元的アミノ化条件下でラクタム 28 に直接変換することができる。トランスラクタム 28 は、塩基性条件下で（例えば、スキーム 6 のステップ h を参照のこと）シスラクタム 29 にエピマー化することができる。通例の手順（例えば、スキーム 6 のステップ i を参照のこと）を用いることによる化合物 28 および 29 のけん化を行って、それぞれ対応するカルボン酸 30 および 31 を得る。いくつかの場合では、 R^2 および反応時間に応じて、化合物 28 は、 NaH 、 $EtOH$ 、 $0^\circ C$ から還流などの塩基性条件下で化合物 31 に変換することができる。化合物 30 および 31 のクルチウス転位、それに続いて、酸加水分解（例えば、スキーム 6 におけるステップ j を参照のこと）は、それぞれ中間体 A-3 および A-4（ $R^2 \sim R^4$ は、本明細書で定義する通りである）を提供する。

【0097】

【化 8】

スキーム 6



a) H_2 , MeOH, アルミナ上の Rh ; b) DAST, DCM; c) 1) $Py \cdot SO_3$, DMSO; 2) DAST, DCM; d) $i-Pr_2NH$, BuLi, DMPU, THF, 臭化アリル、 $-78^\circ C$ から室温; e) O_3 , DCM, Me_2S ; f) R^2NH_2 , $NaBH(OAc)_3$, THF; g) $i-PrMgCl$, THF, $0^\circ C$; h) NaH , $EtOH$, $0^\circ C$ から還流; i) $LiOH$, THF; j) 1) DPPA, TEA, トルエン、室温から $90^\circ C$; 2) 6M HCl/H_2O , 次いで Na_2CO_3 で塩基性化

【0098】

10

20

30

40

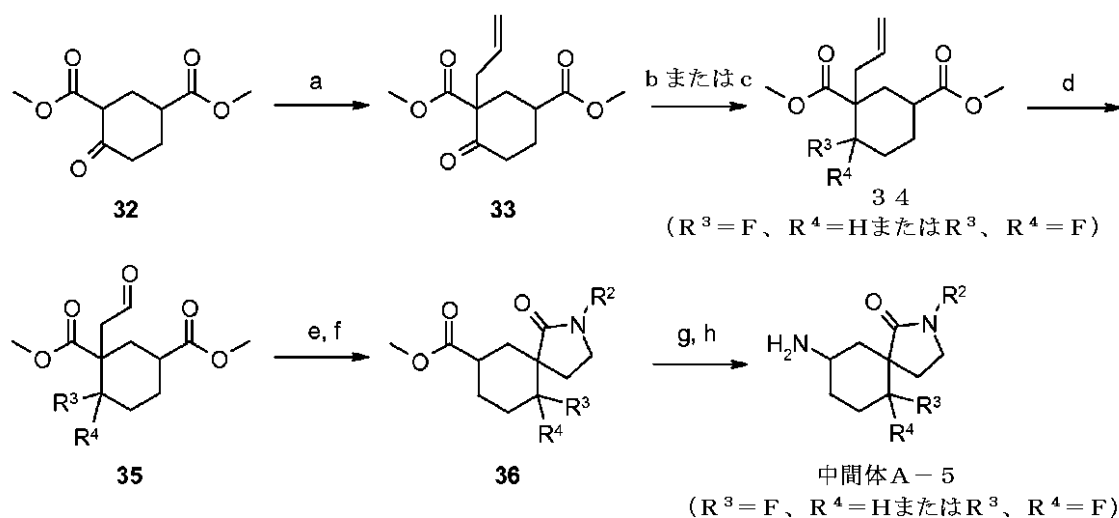
50

中間体 A-5 は、スキーム 7 において概説された方法によって調製することができる。塩基の存在下（スキーム 7 のステップ a に示す条件下など）で臭化アリル（allyl bromide）による市販の 4-オキソシクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル（化合物 32）のアルキル化は、化合物 33 を得ることができた。33 の還元、その後のスキーム 7 のステップ b におけるものなどの通例の手順を用いることによるフッ素付加は、モノフッ素化合物 34（ $R^3 = F$ であり、 $R^4 = H$ である）を得ることができた。スキーム 7 のステップ c におけるものなどの通例の手順を用いることによる化合物 33 のフッ素付加は、ジフッ素化合物 34（ $R^3, R^4 = F$ である）を得ることができた。オゾン分解など（例えば、スキーム 7 のステップ d を参照のこと）の、化合物 34 の酸化は、アルデヒド 35 を得ることができた。 $R^2 NH_2$ による還元的アミノ化、その後のスキーム 7 のステップ e および f において示されるものなどの条件下の環化は、化合物 36 を提供することができた。いくつかの場合では（特に R^2 がアルキルであるとき）、化合物 35 は、ステップ f なしで還元的アミノ化条件下でラクタム 36 に直接変換することができた。36 のけん化、その後のスキーム 7 のステップ g および h におけるものなどの通例の手順を用いたクルチウス転位および酸加水分解は、中間体 A-5（ $R^2 \sim R^4$ は、本明細書で定義する通りである）を得ることができた。

【0099】

【化 9】

スキーム 7



a) NaH, 臭化アリル, THF; b) 1) NaBH₄, THF; 2) DAST, DCM; c) DAST, DCM; d) O₃, DCM, Me₂S;
e) R²NH₂, NaBH(OAc)₃, THF; f) i-PrMgCl, THF, 0 °C; g) LiOH, THF; h) 1) DPPA, TEA, トルエン, 室温から
90 °C; 2) 6M HCl/H₂O, 次いで Na₂CO₃ で塩基性化

【0100】

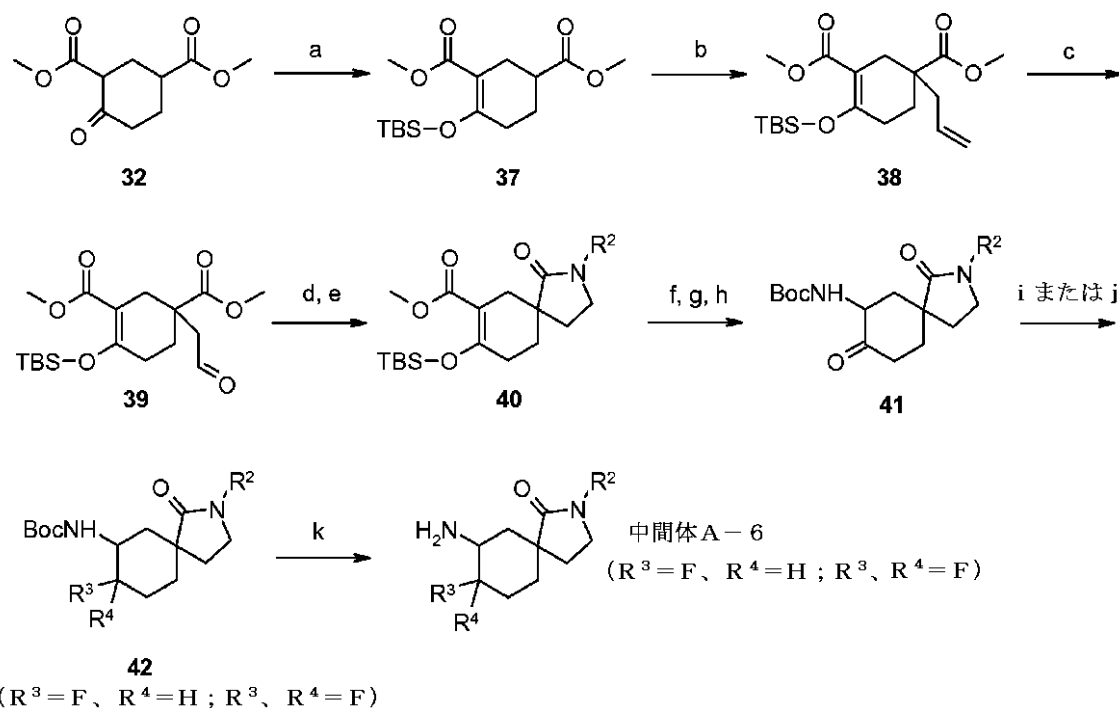
中間体 A-6 は、スキーム 8 において概説された方法によって調製することができる。スキーム 8 のステップ a におけるものなど通例の手順を用いることによる TBSOTf による化合物 32 の反応は、化合物 37 を得ることができた。塩基（例えば、スキーム 8 のステップ b を参照のこと）の存在下での臭化アリルによる 37 のアルキル化は、化合物 38 を得ることができた。オゾン分解（例えば、スキーム 8 におけるステップ c を参照のこと）などの化合物 38 の酸化は、アルデヒド 39 を得ることができた。 $R^2 NH_2$ による 39 の還元的アミノ化、その後の環化（例えば、スキーム 8 におけるステップ d および e を参照のこと）は、ラクタム 40 を得ることができた。いくつかの場合では（特に R^2 がアルキルであるとき）、化合物 39 は、ステップ e なしで還元的アミノ化条件下でラクタム 40 に直接変換することができた。40 のけん化、その後のクルチウス転位、次いで通例の手順（例えば、スキーム 8 のステップ f, g および h を参照のこと）を用いた TBS の脱保護は、化合物 41 を得ることができた。41 の還元、その後のフッ素付加（例えば

、スキーム 8 のステップ i を参照のこと）は、モノフッ素化合物 42 ($R^3 = F$ であり、 $R^4 = H$ である) を得ることができた。通例の手順（例えば、スキーム 8 のステップ j を参照のこと）を用いることによる化合物 41 のフッ素付加は、ジフッ素化合物 42 (R^3 、 $R^4 = F$ である) を得ることができた。通例の手順（例えば、スキーム 8 のステップ k を参照のこと）を用いて Boc 基の除去は、中間体 A-6 ($R^2 \sim R^4$ は本明細書で定義する通りである) を提供することができた。

【0101】

【化10】

スキーム 8



a) TEA, TBSOTf, DCM; b) NaH, 臭化アリル, THF; c) O_3 , DCM, Me_2S ; d) R^2NH_2 , $NaBH(OAc)_3$, THF; e) NaH, MeOH; f) LiOH, THF; g) 1) DPPA, TEA, トルエン, 室温から 90℃; 2) t -BuOH; h) TBAF, THF; i) 1) $NaBH_4$, THF; 2) DAST, DCM; j) DAST, DCM; k) 4M HCl/ジオキサン, DCM

【0102】

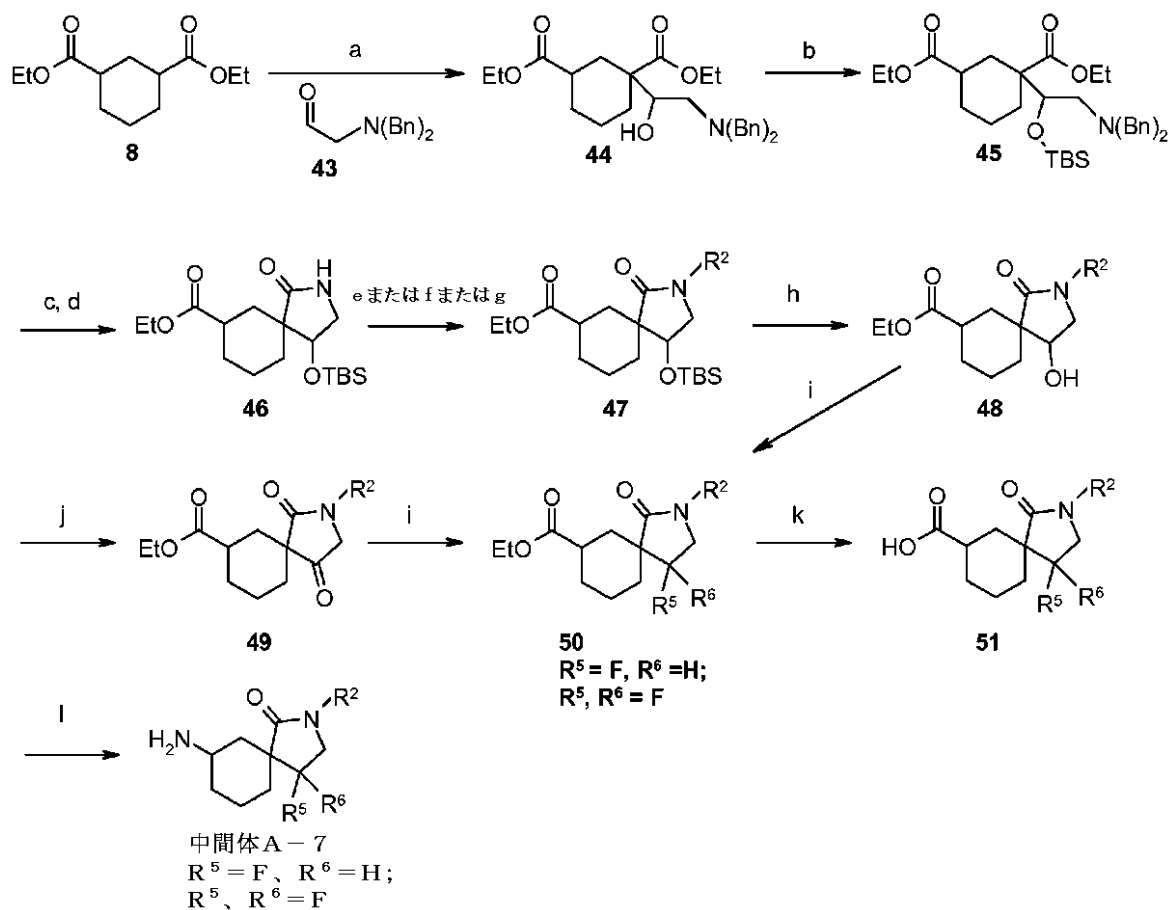
中間体 A-7 は、スキーム 9 において概説された方法によって調製することができる。THF 中での $-78^\circ C$ における LDA などの塩基性条件下で市販のジベンジルアミノアセトアルデヒド (化合物 43) による化合物 8 の反応は、化合物 44 を得ることができた。通例の手順（例えば、スキーム 9 のステップ b を参照のこと）を用いた TBS による化合物 44 のヒドロキシル基の保護は、化合物 45 を得ることができた。ジベンジル基の除去、その後の環化（例えば、スキーム 9 のステップ c および d を参照のこと）は、ラクタム 46 を提供することができた。銅補助クロスカップリング（例えば、スキーム 9 のステップ e を参照のこと）、またはパラジウム接触交差カップリング（例えば、スキーム 9 のステップ f を参照のこと）を用いた R^2X (R^2 は、アリールまたはヘテロアリールであり、X は、先に定義した通りである) による化合物 46 の N-アリール化、または塩基の存在下で（例えば、スキーム 9 のステップ g を参照のこと） R^2X (R^2 は、アルキルであり、X は、先に定義した通りである) による化合物 47 の N-アルキル化は、化合物 47 を得ることができた。通例の手順（例えば、スキーム 9 におけるステップ h を参照のこと）を用いた化合物 47 の TBS 基の除去は、アルコール 48 を提供することができ、スキーム 9 のステップ j などの通例の手順を用いて、ケトン 49 に容易に酸化させることができた。通例の手順（例えば、スキーム 9 のステップ i を参照のこと）を用いた化合物 48 のフッ素付加は、モノフッ素化合物 50 ($R^5 = F$ であり、 $R^6 = H$ である) を得る

ことができた。DCM中のDASTなどの通例の手順を用いたケトン49のフッ素付加は、ジフッ素化合物50 (R^5 、 $R^6 = F$ である)を得ることができた。化合物50 (例えば、スキーム9のステップkを参照のこと)のけん化を行って、カルボン酸51を得、クルチウス転位してから、その後通例の手順 (例えば、スキーム9のステップkを参照のこと)を用いた酸加水分解は、中間体A-7 (R^2 、 R^5 および R^6 は本明細書で定義する通りである)に変換することができた。

【0103】

【化11】

スキーム9



a) LDA, THF, -78°C ; b) 1H-イミダゾール, TBSCl, DMF; c) H_2 , Pd-C, EtOAc/EtOH, 50 psi; d) K_2CO_3 , CH_3CN ; e) CuI , R^2X , $\text{NHMeCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$, K_2CO_3 , ジオキサン、マイクロ波、 160°C ; f) R^2X , トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバザリウム (0) クロロホルムアダクト, BINAP, Cs_2CO_3 , トルエン、 80°C ; g) R^2X , NaH, THF, 0°C から室温; h) TBAF, THF; i) DAST, DCM; j) PySO_3 , DMSO; k) LiOH, THF; l) 1) DPPA, TEA, トルエン、室温から 90°C ; 2) $6\text{M HCl}/\text{H}_2\text{O}$, 次いで Na_2CO_3 で塩基性化

【0104】

中間体B-1は、スキーム10において概説された方法によって作製することができる。通例のアミド化手順 (例えば、スキーム10のステップaまたはbを参照のこと)を用いた $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ または R^1COCl による化合物20のアミド化は、中間体B-1 (R^1 は、本明細書で定義される通りである)を提供する。

【0105】

10

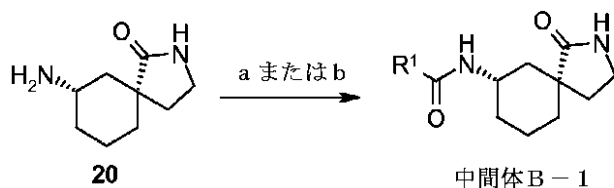
20

30

40

【化 1 2】

スキーム 1 0

a) R^1CO_2H , TEA, BOP, DCM; b) R^1COCl , TEA, DCM.

10

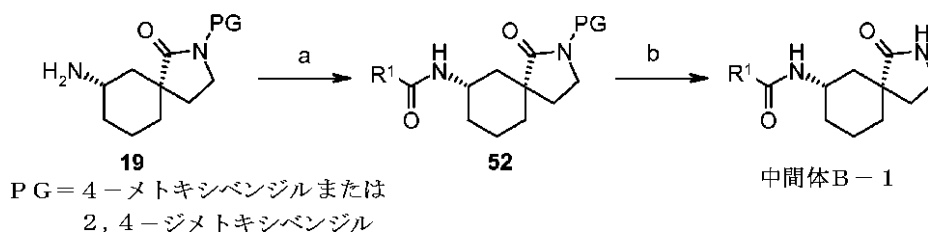
【0106】

中間体 B-1 は、スキーム 11 において概説された方法によって作製することもできる。通例の手順（例えば、スキーム 11 のステップ a を参照のこと）を用いた R^1CO_2H または R^1COCl による化合物 19 のアミド化を行って、化合物 52 を得る。通例の手順（例えば、スキーム 11 のステップ b を参照のこと）を用いた化合物 52 の保護基 4-メトキシベンジルまたは 2,4-ジメトキシベンジルの除去を行って、中間体 B-1（ R^1 は、本明細書で定義される通りである）を提供する。

【0107】

【化 1 3】

スキーム 1 1

a) R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; または R^1COCl , TEA, DCM; b) CAN, CH_3CN , H_2O ;
または PG が 2,4-ジメトキシベンジルであるとき TFA

30

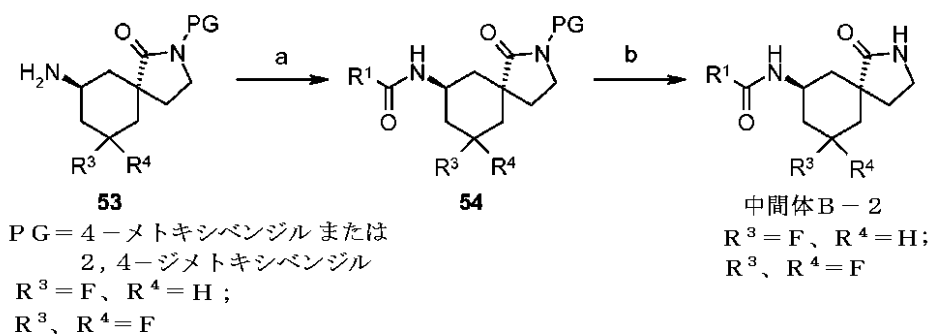
【0108】

中間体 B-1 と同様にして、中間体 B-2 は、スキーム 12（式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、本明細書で定義する通りである）において概説された方法によって化合物 53（ R^2 が 4-メトキシベンジルまたは 2,4-ジメトキシベンジルである中間体 A-3）から調製することができる。

【0109】

【化 1 4】

スキーム 1 2

a) R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; または R^1COCl , TEA, DCM; b) CAN, CH_3CN , H_2O ;
または PG が 2,4-ジメトキシベンジルであるとき TFA

40

50

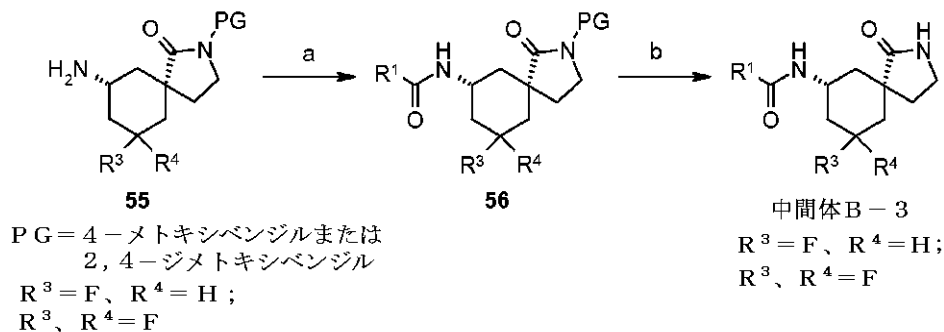
【0110】

中間体B-1と同様にして、中間体B-3は、スキーム13（式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、本明細書で定義する通りである）において概説された方法によって化合物55（ R^2 が4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジルである中間体A-4）から調製することができる。

【0111】

【化15】

スキーム13



10

a) R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; または R^1COCl , DCM; b) CAN, CH_3CN , H_2O ;
またはPGが2,4-ジメトキシベンジルであるときTFA

20

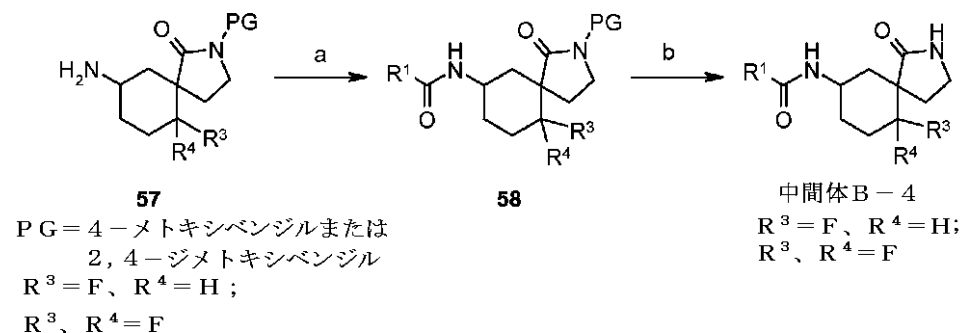
【0112】

中間体B-1と同様にして、中間体B-4は、スキーム14（式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、本明細書で定義する通りである）において概説された方法によって化合物57（ R^2 が4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジルである中間体A-5）から調製することができる。

【0113】

【化16】

スキーム14



30

a) R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; または R^1COCl , TEA, DCM; b) CAN, CH_3CN , H_2O ;
またはPGが2,4-ジメトキシベンジルであるときTFA

40

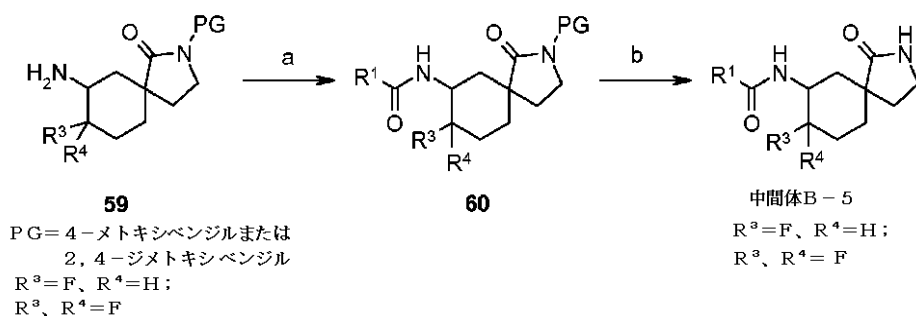
【0114】

中間体B-1と同様にして、中間体B-5は、スキーム15（式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、本明細書で定義する通りである）において概説された方法によって化合物59（ R^2 が4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジルである中間体A-6）から調製することができる。

【0115】

【化 1 7】

スキーム 1 5



a) R¹CO₂H, BOP, TEA, DCM; または R¹COCl, TEA, DCM; b) CAN, CH₃CN, H₂O;
またはPGが2, 4-ジメトキシベンジルであるときTFA

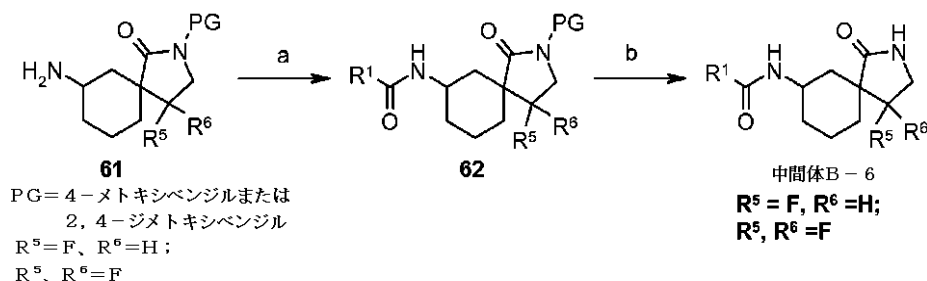
【0 1 1 6】

中間体B-1と同様にして、中間体B-6は、スキーム16（式中、R¹、R⁵およびR⁶は本明細書で定義する通りである）において概説された方法によって化合物61（R²が4-メトキシベンジルまたは2, 4-ジメトキシベンジルである中間体A-7）から調製することができる。

【0 1 1 7】

【化 1 8】

スキーム 1 6



a) R¹CO₂H, BOP, TEA, DCM; または R¹COCl, TEA, DCM; b) CAN, CH₃CN, H₂O;
またはPGが2, 4-ジメトキシベンジルであるときTFA

【0 1 1 8】

式（I-b）の化合物は、スキーム17において概説された方法によって調製することができる。通例の手順（例えば、スキーム17のステップaを参照のこと）を用いてPMBによる化合物23のヒドロキシル基の保護は、化合物63を得ることができた。塩基（例えば、スキーム17のステップbを参照のこと）の存在下での臭化アリルによる化合物63のアルキル化は、化合物64を得ることができた。オキソ分解（oxonolysis）（スキーム17のステップcを参照のこと）などの化合物64の酸化、アルデヒド65を提供することができた。通例の手順（例えば、スキーム17のステップdを参照のこと）を用いたR²NH₂によるアルデヒド65の還元的アミノ化、その後の塩基性条件下（例えば、スキーム17のステップeを参照のこと）での環化は、ラクタム66を得ることができた。いくつかの場合では（例えば、R²がアルキルであるとき）、ラクタム66は、還元的アミノ化条件下で形成することができた。けん化、その後の通例の条件（例えば、スキーム17のステップfおよびgを参照のこと）を用いたクルチウス転位および酸加水分解は、アミン67を提供することができ、これは、スキーム17のステップhなど、通例の条件下で、R¹CO₂HまたはR¹COClと反応させることによりアミド68に変換することができた。通例の手順（例えば、スキーム17のステップiを参照のこと）を用いた化合物68のPMB基の除去は、式（I-b）の化合物（式中、R³が、OHであり、R⁴がHである）などのアルコールを得ることができた。DCM中のDASTなど、通例の手順を用いた、このアルコールのフッ素付加は、式（I-b）の化合物（式中、R³はF

10

20

30

40

50

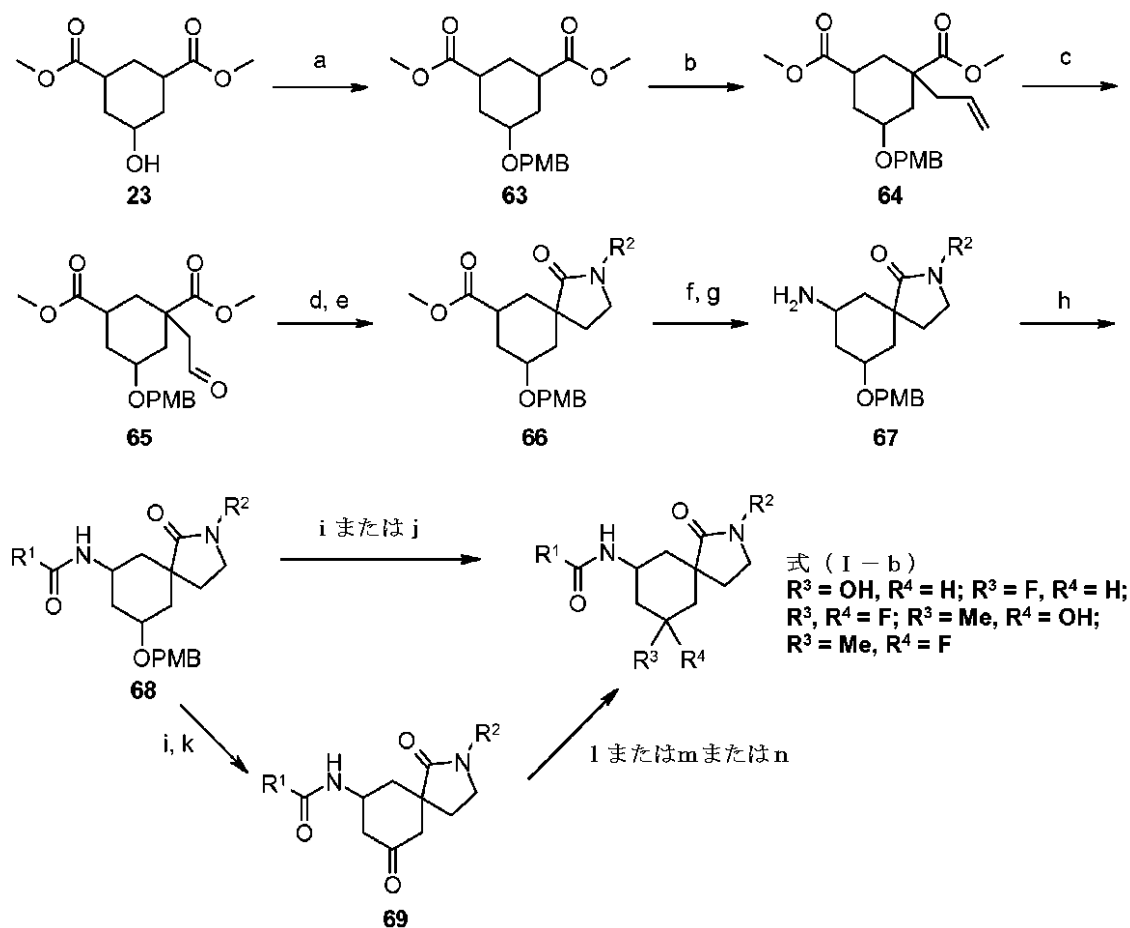
であり、 R^4 はHである）を得ることができた。通例の手順（例えば、スキーム17のステップkを参照のこと）を用いたこのアルコールの酸化は、ケトン69を得ることができた。DCM中のDASTなど、通例の条件下での69のフッ素付加は、式（I-b）の化合物（式中、 R^3 および R^4 はFである）を提供することができた。通例の手順（例えば、スキーム17のステップmを参照のこと）を用いた69のMeMgBrとのグリニャール反応は、式（I-b）の化合物（式中、 R^3 はMeであり、 R^4 はOHである）などの第三級アルコールを提供することができた。DCM中のDASTなど、通例の条件を用いたこのアルコールのフッ素付加は、式（I-b）の化合物（式中、 R^3 はMeであり、 R^4 はFである）を提供することができた。式（I-b）の化合物のそれぞれの事例では、 R^1 および R^2 は、本明細書で定義する通りである。

10

【0119】

【化19】

スキーム17



20

30

a) 4-メトキシベンジル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミダート, $BF_3 \cdot Et_2O$, THF, 0 °C; b) $i-Pr_2NH$, BuLi, DMPU, THF, 臭化アリル, -78 °Cから室温; c) O_3 , DCM, Me_2S ; d) R^2NH_2 , $NaBH(OAc)_3$, THF; e) R^2X , NaH, THF, 0 °Cから室温, $i-PrMgCl$, THF, 0 °C; f) LiOH, THF; g) 1) DPPA, TEA, トルエン, 室温から90 °C; 2) 6M HCl/ H_2O , 次いで Na_2CO_3 で塩基性化; h) R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; または R^1COCl , TEA, DCM; i) H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; j) 1) H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; 2) DAST, DCM; k) $PySO_3$, DMSO; l) DAST, DCM; m) MeMgBr, THF, 0 °C; n) 1) MeMgBr, THF, 0 °C; 2) DAST, DCM.

40

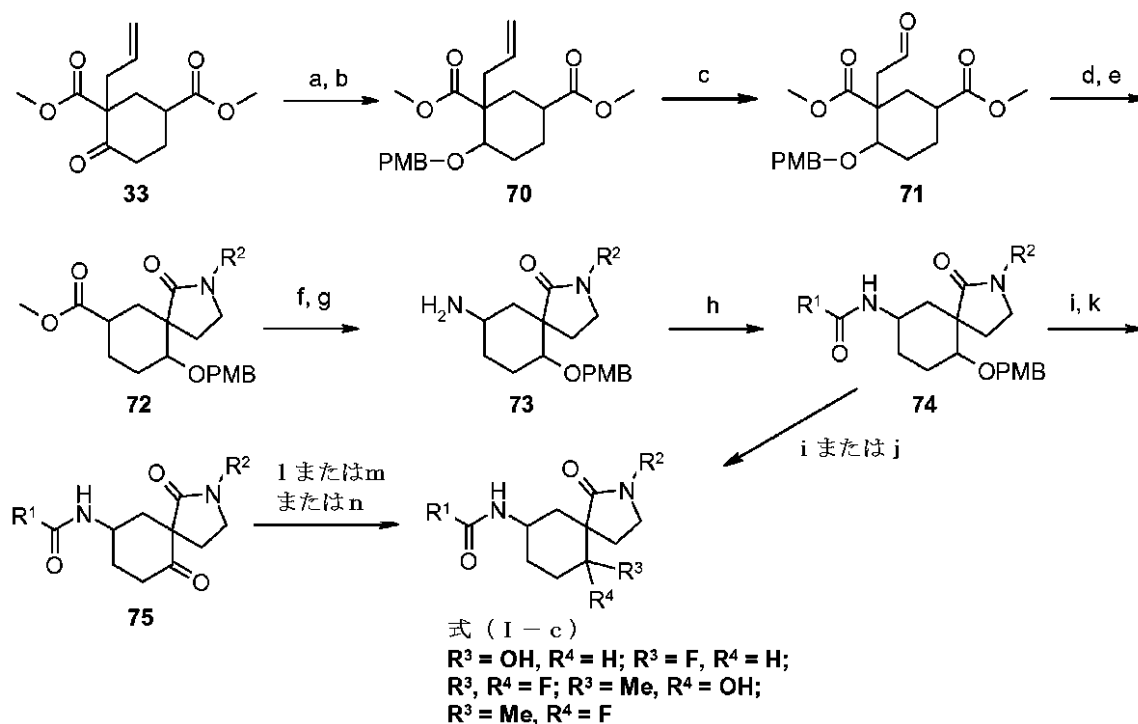
【0120】

式（I-b）の化合物と同様にして、式（I-c）の化合物は、化合物33からスキーム18において概説された方法によって調製することができた。式（I-c）の化合物において、 $R^1 \sim R^4$ は、本明細書で定義する通りである。

【0121】

【化 20】

スキーム 18



a) $NaBH_4$, THF; b) 4-メトキシベンジル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミダート, $BF_3 \cdot Et_2O$; THF, 0 °C; c) O_3 , DCM, Me_2S ; d) R^2NH_2 , $NaBH(OAc)_3$, THF; e) $i-PrMgCl$, THF, 0 °C; f) $LiOH$, THF; g) 1) DPPA, TEA, トルエン, 室温から 90 °C; 2) 6M HCl/H_2O , 次いで Na_2CO_3 で塩基性化; h) R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; or R^1COCl , TEA, DCM; i) H_2 , Pd/C , $EtOH/EtOAc$; j) 1) H_2 , Pd/C , $EtOH/EtOAc$; 2) DAST, DCM; k) $PySO_3$, DMSO; l) DAST, DCM; m) $MeMgBr$, THF, 0 °C; n) 1) $MeMgBr$, THF, 0 °C; 2) DAST, DCM.

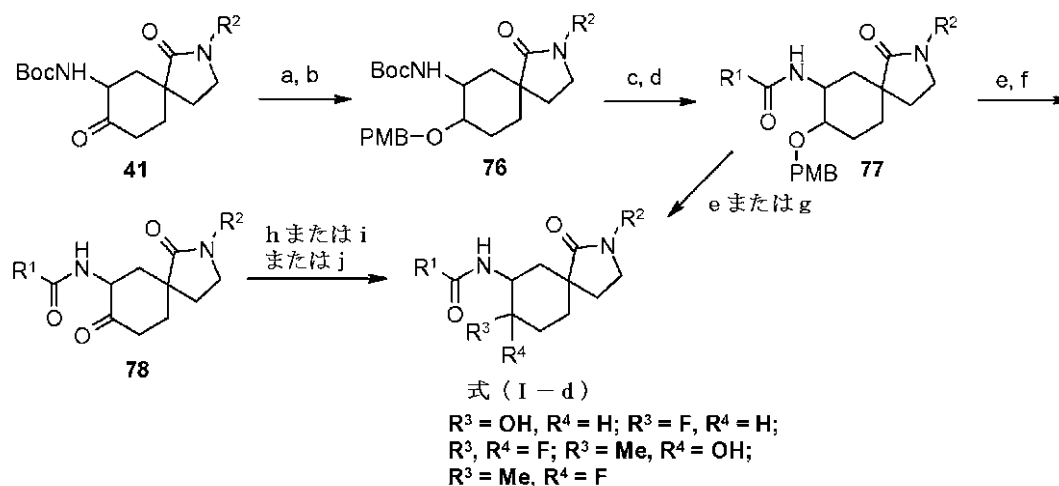
【 0 1 2 2 】

式 (I - d) の化合物は、スキーム 19 において概説された方法によって調製することができる。化合物 41 のカルボニル基の還元、その後、通例の手順（例えば、スキーム 19 のステップ a および b を参照のこと）を用いて保護基 PMB を加えると、化合物 76 を得ることができた。B o c 基の除去、その後の通例の条件下（例えば、スキーム 19 のステップ c および d を参照のこと）でのアミド化は、化合物 77 を提供することができた。通例の手順（例えば、スキーム 19 のステップ e を参照のこと）を用いた PMB の除去は、式 (I - d) の化合物（式中、 R^3 は OH であり、 R^4 は H である）などのアルコールを得ることができた。DCM 中の DAST など、通例の条件を用いた、このアルコールのフッ素付加は、式 (I - d) の化合物（式中、 R^3 は F であり、 R^4 は H である）を提供することができた。通例の条件（例えば、スキーム 19 のステップ f を参照のこと）を用いたこの化合物の酸化は、ケトン 78 を得ることができた。通例の条件下（例えば、スキーム 19 のステップ h を参照のこと）でのこのケトンのフッ素付加は、式 (I - d) の化合物（式中、 R^3 および R^4 は F である）を提供することができた。通例の条件下（例えば、スキーム 19 のステップ i を参照のこと）での化合物 78 の $MeMgBr$ とのグリングアード (Grignard) 反応は、式 (I - d) の化合物（式中、 R^3 は Me であり、 R^4 は OH である）などの第三級アルコールを提供することができた。DCM 中の DAST など、通例の手順を用いた、この第三級アルコールのフッ素付加は、式 (I - d) の化合物（式中、 R^3 は Me であり、 R^4 は F である）を得ることができた。式 (I - d) の化合物のそれぞれの事例では、 R^1 および R^2 は、本明細書で定義する通りである。

【 0 1 2 3 】

【化 2 1】

スキーム 1 9



a) $NaBH_4$, THF; **b)** 4-メトキシベンジル-2, 2, 2-トリクロロアセチミダート, $BF_3 \cdot Et_2O$, THF, 0 °C; **c)** 4M HCl / ジオキサン, DCM; **d)** R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; または R^1COCl , TEA, DCM; **e)** H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; **f)** $PySO_3$, DMSO; **g)** 1) H_2 , Pd/C, EtOH/EtOAc; 2) DAST, DCM; **h)** DAST, DCM; **i)** MeMgBr, THF, 0 °C; **j)** 1) MeMgBr, THF, 0 °C; 2) DAST, DCM.

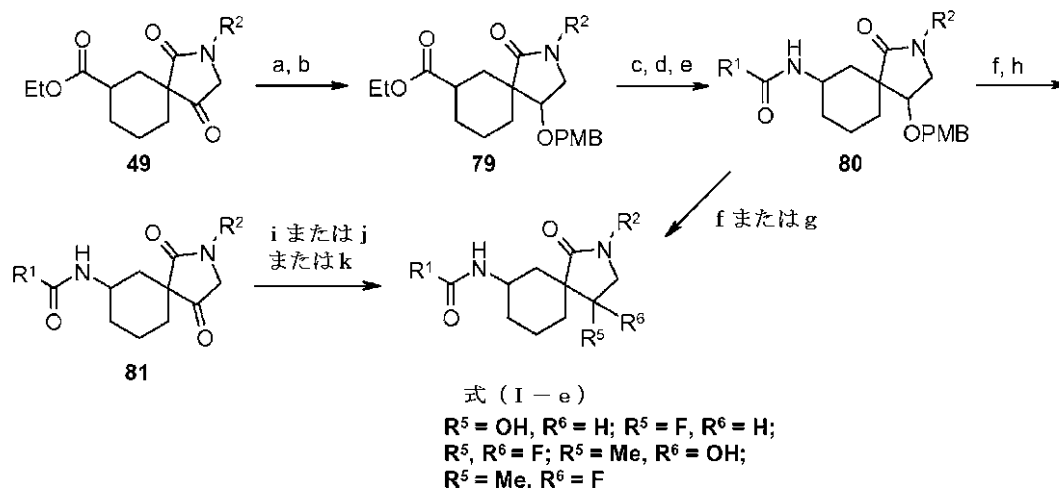
【 0 1 2 4 】

式 (I - e) の化合物は、スキーム 2 0 において概説された方法によって調製することができる。化合物 4 9 におけるカルボニル基の還元、それに続いて、通例の手順（例えば、スキーム 2 0 のステップ a および b を参照のこと）を用いて保護基 PMB を加えると、化合物 7 9 を得ることができた。化合物 7 9 のけん化、その後のクルチウス転位、次いで、通例の条件下（例えば、スキーム 2 0 ステップ c、d および e を参照のこと）でのアミド化は、化合物 8 0 を提供することができた。通例の手順（例えば、スキーム 2 0 のステップ f を参照のこと）を用いた PMB の除去は、式 (I - e) の化合物（式中、 R^5 は OH であり、 R^6 は H である）などのアルコールを得ることができた。DCM 中の DAST など、通例の条件を用いた、このアルコールのフッ素付加は、式 (I - e) の化合物（式中、 R^5 は F であり、 R^6 は H である）を提供することができた。通例の条件（例えば、スキーム 2 0 のステップ h を参照のこと）を用いたこの化合物の酸化は、ケトン 8 1 を得ることができた。通例の条件下（例えば、スキーム 2 0 のステップ i を参照のこと）でのこのケトンのフッ素付加は、式 (I - e) の化合物（式中、 R^5 および R^6 は F である）を提供することができた。通例の条件下（例えば、スキーム 2 0 のステップ j を参照のこと）での化合物 8 1 の MeMgBr とのグリンガード反応は、式 (I - e) の化合物（式中、 R^5 は Me であり、 R^6 は OH である）などの第三級アルコールを提供することができた。DCM 中の DAST など、通例の手順を用いたこの第三級アルコールのフッ素付加は、式 (I - e) の化合物（式中、 R^5 は Me であり、 R^6 は F である）を得ることができた。式 (I - e) の化合物のそれぞれの事例では、 R^1 および R^2 は、本明細書で定義する通りである。

【 0 1 2 5 】

【化 2 2】

スキーム 2 0



a) $NaBH_4$, THF; b) 4-メトキシベンジル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミダート, $BF_3 \cdot Et_2O$, $0^\circ C$; c) $LiOH$, THF; d) 1) DPPA, TEA, トルエン, 室温から $90^\circ C$; 2) $6M HCl/H_2O$, 次いで Na_2CO_3 で塩基性化; e) R^1CO_2H , BOP, TEA, DCM; または R^1COCl , TEA, DCM; f) H_2 , Pd/C , $EtOH$, $EtOAc$; g) 1) H_2 , Pd/C , $EtOH/EtOAc$; 2) DAST, DCM; h) $PySO_3$, DMSO; i) DAST, DCM; j) $MeMgBr$, THF, $0^\circ C$; k) 1) $MeMgBr$, THF, $0^\circ C$; 2) DAST, DCM.

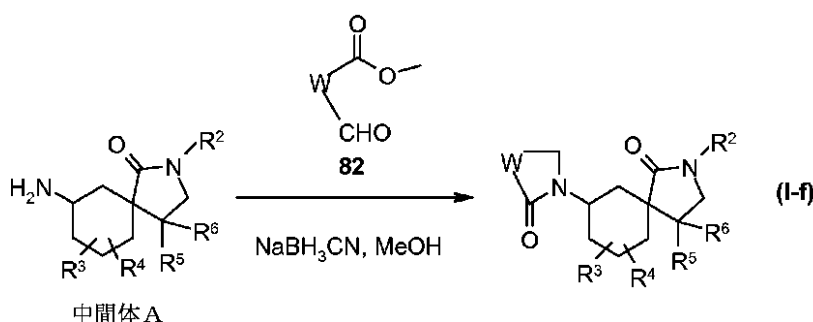
【0 1 2 6】

式 (I - f) の化合物は、スキーム 2 1 において概説された方法によって作製することができる。MeOH 中の $NaBH_3CN$ などの、還元的アミノ化条件での中間体 A の化合物 8 2 (W は、アリールまたはヘテラルール (heteraryl) であり、 $-CO_2Me$ および $-CHO$ は、W の隣接した 2 つの炭素上である) との反応は、式 (I - f) の化合物 (式中、 $R^2 \sim R^6$ は、本明細書で定義する通りである) を得ることができた。

【0 1 2 7】

【化 2 3】

スキーム 2 1

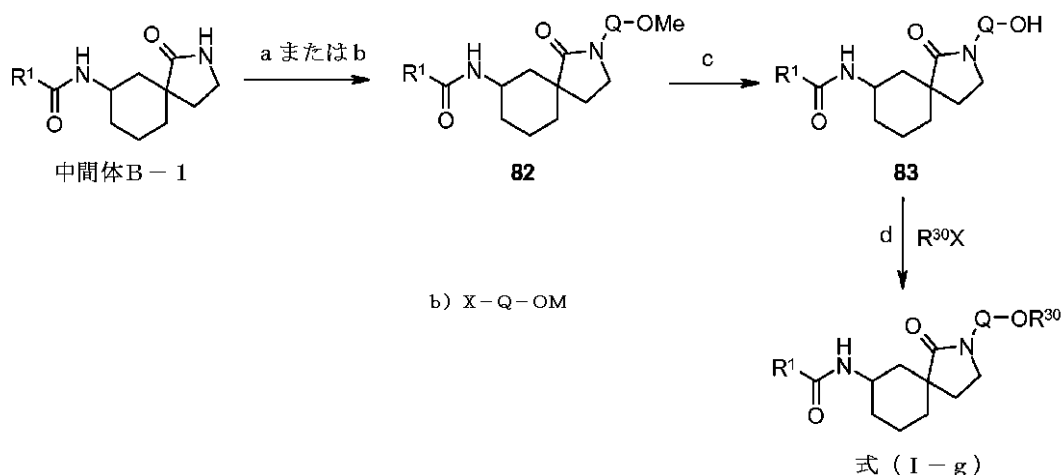


【0 1 2 8】

式 (I - g) の化合物は、スキーム 2 2 において概説された方法によって作製することができる。銅補助クロスカップリング (スキーム 2 2 におけるステップ a を参照のこと) またはパラジウム接触交差カップリング (スキーム 2 2 におけるステップ b) を用いた $X-Q-OMe$ (Q は、アリールまたはヘテロアリールであり、X は先に定義した通りである) による中間体 B-1 の N-アリール化は、化合物 8 2 を得ることができた。DCM 中の BBr_3 など、通例の条件を用いた脱メチル化は、化合物 8 3 を得ることができた。高温での DMF 中の Cs_2CO_3 など、塩基の存在下での $R^{30}X$ による化合物 8 3 の O-アルキル化は、式 (I - g) の化合物 (式中、 R^1 、 R^{30} および Q は、本明細書で定義する通りである) を提供することができた。

【0 1 2 9】

【化 2 4】
スキーム 2 2



a) CuI , X-Q-OMe, $\text{NHMeCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$, K_2CO_3 , ジオキサン、マイクロ波、 160°C ; b) X-Q-OMe, トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルムアダクト、BINAP, Cs_2CO_3 , トルエン、 80°C ; c) BBr_3 , DCM; d) R^{30}X , Cs_2CO_3 , DMF, 加熱

【0130】

式 (I-i) の化合物は、スキーム 23 において概説された方法によって調製することができる。アルコール 23 のその対応するケトンへの酸化、その後の通例の条件を用いることによるケトンの保護を行って、化合物 84 (例えば、スキーム 23 のステップ a を参照のこと) を提供する。塩基 (例えば、スキーム 23 のステップ b を参照のこと) の存在下での臭化アリルによる化合物 84 のアルキル化は、化合物 85 を得ることができた。オキシ分解 (スキーム 23 におけるステップ c を参照のこと) などの、化合物 85 の酸化は、アルデヒド 86 を提供することができた。通例の手順 (例えば、スキーム 23 のステップ d を参照のこと) を用いた R^2NH_2 によるアルデヒド 86 の還元的アミノ化、その後の塩基性条件下 (例えば、スキーム 23 のステップ e を参照のこと) での環化は、ラクタム 88 を得ることができた。いくつかの場合では (特に R^2 がアルキルであるとき)、ラクタム 88 は、還元的アミノ化条件下で形成することができた。トランスラクタム 88 は、塩基性条件下 (例えば、スキーム 23 のステップ f を参照のこと) でシスラクタム 89 にエピマー化することができる。けん化、その後の通例の条件 (例えば、スキーム 23 のステップ g および h を参照のこと) を用いたクルチウス転位および水素化は、アミン中間体 A-8 を提供することができ、これは、 $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ または R^1COCl と反応させ、それに続いて、スキーム 23 のステップ i などの通例の条件下で、ケトンの保護基を除去することにより、アミド I-h に変換することができた。DCM 中の DAST など、通例の条件下でのアミド I-h のフッ素付加は、式 (I-i) の化合物 (式中、 R^3 および R^4 は F である) を提供することができた。通例の手順 (例えば、スキーム 23 のステップ k を参照のこと) を用いたアミド I-h のケトンの還元は、式 (I-i) の化合物 (式中、 R^3 は OH であり、 R^4 は H である) などのアルコールを得ることができた。DCM 中の DAST など、通例の手順を用いたこのアルコールのフッ素付加は、式 (I-i) の化合物 (式中、 R^3 は F であり、 R^4 は H である) を得ることができた。通例の手順 (例えば、スキーム 23 のステップ l を参照のこと) を用いたアミド I-h の MeMgBr とのグリニャール反応は、式 (I-i) の化合物 (式中、 R^3 は Me であり、 R^4 は OH である) などの第三級アルコールを提供することができた。式 (I-h および I-i) の化合物のそれぞれの事例では、 R^1 および R^2 は、本明細書で定義する通りである。

【0131】

10

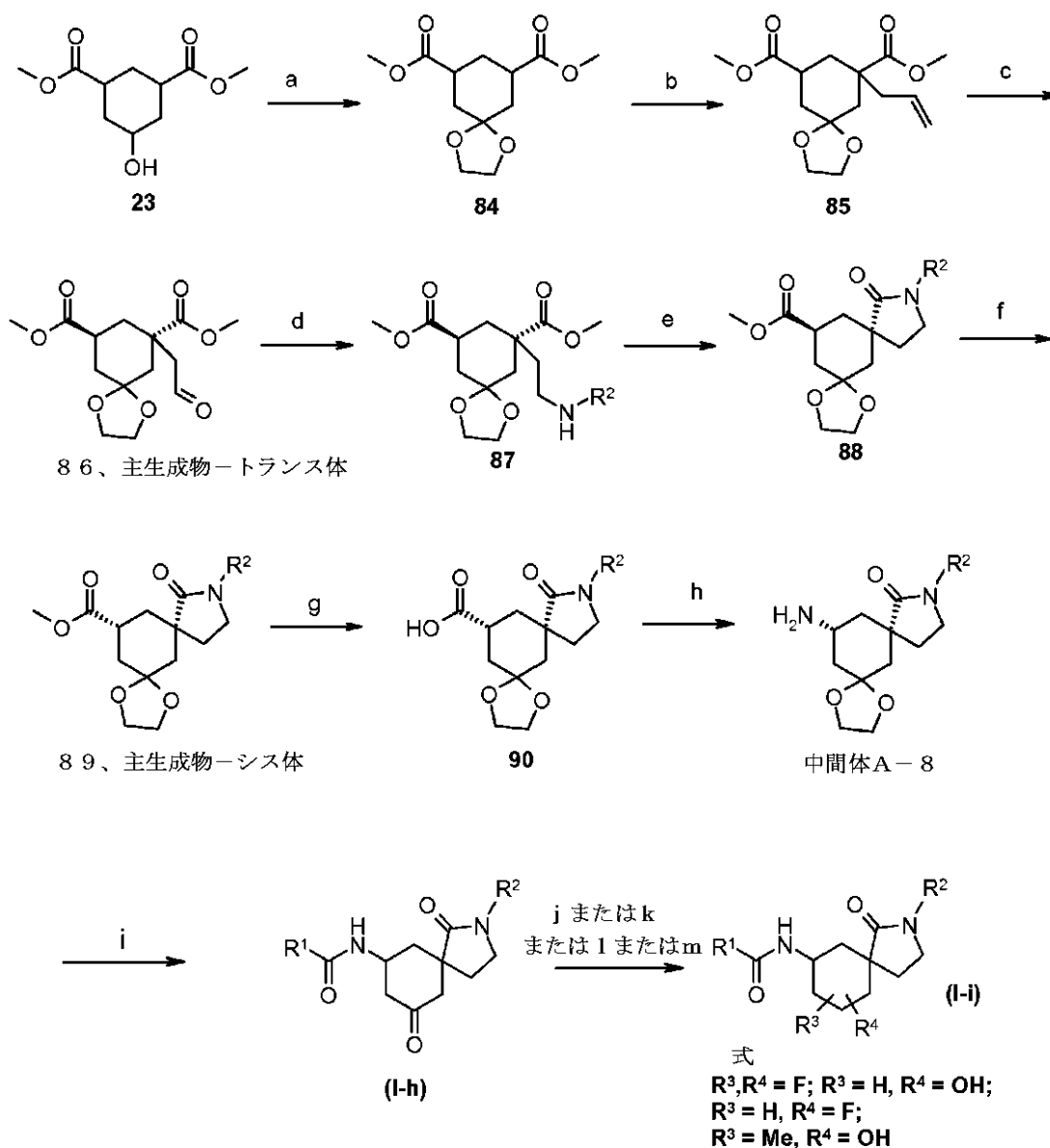
20

30

40

【化 2 5】

スキーム 2 3



a) 1) $Py \cdot SO_3$, DMSO; 2) $HOCH_2CH_2OH$, pTSA, トルエン、還流; b) $i-Pr_2NH$, BuLi, DMPU, THF, 臭化アリル、 $-78^\circ C$ から室温; c) O_3 , DCM, Me_2S ; d) R^2NH_2 , $NaBH(OAc)_3$, THF; e) $i-PrMgCl$, THF, $0^\circ C$; f) NaH, EtOH, $0^\circ C$ から還流 または NaH, THF、室温; g) LiOH, THF; h) 1) DPPA, TEA, トルエン、室温から $90^\circ C$; 2) BnOH; 3) Pd/C, H_2 , MeOH; i) 1) R^1COCl , TEA, DCM または R^1CO_2H , PyBOP, TEA, DCM; 2) THF, HCl, H_2O ; j) DAST, DCM; k) $NaBH_4$ または Red-Al, THF; l) 1) $NaBH_4$ または Red-Al, THF; 2) DAST; m) $RMgBr$, THF

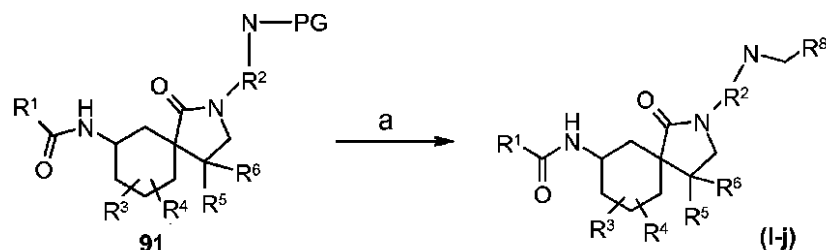
【0132】

式 (I-j) の化合物は、スキーム 24 において概説された方法によって作製することができる。通例の手順 (例えば、スキーム 24 におけるステップ a を参照のこと) を用いた化合物 91 の保護基 Boc の除去、その後のアルデヒド $RCHO$ (R^8 : アルキル、環式アルキル、または H)、および CH_2Cl_2 中の $NaBH(OAc)_3$ による還元的アミノ化は、式 (I-j) の化合物 (式中、 $R^1 \sim R^6$ は、本明細書で定義する通りである) を得ることができた。

【0133】

【化 26】

スキーム 24



a) 1) PGがBocであるとき、4M HCl / ジオキサン； 2) R⁸CHO, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂

10

【0134】

実験セクション

1. 一般的な方法

別段の記載が特にない限り、実験手順を、以下の条件下で行った。すべての操作を窒素雰囲気中で室温で（約18℃から約25℃）行なった。溶媒の蒸発を、減圧下でロータリーエバポレーターを用いてまたは高性能溶媒蒸発システムHT-4X（Genevac Inc.、Valley Cottage, NY, USA）において行なった。用いた電子オーブンは、Biotage Initiator（商標）合成装置（Charlotte 20
sville, VA, USA）であった。反応の経過は、薄層クロマトグラフィー（TLC）または液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）で追跡され、反応時間は、例証のためのみに与えられる。シリカゲルクロマトグラフィーを、事前充填されたシリカゲルカートリッジを有するCombiFlash（登録商標）系（Teledyne Isco, Inc.、Lincoln, NE, USA）で行うまたはMerckシリカゲル60（230～400メッシュ）で実施した。すべての最終生成物の構造および純度を、以下の分析方法：核磁気共鳴（NMR）およびLC-MSの少なくとも1つで確認した。NMRスペクトルを、Bruker Avance（商標）300分光計（Bruker BioSpin Corp.、Billerica, MA, USA）または指示された溶媒を用いたVarian UNITY INOVA（登録商標）400（Varian、30
Inc.、Palo Alto, CA, USA）で記録した。化学シフト（δ）は、内部標準としてテトラメチルシラン（TMS）に対して百万分率（ppm）で得られる。結合定数（J）は、ヘルツ（Hz）で表され、シグナル形状について用いた従来の略語は、s＝一重線；d＝二重線；t＝三重線；m＝多重線；br＝広幅などである。別段の記載がない限り、質量スペクトルをMicromass（登録商標）Platform IIシステムまたはQuattro micro（商標）システム（両方Waters Corp.、Milford, MA, USAから）によってエレクトロスプレーイオン化法（ESMS）を用いて得られた。（M+H）⁺を報告する。

【0135】

一般的なLC-MS法：

40

方法A：移動相：A）水／アセトニトリル（99／1）および0.2％ギ酸アンモニウム；B）アセトニトリル。勾配：Bが20～85％で0から1.7分、Bが85％で1.7から1.84分、Bが85～100％で1.84から1.85分、Bが100％で1.85～1.99分、Bが100～20％で1.99から2分。流速：5.0mL／分。カラム：Inertsil（登録商標）ODS-3、50×4.6mm、粒径3μm。

方法B：移動相：A）水／アセトニトリル（99／1）および0.2％ギ酸アンモニウム；B）アセトニトリル。勾配：Bが30～90％で0から1.7分、Bが90％で1.7から1.84分、Bが90～100％で1.84から1.85分、Bが100％で1.85～1.99分、Bが100～20％で1.99から2分。流速：5.0mL／分。カラム：Inertsil（登録商標）C8、50×4.6mm、粒径3μm。

50

方法C：移動相：A) 水／アセトニトリル（99／1）および0.2%ギ酸アンモニウム；B) アセトニトリル。勾配：Bが10～85%で0から1.7分、Bが85%で1.7から1.84分、Bが85～100%で1.84から1.85分、Bが100%で1.85～1.99分、Bが100～20%で1.99から2分。流速：5.0mL／分。カラム：Inertsil（登録商標）C8、50×4.6mm、粒径3μm。

方法D：移動相：A) 水／アセトニトリル（99／1）および0.2%酢酸；B) アセトニトリル。勾配：Bが0～30%で0から1.3分、Bが30～85%で1.3から1.7分、Bが85%で1.7～1.84分、Bが85～100%で1.84から1.85分、Bが100%で1.85から1.99分、およびBが100～20%で1.99から2.00分。流速：5.0mL／分。カラム：Inertsil（登録商標）ODS-3、50×4.6mm、粒径3μm。

10

方法E：移動相：A) 水／アセトニトリル（99／1）および0.2%ギ酸アンモニウム；B) アセトニトリル。勾配：Bが0～30%で0から1.3分、Bが30～85%で1.3から1.7分、Bが85%で1.7～1.84分、Bが85～100%で1.84から1.85分、Bが100%で1.85から1.99分、およびBが100～20%で1.99から2.00分。流速：5.0mL／分。カラム：Inertsil（登録商標）ODS-3、50×4.6mm、粒径3μm。

【0136】

2. 本発明の中間体の調製

別段の指示がない限り、すべての出発物質および試薬を、Sigma-Aldrich（St. Louis、MO、USA）およびその系列会社などの民間の供給業者から入手し、さらに精製せずに用いた。

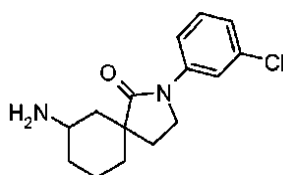
20

【0137】

中間体1：7-アミノ-2-（3-クロロフェニル）-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【0138】

【化27】



30

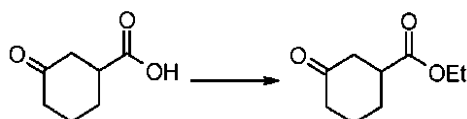
【0139】

中間体1を、前述のスキーム3の方法によって、以下の通り調製した。

ステップ1：3-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

【0140】

【化28】



40

【0141】

丸底フラスコに、3-オキソ-1-シクロヘキサンカルボン酸（3.85g、27.1mmol）、エタノール（7.91mL）、p-トルエンスルホン酸（0.097g、0.56mmol）およびトルエン（65.9mL）を加えた。混合物を、ディーンスタートラップで終夜還流した。反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮して、表題化合物、3-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル4.61g（100%）を黄色オイルとして得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。

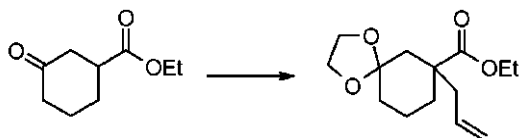
【0142】

50

ステップ2：7-アリル-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル

【0143】

【化29】



【0144】

ステップ1で得られた残留物を、トルエン(100.0 mL)に溶解した。1, 2-エタンジオール(3.02 mL、54.2 mmol)を加えた。混合物を、ディーン-スタートラップで終夜還流した。混合物を、冷却し、酢酸エチル(60 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(20 mL×2)、水および食塩水で順次洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、高真空下で終夜乾燥して、保護されたケトン、1, 4-ジオキサスピロ[4.5]ジカン-7-カルボン酸エチルエステル4.50 g(78%)を、黄色オイルとして得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.11(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90-3.97(m, 4H), 2.58(tt, J = 15.7, 3.8 Hz, 1H), 1.88-1.99(m, 2H), 1.75-1.83(m, 1H), 1.68-1.73(m, 1H), 1.64(t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.47-1.59(m, 2H), 1.31-1.45(m, 1H), 1.24(t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0145】

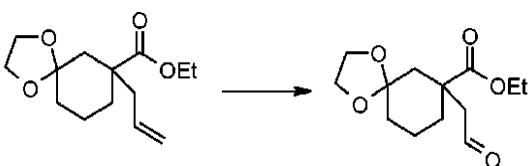
次いで、丸底フラスコに、N, N-ジイソプロピルアミン(3.97 mL、28.4 mmol)およびTHF(22.1 mL)を加えた。混合物を、-20℃で冷却した。ヘキサン(15.8 mL)中のn-ブチルリチウム1.6 Mを加えた。粗混合物を、0℃で30分間攪拌し、次いで、-20℃で冷却し、ステップ1から得られた1, 4-ジオキサスピロ[4.5]ジカン-7-カルボン酸エチルエステル(4.50 g、21.0 mmol)を滴下添加した。混合物を、0℃で30分間攪拌し、次いで、-20℃で冷却し、臭化アリル(2.00 mL、23.1 mmol)を加えた。混合物を、rtまでゆっくりと加温し、rtで30分間攪拌した。反応混合物を、氷で急冷し、酢酸エチル(60 mL)で希釈し、1 N水性HCl(5 mL)、水および食塩水で順次洗浄した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、7-アリル-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル4.30 g(81%)を、黄色オイルとして得た。これをさらに精製せずに次のステップに用いた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.64-5.74(m, 1H), 4.97-5.05(m, 2H), 4.05-4.17(m, 2H), 3.82-3.99(m, 4H), 2.34-2.41(m, 1H), 2.27(dt, J = 13.6, 2.1 Hz, 1H), 2.08-2.16(m, 2H), 1.76-1.88(m, 1H), 1.60-1.72(m, 2H), 1.46-1.54(m, 1H), 1.42(d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.25(t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08-1.16(m, 1H).

【0146】

ステップ3：7-(2-オキソエチル)-1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル

【0147】

【化30】



【0148】

表題化合物を2つの酸化方法によって調製した。

【0149】

方法1：OsO₄およびNaIO₄による酸化：ステップ2から得られた7-アリル-1

10

20

30

40

50

、4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル(2.00g、7.86mmol)を、THF(30.0mL)および水(12.0mL)に溶解した。四酸化オスミウム(0.50g、1.97mmol)を加え、それに続いて、過ヨウ素酸ナトリウム(4.00g、18.7mmol)を加えた。粗混合物をrtで4時間攪拌し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(100mL)で急冷した。混合物を、rtで30分間攪拌し、酢酸エチル(150mL)で希釈した。有機層を、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、7-(2-オキソエチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル1.0g(50%)を、黄色オイルとして得た。これをさらに精製せずに次のステップに用いた。¹H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 9.71 (dd, $J = 2.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.08-4.23 (m, 2H), 3.83-3.96 (m, 4H), 2.95 (dd, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.43-2.00 (m, 7H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【0150】

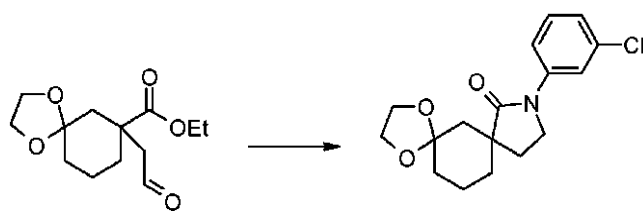
方法2：オゾン分解：ステップ2から得られた7-アリル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル(4.1g、16mmol)を、 CH_2Cl_2 (100mL)に溶解した。溶液を -78°C で冷却した。LG-7(CD Laboratory、オゾン発生装置)で生成したオゾンで、溶液が淡青色になるまで1.5時間溶液に吹き込んだ。次いで、溶液が無色になるまで酸素を吹き込んだ。硫化ジメチル(11mL、150mmol)を -78°C に加えた。混合物を、ゆっくりとrtまで加温し、終夜攪拌した。粗混合物を、水(30mL)で急冷し、水層を CH_2Cl_2 (50mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機層を、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、7-(2-オキソエチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル3.20g(77%)を、黄色オイルとして得た。これをさらに精製せずに次のステップに用いた。

【0151】

ステップ4：9-(3-クロロフェニル)-1,4-ジオキサ-9-アザジスピロ[4.1.4.3]テトラデカン-8-オン

【0152】

【化31】



【0153】

ステップ3で得られた残留物(3.20g、12.5mmol)をTHF(20.0mL)、*m*-クロロアニリン(1.58mL、15.0mmol)に溶解し、酢酸1滴を加えた。粗混合物を、rtで30分間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(3.97g、18.7mmol)を加えた。混合物をrtで24時間攪拌し、次いで、氷で急冷し、酢酸エチル(100mL)で希釈した。有機層を、1N水性NaOH(10mL)、水および食塩水で順次洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、(まず CH_2Cl_2 で溶出させ、次いで、MeOH/ CH_2Cl_2 :1/9で溶出させた)シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、7-[2-(3-クロロフェニルアミノ)エチル]-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル(2.42g、53%)を、黄色オイルとして得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 7.04 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.62-6.65 (m, 1H), 6.51 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.38-6.42 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 1H), 3.83-3.94 (m, 3H), 3.71 (bs, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 2.30 (dt, $J = 13.6, 1.9$ Hz, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.52-1.75

(m, 4H), 1.49 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.17-1.28 (m, 4H). ESI-MS m/z : 368 (M+H)⁺.

【0154】

このオイル (2.42 g, 6.58 mmol) を、無水 THF (37.0 mL) に溶解した。溶液を 0℃ で冷却し、THF (0.632 mL) 中のイソプロピルマグネシウムクロリド 2 M を滴下添加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで、氷で急冷し、酢酸エチル (80 mL) で希釈した。有機層を、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、9-(3-クロロフェニル)-1,4-ジオキサ-9-アザージスピロ [4.1.4.3] テトラデカン-8-オン 2.10 g (99%) を、白色固形物として得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。ESI-MS m/z : 322 (M+H)⁺.

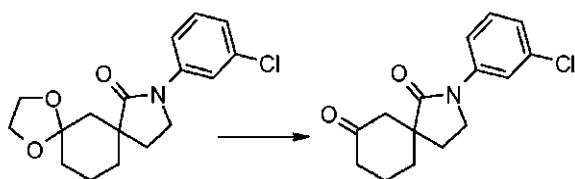
10

【0155】

ステップ 5: 2-(3-クロロフェニル)-2-アザースピロ [4.5] デカン-1,7-ジオン

【0156】

【化 32】



20

【0157】

丸底フラスコに、ステップ 4 から得られた 9-(3-クロロフェニル)-1,4-ジオキサ-9-アザージスピロ [4.1.4.3] テトラデカン-8-オン (0.45 g, 0.84 mmol)、THF (10.2 mL)、および 2 N 水性 HCl (7.0 mL) を加えた。終夜 rt で攪拌してから、反応混合物を酢酸エチル (60 mL) で希釈した。有機層を、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、2-(3-クロロフェニル)-2-アザースピロ [4.5] デカン-1,7-ジオン 0.38 g (97%) を、白色固形物として得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 8.3, 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.1, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.72-3.81 (m, 2H), 2.73 (dd, $J = 13.9, 1.0$ Hz, 1H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.29 (dt, $J = 13.9, 1.7$ Hz, 1H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.71-1.89 (m, 2H). ESI-MS m/z : 278 (M+H)⁺.

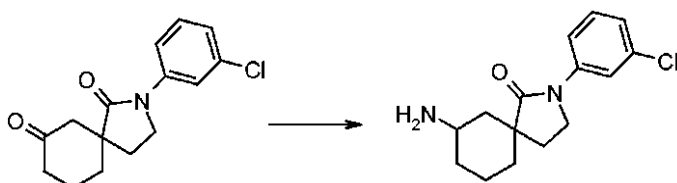
30

【0158】

ステップ 6: 7-アミノ-2-メチル-2-アザースピロ [4.5] デカン-1-オン

【0159】

【化 33】



40

【0160】

丸底フラスコに、ステップ 5 の 2-(3-クロロフェニル)-2-アザースピロ [4.5] デカン-1,7-ジオン (0.38 g, 1.35 mmol)、メタノール (4.92 mL)、および酢酸アンモニウム (1.25 g, 16.2 mmol) を加えた。混合物を rt で 1 時間攪拌した。次いで、シアノヒドリドホウ酸ナトリウム (0.085 g, 1.35 mmol) を加えた。2 時間 rt で攪拌してから、反応混合物を、氷で急冷し、酢

50

酸エチル（60 mL）で希釈した。有機層を、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、7-アミノ-2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン0.35 g（94%）を、白色固形物として得た。表題化合物は、2つのジアステレオマーの混合物である（トランス/シス：5/2；LC-MS法Cで、0.80分のRTを有する最初のピークをシスとして割り当て、0.83分のRTを有する第2のピークをトランスとして割り当てた。）。ESI-MS m/z : 279 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.これをさらに精製せずに用いた。

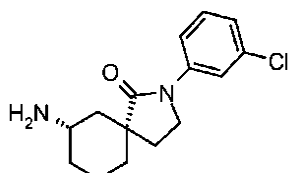
【0161】

中間体2：シス-7-アミノ-2-(3-クロロフェニル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン

10

【0162】

【化34】



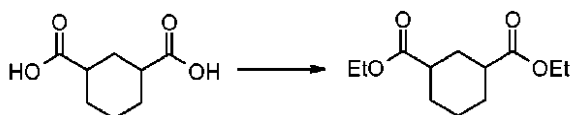
【0163】

中間体2を、前述のスキーム4の方法によって、以下の通り作製した。
ステップ1：シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル

20

【0164】

【化35】



【0165】

1,3-シクロヘキサンカルボン酸（60.0 g、348.4 mmol、シスおよびトランスの混合物）を、エタノール（600 mL）に溶解した。濃縮した硫酸（10 mL）をrtで滴下添加した。混合物を5時間還流し、次いで、rtまで冷却した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物を酢酸エチル（1500 mL）で希釈した。有機層を冷飽和 NaHCO_3 水溶液（400 mL）および食塩水（2×200 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル77.4 g（97%）を、無色のオイルとして得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.01 - 4.22 (m, 4 H), 2.67 (m, 1 H), 2.31 (t, J = 11.71 Hz, 1 H), 1.30 - 2.25 (m, 8 H), 1.20 - 1.31 (m, 6 H).

30

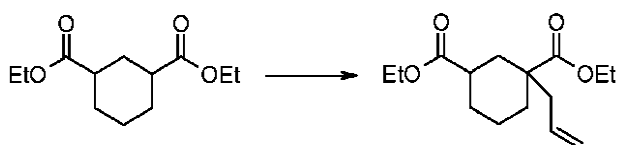
【0166】

ステップ2：1-アリル-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル

【0167】

40

【化36】



【0168】

N,N-ジイソプロピルアミン（31.8 mL、227 mmol）を、無水THF（260 mL）に溶解し、次いで、-78℃まで冷却した。THF（1.6 M、141.9 mL、227 mmol）中のBuLiを加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、-78℃まで冷却した。DMPU（97.7 mL、810 mL）を滴下添加し、それに続

50

いて、THF (60 mL) 中でステップ1から得られたシクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル (37.0 g、162 mmol) を加えた。混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、臭化アリル (15.4 mL、178 mmol) を加えた。混合物をゆっくりとrtまで加温した。終夜rtで攪拌してから、反応混合物を、氷冷1N HCl水溶液で急冷し、酢酸エチル (300 mL) で希釈した。有機層を、食塩水 (2×200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、1-アリル-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル 43.5 g (定量的収率) を、橙色のオイルとして得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.66-5.77 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 4H), 2.50 - 1.31 (m, 11H), 1.30 (m, 6H).

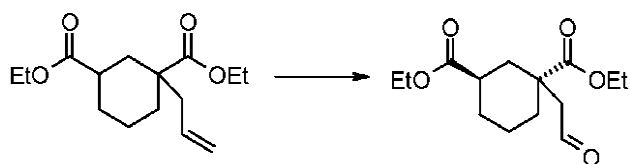
【0169】

10

ステップ3: トランス-1-(2-オキソ-エチル)-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル

【0170】

【化37】



【0171】

20

ステップ2の1-アリル-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル (38.0 g、140 mmol) を、CH₂Cl₂ (500 mL) およびMeOH (50 mL) に溶解し、次いで、-78℃まで冷却した。オゾン、6時間溶液に吹き込み、次いで、窒素を20分間吹き込んだ。硫化ジメチル (104 mL、1.4 mol) を、-78℃で滴下添加した。混合物を、rtまで加温し、終夜rtで攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、85:15から80:20) によって精製して、表題化合物、トランス-1-(2-オキソ-エチル)-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル 12.4 g (32%) を、無色のオイルとして得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (dd, J = 2.40および1.60 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 2.70 - 2.48 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60 - 1.22 (m, 10H). ESI-MS m/z: 271 (M+H)⁺.

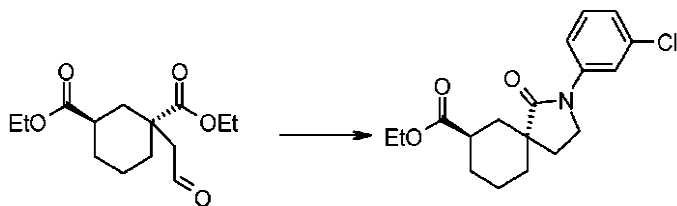
30

【0172】

ステップ4: トランス-2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカン-7-カルボン酸エチルエステル

【0173】

【化38】



40

【0174】

丸底フラスコに、ステップ3から得られたトランス-1-(2-オキソ-エチル)-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル (9.63 g、35.6 mmol)、1, 2-ジクロロエタン (109 mL)、m-クロロアニリン (4.15 mL、39.2 mmol) および酢酸 (0.05 mL) を加えた。反応混合物を、rtで30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (9.00 g、42.5 mmol) を加えた。1週間rtで攪拌してから、反応を、氷で急冷し、酢酸エチルで希釈した。有機層を

50

、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、トランス-1-[2-(3-クロロフェニルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル (3.20 g, 23%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (ddd, $J = 8.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.40 (ddd, $J = 8.2, 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.08-4.19 (m, 4H), 3.74 (bs, 1H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 1H), 1.70-2.01 (m, 4H), 1.13-1.35 (m, 10H). ESI-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0175】

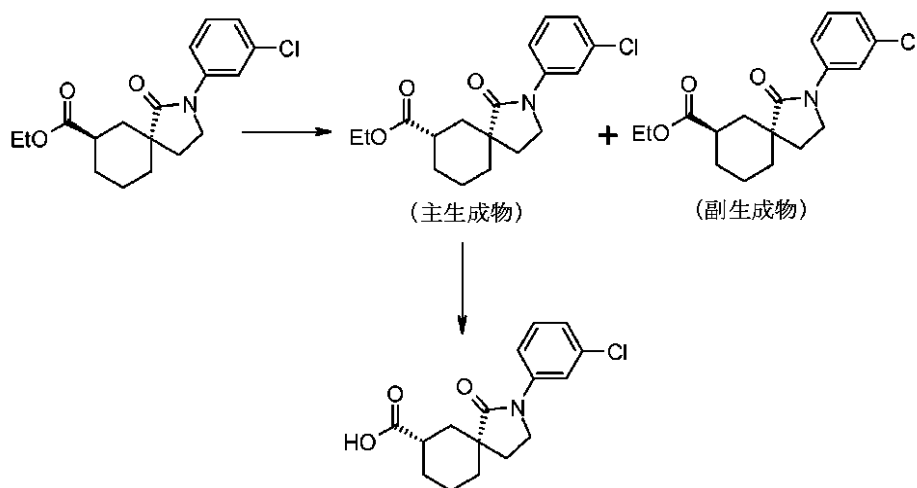
この中間体を、THF (68.0 mL) に溶解し、0℃で冷却した。イソプロピルマグネシウムクロリド (THF 中で 2 M、6.28 mL) を滴下添加した。0℃で1時間攪拌してから、反応を氷冷 1 N HCl 水溶液で急冷し、酢酸エチル (60.0 mL) で希釈した。有機層を、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、トランス-2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル 2.80 g (100%) を得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 8.3, 2.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 7.9, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.16-3.24 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H), 1.65-2.04 (m, 6H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.33-1.49 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0176】

ステップ5: シス-2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸

【0177】

【化39】



【0178】

無水エタノール (150 mL) を、0℃で冷却し、水素化ナトリウム (0.68 g, 6.7 mmol) を加えた。混合物が透明になってから、無水エタノール (10.0 mL) 中のステップ4から得られたトランス-2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボキシル酸 (carboxylic acid) エチルエステル (2.80 g, 8.34 mmol) を加えた。混合物を3時間還流した。次いで、これを、rtまで冷却し、減圧下で濃縮した。同じ m/z (336) を有する2つのピークを、LC-MS (方法B) で観察した。すなわち、1.22分のRTを有する新しいピークを、シスジアステレオマーとして割り当て、1.33分のRTを有するピークは、出発物質、トランスジアステレオマーであった。残留物を、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そのpHを2 N HCl 水溶液で2に調整した。有機層を、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィ

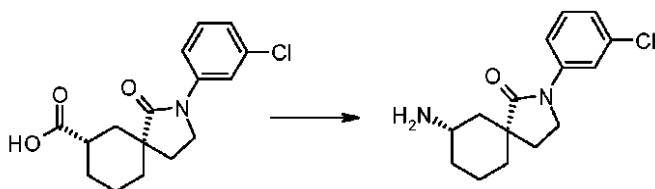
ーによって精製して、所望のシスエステルを白色固形物として得、次いで、これをTHF（30.0 mL）および水（30.0 mL）に溶解した。水酸化リチウム一水和物（3.50 g、83.4 mmol）を加えた。混合物を、終夜rtで攪拌し、酢酸エチル（200 mL）で希釈した。混合物のpHを2 N HCl水溶液で2に調整した。有機層を、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、シス-2-（3-クロロフェニル）-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸1.04 g（41%）を、白色固形物として得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。ESI-MS m/z: 308 (M+H)⁺. ESI-MS m/z: 306 (M-H)⁺.

【0179】

ステップ6：シス-7-アミノ-2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【0180】

【化40】



【0181】

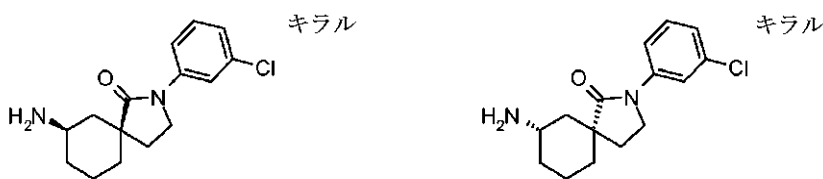
ステップ6から得られたシス-2-（3-クロロフェニル）-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸（1.04 g、3.41 mmol）を、トルエン（17.9 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.571 mL、4.09 mmol）を加え、それに続いて、ジフェニルホスホン酸アジド（0.809 mL、3.75 mmol）を加えた。混合物を、rtで1時間攪拌し、次いで、90℃で2時間加熱した。反応混合物を、rtまで冷却し、氷冷6 N HCl水溶液（5.69 mL）中に注いだ。rtで1時間攪拌してから、水層を分離した。HCl水溶液（1 M、10.0 mL）を有機層に加え、混合物を、10分間攪拌し、水層を分離した。合わせた水層を、固形Na₂CO₃でpH9まで塩基性にし、CH₂Cl₂（50 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をRP-HPLC（勾配：水中のアセトニトリル、サイクル時間5分に対して3.9分で15～95%。流速：77 mL/分。移動相添加物：水酸化アンモニウム10 mM。カラム：Xbridge Prep C18 OBD（Waters Corp.、Milford、MA、USA）、19×50 mm、粒径5 μm）で精製して、表題化合物、シス-7-アミノ-2-メチル-1-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン0.420 g（44%）を、白色固形物として得た。LC/MS（方法C）：RT: 0.79分；ESI-MS m/z: 279 (M+H)⁺.

【0182】

中間体3および4：（5R, 7R）-7-アミノ-2-（3-クロロフェニル）-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オンおよび（5S, 7S）-7-アミノ-2-（3-クロロフェニル）-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【0183】

【化41】



中間体3

中間体4

【0184】

10

20

30

40

50

ラセミ中間体 2（シスジアステレオマー）（420 mg）を、HPLC（カラム：Chiralpak（登録商標）OD（ダイセル化学工業株式会社、大阪、日本）、250×20 mm；移動相：イソプロパノール 20%、ヘキサン 80%；流速：1.4 mL/分；254 nm の UV）によって分離して、2つの鏡像異性体を得た。キラル HPLC から得られた第 1 のピーク（RT：15.1 分）を、(5R, 7R) - 7-アミノ-2-(3-クロロフェニル)-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン（140 mg）として割り当て、キラル HPLC から得られた第 2 のピーク（RT：20.7 分）を (5S, 7S) - 7-アミノ-2-(3-クロロフェニル)-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン（120 mg）として割り当てた。

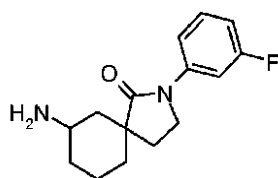
【0185】

10

中間体 5：7-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン

【0186】

【化 4 2】



【0187】

20

中間体 1 について記載した同じ実験手順を用いて、中間体 5 を、7-(2-オキソエチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル 12.5 mmol および 3-フルオロアニリン 15.0 mmol から作製し；粗表題化合物 1.30 g を得た。表題化合物は、シスおよびトランスジアステレオ異性体（LC-MS（方法 C）：RT 0.70 分（シス）および 0.73 分（トランス）；シス/トランス：1/2；純度（シス+トランス）（UV₂₅₄）：94%）の混合物である。ESI-MS m/z：263 (M+H)⁺. これをさらに精製せずに用いた。

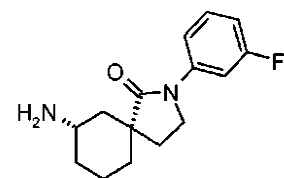
【0188】

中間体 6：シス-7-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン

30

【0189】

【化 4 3】



【0190】

中間体 2 の合成に記載した同じ実験手順を用いて、中間体 6 を、トランス-1-(2-オキソエチル)-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル 49.9 mmol および m-フルオロアニリン 59.9 mmol から作製した。中間体の一部分を表題化合物の合成のために用いたに過ぎないので、表題化合物の得られた量および収率は記載しない。LC-MS（方法 C）：RT：0.70 分（シス）；純度（UV₂₅₄）：95%。ESI-MS m/z：263 (M+H)⁺. これをさらに精製せずに用いた。

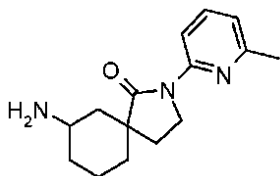
40

【0191】

中間体 7：7-アミノ-2-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン

【0192】

【化 4 4】



【0193】

中間体 1 に記載した同じ実験手順を用いて、中間体 7 を、7-（2-オキソエチル）-1,4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン-7-カルボン酸エチルエステル 3.55 mmol および 2-アミノ-6-メチルピリジン 3.91 mmol から作製した。LC-MS（方法 D）：RT：0.84 分（1つのピークにおけるシスおよびトランス）。ESI-MS m/z: 260 (M+H)⁺.これをさらに精製せずに用いた。

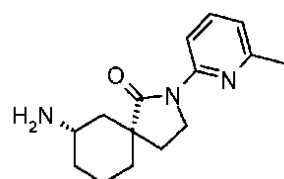
10

【0194】

中間体 8：シス-7-アミノ-2-（6-メチルピリジン-2-イル）-2-アザースピロ〔4.5〕デカン-1-オン

【0195】

【化 4 5】



20

【0196】

中間体 2 に記載した同じ実験手順を用いて、中間体 8 を、トランス-1-（2-オキソエチル）シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル 3.55 mmol および 2-アミノ-6-メチルピリジン 3.91 mmol から作製した。LC-MS（方法 D）：RT：0.66 分；ESI-MS m/z: 260 (M+H)⁺.これをさらに精製せずに用いた。

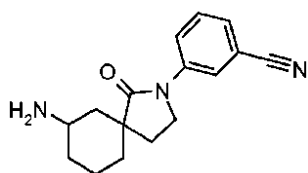
【0197】

中間体 9：シス-7-アミノ-2-（3-シアノフェニル）-2-アザースピロ〔4.5〕デカン-1-オン

30

【0198】

【化 4 6】



【0199】

中間体 1 に記載した同じ実験手順を用いて、中間体 9 を 7-（2-オキソエチル）-1,4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン-7-カルボン酸エチルエステル 1.66 mmol および 3-アミノベンズニトリル 1.99 mmol から作製した。LC-MS（方法 A）：2つのピークを、それぞれ 0.40 分（シス）および 0.44 分（トランス）の RT で観察した。ESI-MS m/z: 270 (M+H)⁺.これをさらに精製せずに用いた。

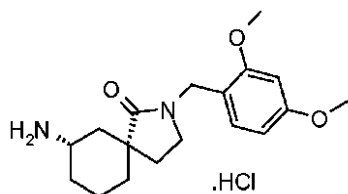
40

【0200】

中間体 10：シス-7-アミノ-2-（2,4-ジメトキシベンジル）-2-アザースピロ〔4.5〕デカン-1-オン塩酸塩

【0201】

【化 4 7】



【0 2 0 2】

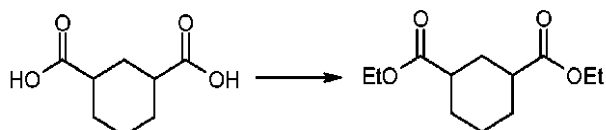
中間体 10 を、前述のスキーム 4 の方法によって、以下の通り作製した。

ステップ 1：シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル

10

【0 2 0 3】

【化 4 8】



【0 2 0 4】

1, 3-シクロヘキサンカルボン酸 (340 g、2.0 モル、シス／トランス異性体の混合物) のエタノール (3.5 L) 溶液に、硫酸 (濃度、53 mL) を室温で滴下添加し、混合物を 6.5 時間還流した。冷却してから、溶媒を除去し、残留物を、酢酸エチル (1 L) で希釈し、pH 9 まで冷 NaOH 水溶液で処理した。有機層を、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し減圧下で濃縮して、表題生成物 (466 g、定量的) を無色のオイルとして得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。

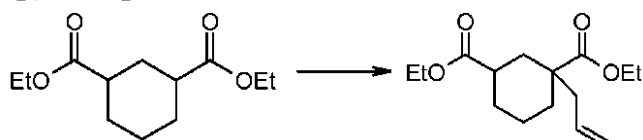
20

【0 2 0 5】

ステップ 2：1-アリル-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル

【0 2 0 6】

【化 4 9】



30

【0 2 0 7】

冷却した、N, N-ジイソプロピルアミン (272 mL、1.94 モル) の無水 THF (1.4 L) 溶液 (-78 °C) に、1 時間および 20 分の期間にわたって n-BuLi (ヘキサン中の 1.6 M、1.21 L、1.94 モル) を加えた。混合物を、0 °C で 1 時間攪拌し、再び -78 °C まで冷却した。DMPU (834 mL、6.92 モル) を滴下添加し、それに続いて、ステップ 1 から得られたシクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル (316 g、1.38 モル) の THF (400 mL) 溶液を加えた。混合物を -78 °C で 2.5 時間攪拌し、次いで、臭化アリル (132 mL、1.52 モル) を加えた。混合物を、ゆっくりと r t まで加温し、終夜 r t で攪拌した。混合物を、氷冷 HCl 水溶液 (1 N、1 L) で急冷し、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、抽出した。有機層を、水 (4 × 1.5 L)、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し減圧下で濃縮して、表題化合物 371 g を濃厚なオイルとして得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。

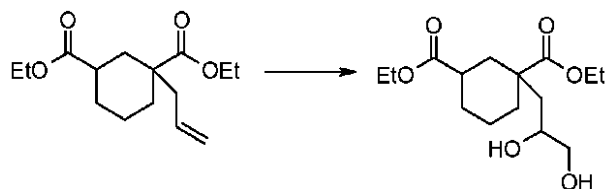
40

【0 2 0 8】

ステップ 3：1-(2, 3-ジヒドロキシープロピル)-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル

【0 2 0 9】

【化 5 0】



【0 2 1 0】

ステップ2から得られた1-アリル-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル (250 g、0.93モル) のt-ブタノール (2.3 L) および水 (2.3 L) 溶液に、カリウムフェリシアナド (920 g、2.79モル)、炭酸カリウム (386 g、2.79モル)、オスミウム酸カリウム二水和物 (4.75 g、13 mmol) およびキヌクリジン (0.073 g、7.0 mmol) を加えた。得られた暗色の溶液を、終夜 r t で攪拌し、次いで、亜硫酸ナトリウム (1.05 kg、8.37モル) を少量ずつ加えて急冷する。酢酸エチルで希釈後、これを抽出し、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物 (224 g) を、遅延させずかつさらに精製せずに次のステップに用いた。

10

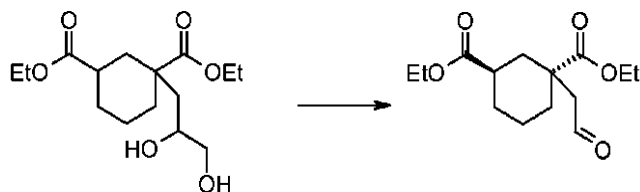
【0 2 1 1】

ステップ4：トランス-1-(2-オキシ-エチル)-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル

20

【0 2 1 2】

【化 5 1】



【0 2 1 3】

ステップ3から得られた1-(2, 3-ジヒドロキシープロピル)-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル (224 g、0.74モル) のTHF (0.74 L)、t-ブタノール (1.48 L) および水 (1.48 L) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (560 g、6.66モル) を加え、それに続いて、過ヨウ素酸ナトリウム (475 g、2.22モル) を少量ずつ加えた。得られた白色スラリを r t で2時間攪拌した。白色固形物を、ろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液の有機層を、亜硫酸ナトリウムの飽和水溶液、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の20%酢酸エチル) によって精製して、表題化合物 87 g (35%、ステップ1および2の合わせた収率) を濃厚なオイルとして得た。

30

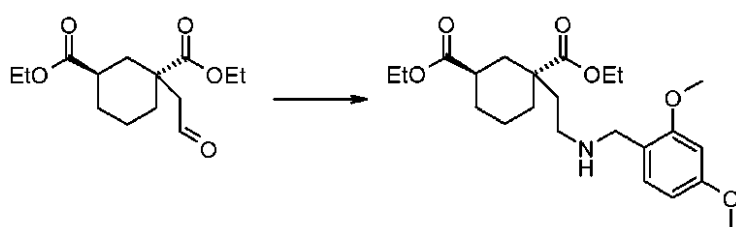
【0 2 1 4】

ステップ5：トランス-1-[2-(3, 5-ジメトキシベンジルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル

40

【0 2 1 5】

【化 5 2】



【0 2 1 6】

50

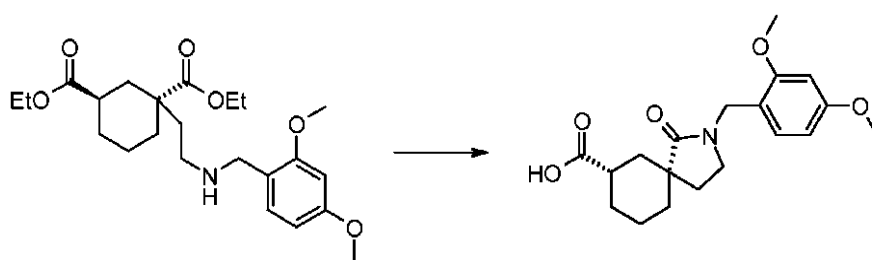
ステップ4から得られたトランス-1-(2-オキソ-エチル)-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル (89.0 g、329 mmol) および 2, 4-ジメトキシベンジルアミン (59.4 mL、395 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (659 mL) 溶液に、酢酸 (3.80 mL、65.9 mmol) を加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (102.8 g、461 mmol) を少量ずつ加え、再び rt で 2.5 時間攪拌した。混合物を、碎氷で急冷し、ジクロロメタンで希釈し、抽出した。有機層を、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒：酢酸エチル中の 10% メタノール) によって精製して、表題化合物、1-[2-(3, 5-ジメトキシベンジルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル 58.2 g (42%) を、黄色のゴムとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.07 - 7.21 (m, 1 H), 6.34 - 6.60 (m, 3 H), 4.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 4 H), 3.68 - 3.91 (m, 8 H), 2.50 - 2.79 (m, 2 H), 2.27 - 2.50 (m, 2 H), 2.15 (d, $J = 12.9$ Hz, 1 H), 1.97 (s, 2 H), 1.55 - 1.95 (m, 4 H), 1.00-1.45 (m, 8 H).

【0217】

ステップ6：シス-2-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸

【0218】

【化53】



【0219】

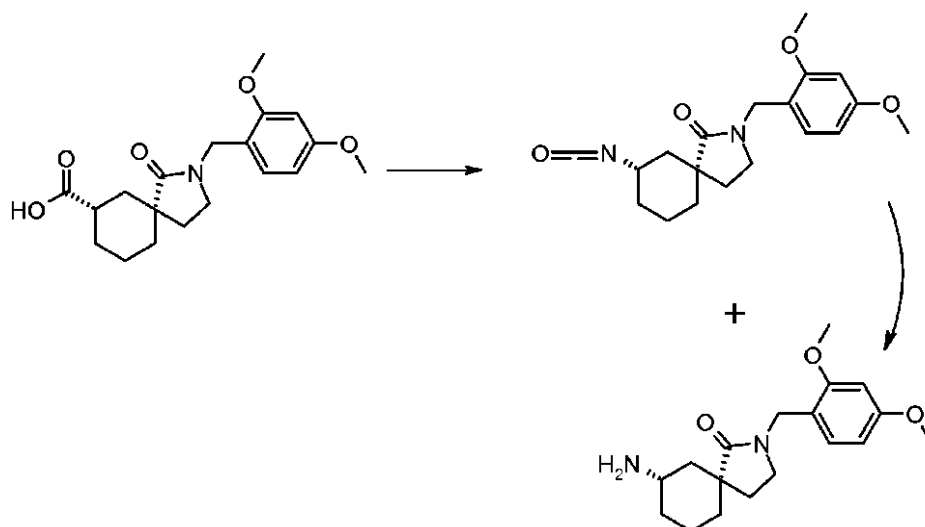
冷却した (0°C) エタノール (0.7 L) に、水素化ナトリウム (鉱油中 60%、16.2 g、406 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を rt で 30 分間攪拌して、透明な溶液を得た。次いで、ステップ5から得られた 1-[2-(3, 5-ジメトキシベンジルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル (57.0 g、135 mmol) のエタノール (0.7 L) 溶液を、ゆっくりと加え、混合物を 16 時間還流した。得られた混合物を rt で減圧下で濃縮し、次いで、酢酸エチルで希釈し、1 N HCl 溶液で洗浄した。有機層を水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒：ジクロロメタン中の 10% メタノール) によって精製して、表題化合物、シス-2-(2, 4-ジメトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸 20.0 g (43%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.98 - 7.13 (m, 1 H), 6.29 - 6.56 (m, 2 H), 4.21 - 4.56 (m, 2 H), 3.79 (d, $J = 5.1$ Hz, 6 H), 2.82 - 3.33 (m, 2 H), 1.28 - 2.51 (m, 11 H).

【0220】

ステップ7：シス-7-アミノ-2-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン

【0221】

【化 5 4】



10

【0222】

ステップ6から得られたシス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸(20.0g、57.6mmol)のトルエン(290mL)溶液にトリエチルアミン(9.63mL、69.1mmol)を加え、それに続いて、ジフェニルリン酸アジド(13.7mL、63.3mL)を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで、90℃で3時間加熱した。反応混合物を、0℃まで冷却し、HCl(6N、50mL)をゆっくりと加えて処理し、rtで1時間攪拌した。得られた混合物を水で希釈し、2つの層を分離した。水層を0℃まで冷却し、40%KOH水溶液でpH~7まで中和し、次いで、飽和NaHCO₃で塩基性にし(basicified)、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、粗シス-7-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン4.3gを得た。有機層を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し濃縮した。得られた残留物(35g)のNMRによって、これが(DPPAで汚染された)シス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-イソシアナト-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オンであり、これを加水分解しなかったことが示された。¹H

20

30

NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.02 - 1.97 (m, 10H), 2.65 - 3.14 (m, 3H), 3.68 - 3.82 (m, 6H), 4.20 (d, 1H), 4.39 - 4.52 (m, 1H), 6.17 - 6.54 (m, 2H), 6.83 - 7.09 (m, 1H).

【0223】

シス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7-イソシアナト-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン(34.8g、DPPAで汚染された)のTHF(313mL)溶液に、HCl溶液(6N、103mL)を加え、rtで14時間攪拌した。0℃まで冷却してから、これをKOH(40%、pH~9まで)で塩基性にし、EtOAcで抽出し、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。水層から前もって得られた残留物と合わせ、これを、ジクロロメタン中の10%メタノールを用いたクロマトグラ

40

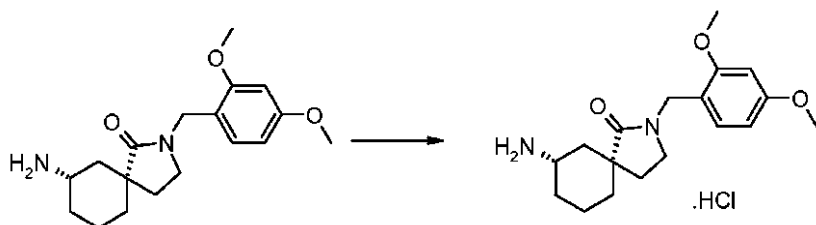
フィーによって精製し、表題化合物11.2g(61%)を、白色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.94 - 2.10 (m, 10H), 2.67 (t, J=11.33Hz, 1H), 2.94 - 3.25 (m, 2H), 3.71 - 3.84 (m, 6H), 4.42 (s, 2H), 6.26 - 6.59 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.21Hz, 1H)

【0224】

ステップ8: シス-7-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩

【0225】

【化 5 5】



【0 2 2 6】

0℃でステップ8から得られた遊離塩基シス-7-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン(11.16g、35.04mmol)のジクロロメタン(100mL)溶液に、HCl溶液(ジオキサン中で4M、25mL)を加え、0℃で30分間攪拌した。得られた白色スラリを〜25〜30℃で減圧下で濃縮した。白色固形物を減圧下で18時間室温で乾燥して、表題化合物、シス-7-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩12.73g(定量的収率)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 - 2.21 (m, 10 H), 2.83 - 3.33 (m, 3 H), 3.75 (d, J=5.46 Hz, 6 H), 4.27 (s, 2 H), 6.48 (dd, J=8.39, 2.15 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.20 Hz, 1 H). MS: m/z 319.13 (M+H)⁺. 元素分析: C₁₈H₂₆N₂O₃の計算値.HCl.0.5H₂O C, 59.41; H, 7.76; N, 7.70. 実測値: C, 59.41; H, 7.84; N, 17.81.

【0 2 2 7】

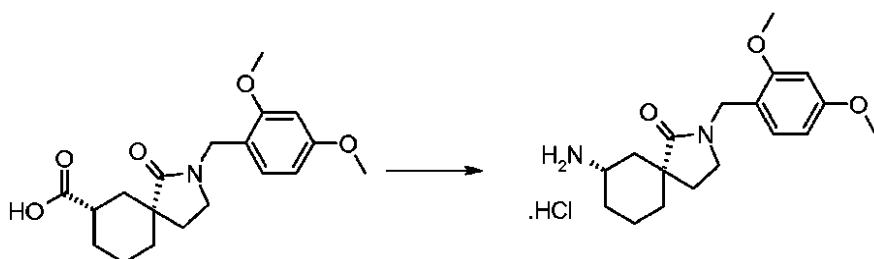
ステップ7b: シス-7-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩

【0 2 2 8】

あるいはステップ7は次に記載される通り行うことができ、ステップ8を省く。

【0 2 2 9】

【化 5 6】



【0 2 3 0】

ステップ6から得られたシス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸(20.0g、57.6mmol)のトルエン(300mL)溶液に、トリエチルアミン(9.63mL、69.1mmol)を加え、それに続いて、ジフェニルリン酸アジド(12.4mL、57.6mmol)を加えた。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、90℃で3.5時間加熱した。反応混合物をrtまで冷却し、氷冷6N HCl水溶液(120mL)中に注いだ。混合物を終夜rtで攪拌した。形成された固形物をろ過し、トルエン(50mL×2)で洗浄し、乾燥器で乾燥して、表題化合物シス-7-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩16.6g(81%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.97 (d, J = 8.20 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 2.34 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 8.39, 2.15 Hz, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 3.75 (d, J = 5.46 Hz, 6 H), 2.83 - 3.33 (m, 3 H), 1.09 - 2.21 (m, 10 H). ESI-MS m/z: 319.13 (M+H)⁺. 元素分析: C₁₈H₂₆N₂O₃の計算値.HCl.0.5H₂O C, 59.41; H, 7.76; N, 7.70. 実測値: C, 59.41; H, 7.84; N, 17.81.

【0231】

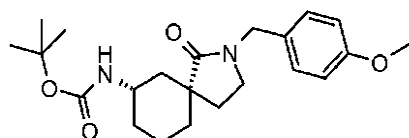
ろ液の水層を、0℃まで冷却し、固体の K_2CO_3 でpH7まで中和し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し減圧下で濃縮して、遊離塩基シス-7-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン1.4gを得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.26 - 6.59 (m, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 3.71 - 3.84 (m, 6 H), 2.94 - 3.25 (m, 2 H), 2.67 (t, J = 11.3 Hz, 1 H), 0.94 - 2.10 (m, 10 H). ESI-MS m/z : 319.13 ($M+H$) $^+$.

【0232】

中間体11：[シス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-イル]-カルバミン酸ト-ブチルエステル 10

【0233】

【化57】

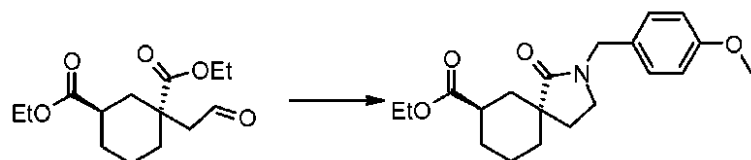


【0234】

ステップ1：トランス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル 20

【0235】

【化58】



【0236】

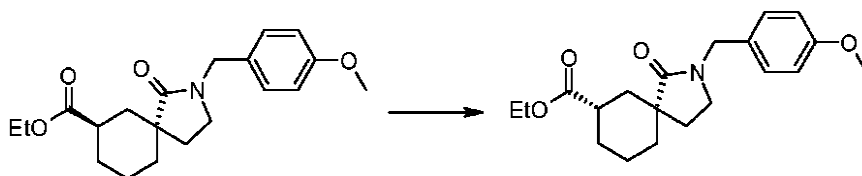
中間体10のためにステップ4から得られたトランス-1-(2-オキソエチル)-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル(4.36g、16.1mmol)および4-メトキシベンジルアミン(2.32g、16.9mmol)のTHF(100mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(5.13g、24.2mmol)を加えた。混合物を、終夜rtで攪拌し、次いで、冷飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で急冷した。水層を、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、DCMに溶解し、1N HCl(2×50mL)、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液および食塩水で順次洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物、トランス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル5.10g(91.6%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.24 (tt, J = 3.9, 10.9 Hz, 1H), 3.07-3.15 (m, 2H), 1.31-2.08 (m, 10H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H). ESI-MS m/z : 346 ($M+H$) $^+$.これをさらに精製せずに次のステップに用いた。

【0237】

ステップ2：シス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル

【0238】

【化 5 9】



【0 2 3 9】

0℃でステップ2から得られたトランス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル(5.10g、14.74mmol)の無水エタノール(80mL)溶液にNaH(鉱油中の60%; 0.968g)を少量ずつ加えた。反応混合物を65℃で終夜攪拌し、次いで、rtまで冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を、水(20mL)に溶解し、水層をDCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃水溶液および食塩水で洗浄し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲル(ヘキサン中の0から50%酢酸エチル)のクロマトグラフィーを行って、表題化合物、シス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル2.56g(46%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.14(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85(d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.39(s, 2H), 4.12(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.07-3.20(m, 2H), 2.32(tt, J = 3.4, 12.6 Hz, 1H), 1.62-2.01(m, 7H), 1.29-1.52(m, 3H), 1.24(t, J = 7.1 Hz, 2H). ESI-MS m/z: 346 (M+H)⁺.

【0 2 4 0】

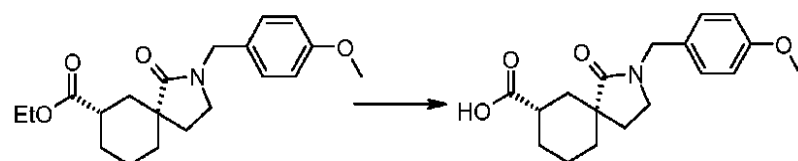
水層を、1N HClで〜pH2まで酸性にし、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸0.79g(15%)を、2つのジアステレオマーの混合物として得た。

【0 2 4 1】

ステップ3: シス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸

【0 2 4 2】

【化 6 0】



【0 2 4 3】

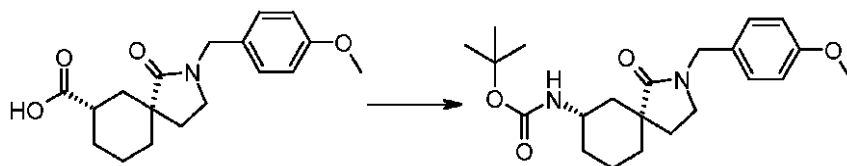
ステップ2から得られたシス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル(1.76g、5.10mmol)のTHF(45mL)溶液に、水(15mL)中のLiOH1.0Mをrtで加えた。反応混合物を終夜rtで攪拌し、THFを減圧下で蒸発させた。残りの水層を、エチルエーテル(20mL)で洗浄し、1N HClでpH2まで酸性にした。得られた沈殿物を、ろ過し、水(3×)で洗浄し、減圧下で乾燥して、表題化合物、シス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸1.4g(87%)を、白色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.14(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85(d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.39(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.08-3.23(m, 2H), 2.36(tt, J = 3.4, 12.4 Hz, 1H), 1.63-2.06(m, 7H), 1.29-1.55(m, 3H). ESI-MS m/z: 318 (M+H)⁺.

【0 2 4 4】

ステップ4: [シス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0245】

【化61】



【0246】

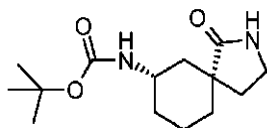
ステップ3から得られたシス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボキシリックス酸(0.510g、1.61mmol)を、トルエン(20.0mL)に溶解した。トリチルアミン(0.246mL、1.77mmol)を加え、それに続いて、ジフェニルホスホン酸アジド(0.381mL、1.77mmol)を加えた。反応混合物を、rtで1時間攪拌し、次いで、90℃で2時間加熱した。混合物をrtまで冷却し、tert-ブチルアルコール(6.15mL、64.3mmol)を加え、次いで、混合物を、90℃で24時間加熱した。反応混合物を、rtまで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル：30/70)によって精製して、表題化合物、シス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル0.50g(80%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.13(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85(d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.71(bs, 1H), 4.38(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.55(bs, 1H), 3.07-3.18(m, 2H), 1.35-1.98(m, 18H), 1.13-1.22(m, 1H). ESI-MS m/z: 389 (M+H)⁺.

【0247】

中間体12：(シス-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0248】

【化62】



【0249】

丸底フラスコに、[シス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(中間体11)(0.500g、1.29mmol)およびアセトニトリル(25mL)を加えた。水(10.0mL)中の硝酸セリウムアンモニウム(2.12g、3.86mmol)を加えた。粗混合物を、rtで1日攪拌し、次いで、CH₂Cl₂(100mL)で希釈した。有機層を、水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH：9/1)によって精製して、表題化合物、シス-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル0.252g(73%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 6.31(bs, 1H), 4.66(d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.48-3.60(bs, 1H), 3.27-3.38(m, 2H), 1.92-2.16(m, 3H), 1.74-1.84(m, 2H), 1.43-1.60(m, 12H), 1.08-1.30(m, 12H). ESI-MS m/z: 269 (M+H)⁺.

【0250】

中間体12を、やはり以下の通り作製した。

【0251】

10

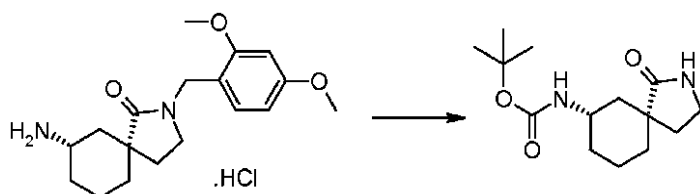
20

30

40

50

【化 6 3】



【0 2 5 2】

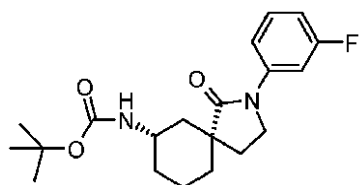
丸底フラスコに、中間体 10 (3.00 g、8.46 mmol、中間体 10) のためのステップ 8 から得られたシス-7-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン HCl 塩およびトリフルオロ酢酸 (10.0 mL) を加えた。混合物を、1.5 時間還流し、次いで、rt まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、減圧下で濃縮した。この手順を 2 回繰り返して過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。得られた残留物を、THF (20.0 mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (2.03 g、9.30 mmol) およびトリエチルアミン (3.53 mL、25.4 mmol) を加えた。終夜 rt で攪拌してから、反応混合物を Celite (登録商標) でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して表題化合物を得た。LC-MS (方法 C) : RT : 0.94 分。ESI-MS m/z : 269 (M+H)⁺. これをさらに精製せずに用いた。

【0 2 5 3】

中間体 13 : シス-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0 2 5 4】

【化 6 4】



【0 2 5 5】

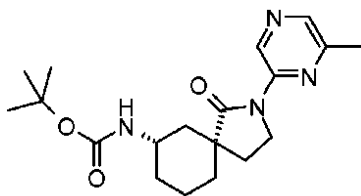
1,4-ジオキサン (2.0 mL、26 mmol) 中の (シス-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.036 g、0.13 mmol、中間体 12)、3-フルオロヨードベンゼン (0.030 g、0.13 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.013 g、0.067 mmol)、炭酸カリウム (0.037 g、0.27 mmol) および N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (0.012 g、0.13 mmol) の混合物を、マイクロ波 (Biotage) によって 160 °C で 2 時間加熱した。混合物を、rt まで冷却し、Celite (登録商標) の層に通した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を、分取 TLC (ヘキサン/酢酸エチル : 1/1) で精製して表題化合物、シス-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル 0.030 g (62%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.57 (dt, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 4.60 (bs, 1H), 3.71-3.82 (m, 2H), 3.58 (bs, 1H), 1.95-2.22 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.47-1.57 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.12-1.23 (m, 1H). ESI-MS m/z : 363 (M+H)⁺.

【0 2 5 6】

中間体 14 : シス-[2-(6-メチルピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0 2 5 7】

【化 6 5】



【0 2 5 8】

中間体 1 3 について記載の同じ実験手順を用いて、中間体 1 4 を、0.28 mmol 反応スケールで中間体 1 2 および 2-クロロ-6-メチルピラジンから作製し、表題化合物 0.040 g (40%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.90-4.05 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.96-2.22 (m, 3H), 1.81-1.93 (m, 2H), 1.47-1.69 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.17 (qd, J = 12.4, 4.1 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 361 (M+H)⁺.

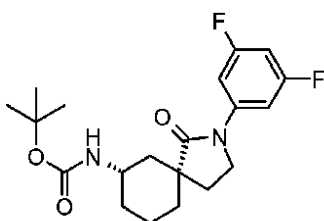
10

【0 2 5 9】

中間体 1 5: シス-[2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0 2 6 0】

【化 6 6】



20

【0 2 6 1】

中間体 1 3 について記載の同じ実験手順を用いて、中間体 1 5 を、0.47 mmol 反応スケールで中間体 1 2 および 1-ブロモ-3, 5-ジフルオロベンゼンから作製し、生成物 0.030 g (17%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 2H), 6.59 (tt, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.68-3.79 (m, 2H), 3.58 (bs, 1H), 1.96-2.24 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.40-1.68 (m, 13H), 1.17 (qd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 381 (M+H)⁺.

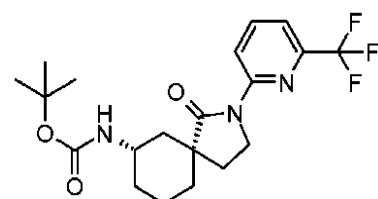
30

【0 2 6 2】

中間体 1 6: シス-[1-オキソ-2-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

【0 2 6 3】

【化 6 7】



40

【0 2 6 4】

中間体 1 3 について記載の同じ実験手順を用いて、中間体 1 6 を 0.34 mmol 反応スケールで、中間体 1 2 および 2-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリジンから作製した。LC-MS (方法 C): RT: 1.66 分; ESI-MS m/z: 414 (M+H)⁺。これをさらに精製せずに用いた。

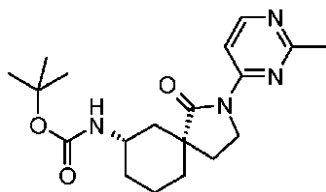
50

【0265】

中間体17：シス-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0266】

【化68】



10

【0267】

中間体17を、前述のスキーム2の方法によって、以下の通り調製した。

トルエン(5.0mL)中の4-クロロ-2-メチルピリジン(0.192g、1.49mmol)、(シス-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.40g、1.49mmol、中間体12)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルムアダクト(0.154g、0.149mmol)、炭酸ジセシウム(0.680g、2.09mmol)およびラセミBINAP(0.278g、0.447mmol)の混合物を、80℃で4時間加熱した。反応混合物をrtまで冷却した。触媒をろ過し、ろ液を圧力を減少させて濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の0~30%酢酸エチル)によって精製して、表題化合物、シス-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル0.318g(59%)を、白色固形物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.49(d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.17(d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.52(bs, 1H), 3.92-4.13(m, 2H), 3.58(bs, 1H), 2.64(s, 3H), 1.97-2.17(m, 3H), 1.80-1.92(m, 2H), 1.47-1.63(m, 4H), 1.44(s, 9H), 1.11-1.22(m, 1H). ESI-MS m/z: 361 (M+H)⁺.

20

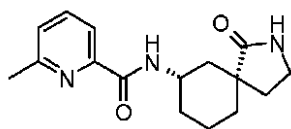
【0268】

中間体18：シス-6-メチルピリジン-2-カルボン酸(1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル)-アミド

30

【0269】

【化69】

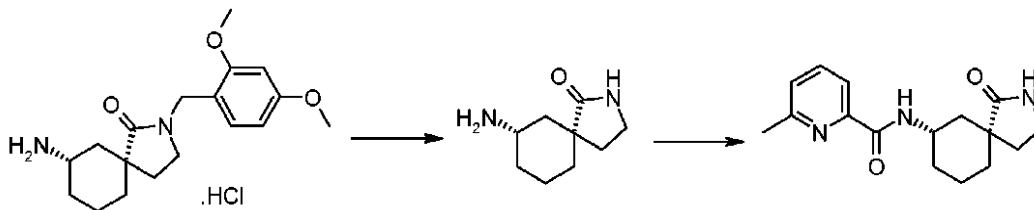


【0270】

経路1：中間体18を前述のスキーム10の方法によって、以下の通り調製した。

【0271】

【化70】



40

【0272】

丸底フラスコに中間体10のためのステップ8から得られたシス-7-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-アザスピロ[4.5]デカ-1-オンHCl塩(2.00g、5.64mmol、中間体10)およびトリフルオロ酢酸(8.0mL

50

を加えた。混合物を、1.5時間還流し、次いで、rtまで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、 CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、減圧下で濃縮した。この手順を2回繰り返して過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。得られた残留物を、 CH_2Cl_2 (40.0 mL)、6-メチルピコリン酸 (0.773 g、5.64 mmol)、および BOP (2.49 g、5.64 mmol) に溶解し、 CH_2Cl_2 (5.0 mL) 中のトリエチルアミン (3.93 mL、28.2 mmol) を加えた。反応混合物を、rt で4時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 80/20) によって精製して、表題化合物、シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5] デカ-7-イル)-アミド 1.23 g (76%) を、白色固形物として得た。ESI-MS m/z : 288 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

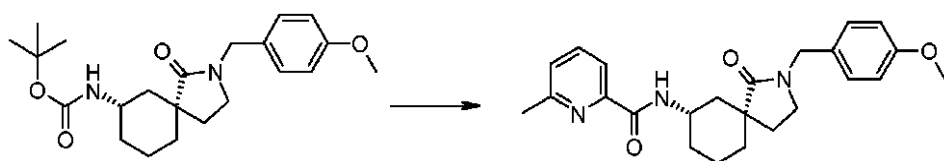
【0273】

経路2: 中間体18をやはり前述のスキーム11の方法によって、以下の通り作製した。

ステップ1: シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5] デカ-7-イル]-アミド

【0274】

【化71】



20

【0275】

[シス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5] デカ-7-イル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル (0.50 g、1.29 mmol、中間体11) を、 CH_2Cl_2 (10.0 mL) に溶解し、4M HCl /ジオキサン (3.2 mL) を加えた。混合物を rt で2時間攪拌し、濃縮した。残留物を、 CH_2Cl_2 (20.0 mL)、6-メチルピコリン酸 (0.176 g、1.29 mmol)、および BOP (0.569 g、1.29 mmol) に溶解し、 CH_2Cl_2 (5.0 mL) 中のトリエチルアミン (0.538 mL、3.86 mmol) を加えた。反応混合物を、rt で4時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル: 3/7) によって精製して、表題化合物、シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5] デカ-7-イル]-アミド 0.48 g (91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 6.80-6.84 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.91-2.09 (m, 3H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.29-1.58 (m, 3H). ESI-MS m/z : 408 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

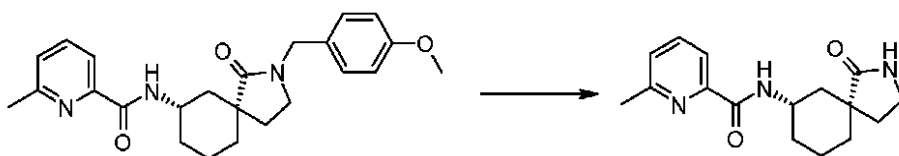
30

【0276】

ステップ2: シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5] デカ-7-イル)-アミド

【0277】

【化72】



【0278】

50

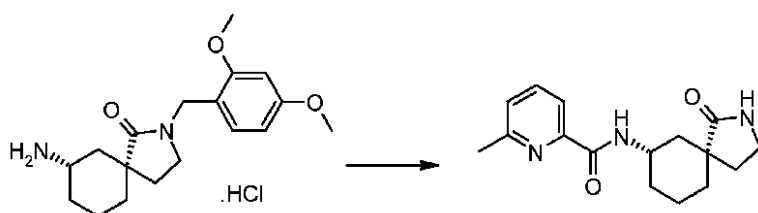
丸底フラスコに、水（7.2 mL）中でステップ1から得られたシス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸〔2-（4-メトキシベンジル）-1-オキソ-2-アザ-スピロ〔4.5〕デカ-7-イル〕-アミド（0.480 g、1.18 mmol）、アセトニトリル（18.3 mL）、および硝酸セリウムアンモニウム（1.94 g、3.53 mmol）を加えた。反応混合物を、rtで1日攪拌し、次いで、CH₂Cl₂（100 mL）で希釈した。有機層を水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH：4/1）によって精製して、表題化合物、シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸（1-オキソ-2-アザ-スピロ〔4.5〕デカ-7-イル）-アミド 0.210 g（61%）を、白色固形物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.30-3.39 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 2H), 1.70 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.48-1.64 (m, 3H), 1.30-1.38 (m, 1H). ESI-MS m/z: 288 (M+H)⁺.

【0279】

経路3：中間体18をやはりシス-7-アミノ-2-（2, 4-ジメチオキシベンジル）-2-アザ-スピロ〔4.5〕デカン-1-オン（中間体10）から作製した。

【0280】

【化73】



【0281】

中間体10（0.20 g、0.63 mmol）のためにステップ8から得られた7-アミノ-2-（2, 4-ジメチオキシベンジル）-2-アザ-スピロ〔4.5〕デカン-1-オンHCl塩のCH₂Cl₂（9.37 mL）溶液に、6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸（0.095 g、0.691 mmol）およびPyBOP（0.360 g、0.691 mmol）を加え、それに続いて、トリエチルアミン（0.306 mL、2.20 mmol）を加えた。反応混合物を、終夜rtで攪拌し、次いで、CH₂Cl₂（30 mL）と共に125-mL分液漏斗に移した。有機層を、飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン中の0から50%酢酸エチル）によって精製して、シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸〔2-2, 4-ジメトキシベンジル）-1-オキソ-2-アザ-スピロ〔4.5〕デカ-7-イル〕-アミドを得、次いで、これを、TFA（0.537 mL）中で加熱して1時間還流した。反応混合物を、rtまで冷却し濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂に溶解し、飽和NaHCO₃および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物、シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸（1-オキソ-2-アザ-スピロ〔4.5〕デカ-7-イル）-アミド 0.15 g（83%）を得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。ESI-MS m/z: 288 (M+H)⁺.

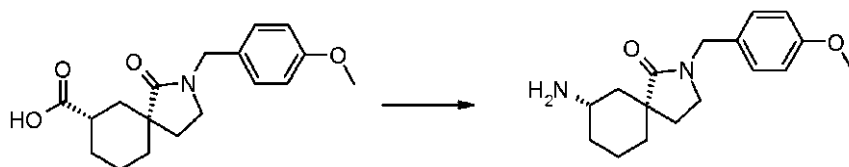
【0282】

経路4：中間体18をやはり前述のスキーム11の方法によって、以下の通り作製した。

ステップ1：シス-7-アミノ-2-（4-メトキシベンジル）-2-アザ-スピロ〔4.5〕デカン-1-オン

【0283】

【化 7 4】



【0 2 8 4】

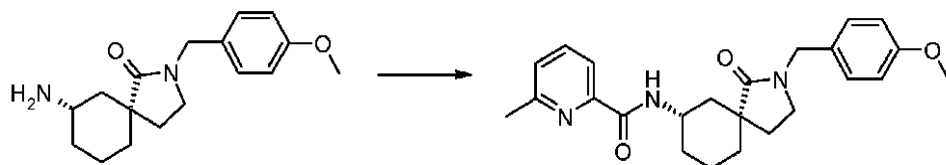
中間体 11 のためにステップ 3 から得られたシス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸(1.52 g、4.79 mmol)を、トルエン(22.0 mL)に溶解した。トリエチルアミン(0.801 mL、5.75 mmol)を加え、それに続いて、ジフェニルホスホン酸アジド(1.14 mL、5.27 mmol)を加えた。反応混合物を、rt で 1 時間攪拌し、次いで、90℃で 2 時間加熱した。混合物を rt まで冷却し、水(8.0 mL)中の氷冷した HCl 6.0 M にゆっくりと加えた。得られた 2 相性の混合物を rt で 1 時間強く攪拌した。水層を、分離し、水(50 mL)で希釈し、固体の Na₂CO₃ で pH 10 まで塩基性にした。混合物を CH₂Cl₂ (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物、シス-7-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン 1.38 g を得、これをさらに精製せずに次のステップのために用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.1 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.00-3.14 (m, 2H), 2.83-2.98 (br, 1H), 1.25-1.94 (m, 10 H). ESI-MS m/z: 289 (M+H)⁺.

【0 2 8 5】

ステップ 2: シス-6-メチルピリジン-2-カルボン酸[2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル]-アミド

【0 2 8 6】

【化 7 5】



【0 2 8 7】

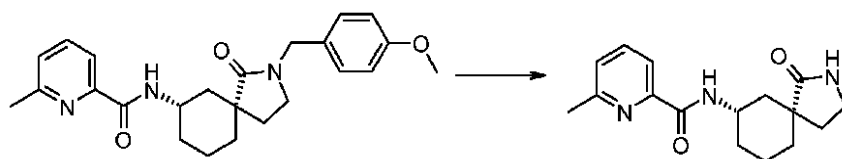
ステップ 1 から得られたシス-7-アミノ-2-(2,4-ジメチオキシベンジル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン(675 mg、2.34 mmol)の CH₂Cl₂ (34.9 mL) 溶液に、6-メチルピリジン-2-カルボン酸(353 mg、2.57 mmol)および PyBOP (1.34 g、2.57 mmol)を加え、それに続いて、トリエチルアミン(1.14 mL、8.19 mmol)を加えた。反応混合物を、終夜 rt で攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (30 mL) と共に 125-mL 分液漏斗に移した。有機層を、飽和 NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、Combiflash (登録商標)系(12 g シリカゲルカートリッジ; 勾配: ヘキサン中の 0 から 50% 酢酸エチルで 10 分にわたって、次いで、ヘキサン中の 50% 酢酸エチルで 20 分間)によって精製して、表題化合物、シス-6-メチルピリジン-2-カルボン酸[2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル]-アミド 0.62 g (65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.99-4.11 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.64-2.14 (m, 7H), 1.30-1.56 (m, 3H). ESI-MS m/z: 408 (M+H)⁺.

【0288】

ステップ3：シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸（（5S, 7S）-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル）-アミド

【0289】

【化76】



10

【0290】

経路2（ステップ2）における中間体18の合成に記載した同じ実験手順を用いて、中間体18をやはり、1.52 mmol 反応スケールで、経路4（ステップ2）から得られたシス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミドから作製し、表題化合物0.37 g (55%)を、CombiFlash（登録商標）系（4 g シリカゲルカートリッジ；勾配：DCM中の2N NH₃を含む0から10% MeOHで8分にわたって、次いで、DCM中の2N NH₃を含む10% MeOHで8分間）によって得られた。ESI-MS m/z: 288 (M+H)⁺.

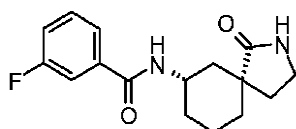
【0291】

20

中間体19：シス-3-フルオロ-N-（（5S, 7S）-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル）-ベンズアミド

【0292】

【化77】



【0293】

中間体18のための経路1に記載した同じ実験手順を用いて、中間体19を、1.19 mmol 反応スケールで、中間体10および3-フルオロ安息香酸から作製し、シリカゲルクロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH: 10/1）によって精製して、表題化合物0.145 g (42%)を得た。LC-MS（方法C）：RT: 0.86分；ESI-MS m/z: 291 (M+H)⁺.

30

【0294】

中間体18のための経路2に記載した同じ実験手順を用いて、中間体19をやはり、[シス-2-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル0.643 mmolおよび3-フルオロ安息香酸0.643 mmolから作製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (bs, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 6.22 (bs, 1H), 4.29-4.38 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.39-1.93 (m, 8H). ESI-MS m/z: 291 (M+H)⁺.

40

【0295】

中間体18のための経路3に記載した同じ実験手順を用いて、中間体19をやはり、中間体10 2.82 mmolおよび3-フルオロ安息香酸2.82 mmolから作製した。LC-MS（方法C）：RT: 0.86分；ESI-MS m/z: 291 (M+H)⁺.これをさらに精製せずに用いた。

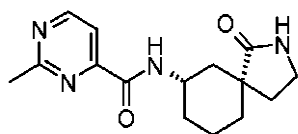
【0296】

中間体20：シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸（1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル）-アミド

50

【0297】

【化78】



【0298】

中間体18のための経路1に記載した同じ実験手順を用いて、中間体20を、2.82 mmol反応スケールで、中間体10および2-メチルピリミジン-4-カルボン酸から作製し、RP-HPLC精製系（勾配：水中のアセトニトリル、サイクル時間5分に対して3.5分で12～95%）によって精製した。アセトニトリルの18～42%の間の緩やかな勾配を、0.6～3.1分の間で用いて近接して溶出する（close-eluting）不純物を分離した。流速：100 mL/分。移動相添加物：酢酸アンモニウム39 mM。カラム：Inertsil（登録商標）C18、30×50 mm、5 μm粒径（ジーエルサイエンス株式会社、東京）により表題化合物0.330 g（41%）を得る。LC-MS（方法C）：RT：0.63分；ESI-MS m/z：289 (M+H)。

10

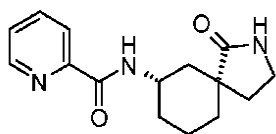
【0299】

中間体21：シス-ピリジン-2-カルボン酸（1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル）-アミド

【0300】

20

【化79】



【0301】

中間体18のための経路1に記載した同じ実験手順を用いて、中間体21を、2.82 mmol反応スケールで、中間体10およびピコリン酸から作製し、クロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH：4/1）によって精製して、表題化合物0.420 g（54%）を得た。LC-MS（方法C）：保持時間RT：0.72分；ESI-MS m/z：274 (M+H)⁺。

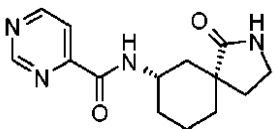
30

【0302】

中間体22：シス-ピリミジン-4-カルボン酸（1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル）-アミド

【0303】

【化80】



40

【0304】

中間体18のための経路1に記載した同じ実験手順を用いて、中間体22を、0.71 mmol反応スケールで、中間体10およびピリミジン-4-カルボン酸から作製し、クロマトグラフィー（CH₂Cl₂/MeOH：4/1）によって精製して、表題化合物0.045 g（23%）を得た。LC-MS（方法D）：RT：1.15分；ESI-MS m/z：275 (M+H)⁺。

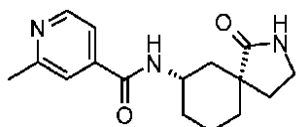
【0305】

中間体23：シス-2-メチル-N-（1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル）-イソニコチンアミド

50

【0306】

【化81】



【0307】

中間体18のための経路1に記載した同じ実験手順を用いて、中間体23を、2.82 mmol 反応スケールで、中間体10および2-メチルisonニコチン酸から作製し、RP-HPLC/MS精製系（勾配：水中のアセトニトリル、サイクル時間5分に対して3.0分で12～95％）で精製した。アセトニトリルの13～30％の間の緩やかな勾配を、0.5～2.0分の間で用いて、近接して溶出する不純物を分離した。流速：100 mL/分。移動相添加物：酢酸アンモニウム39 mM。カラム：Inertsil（登録商標）C18、30×50 mm、5 μm 粒径（ジーエルサイエンス株式会社）により表題化合物0.300 g（37％）を得る。LC-MS（方法C）：RT：0.66分；ESI-MS m/z：288 (M+H)⁺.

10

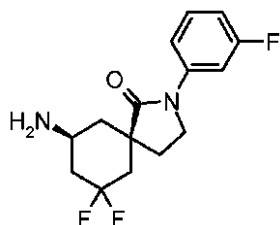
【0308】

中間体24：シス-9-アミノ-7,7-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【0309】

20

【化82】



【0310】

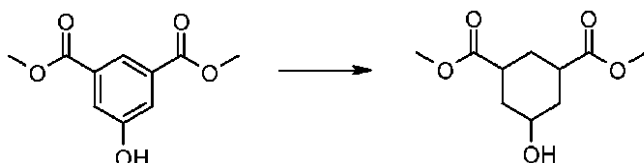
中間体24を、前述のスキーム6の方法によって、以下の通り調製した。

30

ステップ1：5-ヒドロキシシクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジメチルエステル

【0311】

【化83】



【0312】

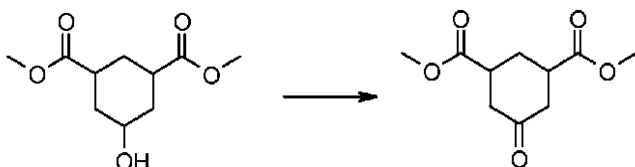
40

5-ヒドロキシisophthal酸ジメチル（3.50 g、16.6 mmol）のメタノール（60.0 mL）溶液に、アルミナ上で0℃で5％ロジウム（0.80 g）を加え、それに続いて、酢酸（0.60 mL、10.6 mmol）を加えた。反応混合物を、水素（55 psi）下で室温で終夜振とうし、次いで、Celite（登録商標）でろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、CombiFlash（登録商標）系（12 g シリカゲルカートリッジ；勾配：DCM中の0から50％酢酸エチルで30分にわたって）によって精製して、表題化合物、5-ヒドロキシシクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジメチルエステル3.00 g（83％）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 3.56-3.78 (m, 7H), 2.15-2.51 (m, 5H), 1.25-1.66 (m, 3H).

【0313】

50

ステップ2：5-オキソ-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル
 【0314】
 【化84】



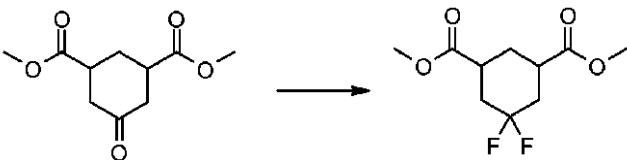
【0315】

ジメチルスルホキシド (6.00 mL、84.5 mmol) および DCM (0.60 mL、9.36 mmol) 中のステップ1から得られた5-ヒドロキシ-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (3.00 g、13.9 mmol) およびトリエチルアミン (5.80 mL、41.6 mmol) の混合物に、10℃で三酸化硫黄-ピリジン複合体 (5.08 g、31.9 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、水 (50 mL) で急冷した。水層を、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水 (2×40 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を、CombiFlash (登録商標) 系 (勾配: DCM中の0から50%酢酸エチルで30分にわたって) によって精製して、表題化合物、5-オキソ-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル 2.2 g (74%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.72 (s, 6H), 2.61-2.75 (m, 2H), 2.31-2.47 (m, 3H), 1.83 (ddt, J = 2.9, 13.5, 34.4 Hz, 2H), 1.53 (q, J = 13.2 Hz, 1H).

【0316】

ステップ3：5, 5-ジフルオロ-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル

【0317】
 【化85】



【0318】

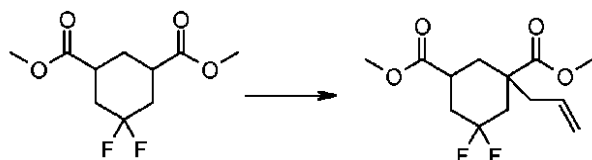
0℃でジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (3.45 mL、26.1 mmol) の DCM (30.0 mL) 溶液に、5-オキソ-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (2.80 g、13.1 mmol) の DCM (26.0 mL) 溶液を加え、それに続いて、エタノール (0.15 mL、2.61 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌し、次いで、冷飽和 NaHCO₃ 水溶液で注意深く急冷した。水層を、DCM (×3) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、CombiFlash (登録商標) 系 (12 g シリカゲルカートリッジ; 勾配: DCM中の0から30%酢酸エチルで19分にわたって、次いで、DCM中の30%酢酸エチルで5分間) によって精製して、表題化合物、5, 5-ジフルオロ-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル 2.5 g (81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (s, 6H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.44-2.55 (m, 3H), 1.92 (q, J = 13.5 Hz, 1H).

【0319】

ステップ4：1-アリル-5, 5-ジフルオロ-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル

【0320】

【化 8 6】



【0 3 2 1】

中間体 2 のためのステップ 2 に記載した同じ実験手順を用いて、5, 5-ジフルオロ-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (10.6 mmol) から開始して、表題化合物 2.5 g (86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.57-5.73 (m, 1H), 5.02-5.17 (m, 2H), 3.64-3.77 (m, 6H), 1.58-3.05 (m, 9H).

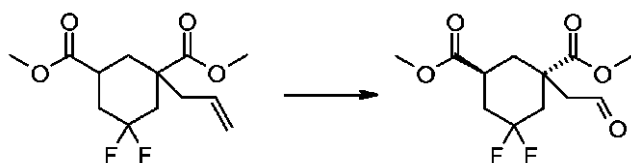
10

【0 3 2 2】

ステップ 5: トランス-5, 5-ジフルオロ-1-(2-オキソ-エチル)-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル

【0 3 2 3】

【化 8 7】



20

【0 3 2 4】

中間体 2 のためのステップ 3 に記載した同じ実験手順を用いて、1-アリル-5, 5-ジフルオロ-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (7.24 mmol) から開始して、表題化合物 1.3 g (65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (dd, J = 1.2, 2.1 Hz, 1H), 3.69-3.77 (m, 6H), 2.95-3.25 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 0.9, 16.9 Hz, 1H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 2.1, 16.9 Hz, 1H), 2.34-2.45 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 2H), 1.37 (t, J = 13 Hz, 1H).

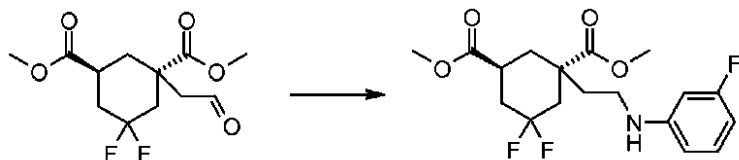
【0 3 2 5】

ステップ 6: トランス-5, 5-ジフルオロ-1-[2-(3-フルオロ-フェニルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル

30

【0 3 2 6】

【化 8 8】



【0 3 2 7】

中間体 2 のためのステップ 4 に記載した同じ実験手順を用いて、トランス-5, 5-ジフルオロ-1-(2-オキソ-エチル)-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (4.67 mmol) から開始して、表題化合物 1.32 g (75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.04-7.13 (m, 1H), 6.18-6.48 (m, 3H), 3.65-3.79 (m, 6H), 2.96-3.27 (m, 3H), 2.62-2.82 (m, 2H), 2.32-2.45 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.57-2.93 (m, 3H), 1.20-1.33 (m, 1H). ESI-MS m/z: 374 (M+H)⁺.

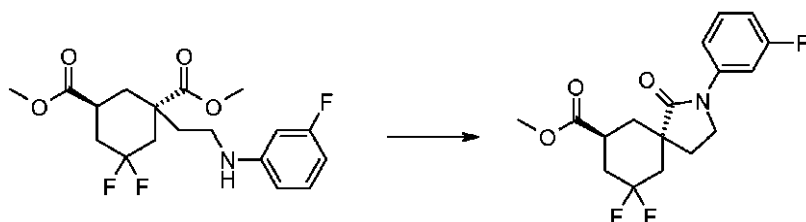
40

【0 3 2 8】

ステップ 7: トランス-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル

【0 3 2 9】

【化 8 9】



【0 3 3 0】

中間体 2 のステップ 4 に記載した同じ実験手順を用いて、トランス-5, 5-ジフルオロ-1-[2-(3-フルオロフェニルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (3. 51 mmol) から開始して、表題化合物 0. 55 g を得た。LC-MS (方法 A) : 保持時間 RT : 1. 29 分; ESI-MS m/z : 342 ($M+H$)⁺. これをさらに精製せずに用いた。

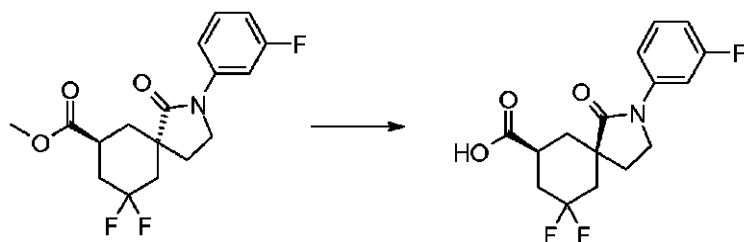
10

【0 3 3 1】

ステップ 8 : シス-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ [4. 5] デカン-7-カルボン酸

【0 3 3 2】

【化 9 0】



20

【0 3 3 3】

中間体 2 のためのステップ 5 に記載した同じ実験手順を用いて、5, 5-ジフルオロ-1-[2-(3-フルオロフェニルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (1. 02 mmol) から開始して、表題化合物 0. 27 g (80%) を得た。エピマー化中に、すべてのエステルを所望の酸に加水分解した。LC-MS (方法 A) : RT : 0. 70 分; 純度 (UV₂₅₄) : 91%; ESI-MS m/z : 328 ($M+H$)⁺. これをさらに精製せずに用いた。

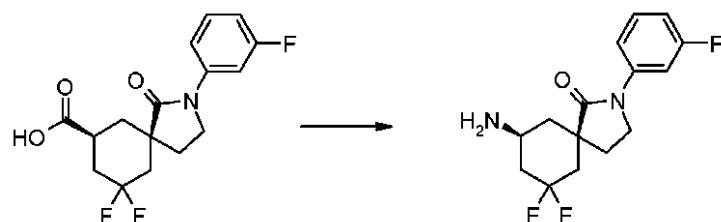
30

【0 3 3 4】

ステップ 9 : シス-9-アミノ-7, 7-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-2-アザスピロ [4. 5] デカン-1-オン

【0 3 3 5】

【化 9 1】



40

【0 3 3 6】

中間体 2 のためのステップ 7 に記載した同じ実験手順を用いて、5, 5-ジフルオロ-1-[2-(3-フルオロフェニルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (0. 37 mmol) から開始して、少量の粗表題化合物を得、得られた量を測定せずにおよびさらに精製せずに用いた。ESI-MS m/z : 299 ($M+H$)⁺.

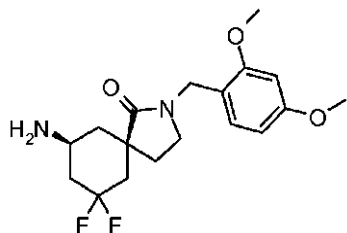
【0 3 3 7】

50

中間体 25：シス-9-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7,7-ジフルオロ-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン

【0338】

【化92】



10

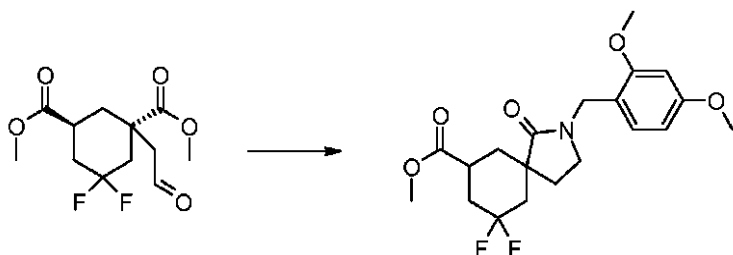
【0339】

中間体 25 を、前述のスキーム 6 の方法によって、以下通り作製した。

ステップ 1：トランス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル

【0340】

【化93】



20

【0341】

トランス-5, 5-ジフルオロ-1-(2-オキソエチル)-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (4.00 g、14.4 mmol) および 2,4-ジメトキシベンジルアミン (2.40 g、14.4 mmol) の THF (50.0 mL) 溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4.56 g、21.5 mmol) を少量ずつ加え、終夜 rt で攪拌した。混合物を、冷飽和 NaHCO₃ で急冷した。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaHCO₃ および食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶媒：ヘキサン中の 50% 酢酸エチル) によって精製して、表題化合物、トランス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル 1.8 g (32%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.12-7.07 (m, 1H), 6.47-6.40 (m, 2H), 4.52 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 7.5, 5.9 Hz, 2H), 2.41-1.67 (m, 8H). ESI-MS m/z: 398 (M+H)⁺.

30

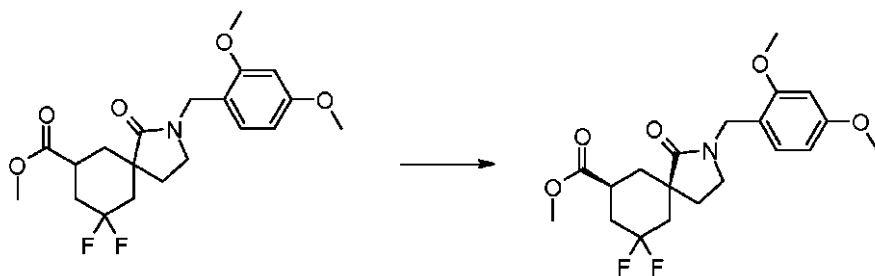
【0342】

ステップ 2：シス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル

【0343】

40

【化 9 4】



【0344】

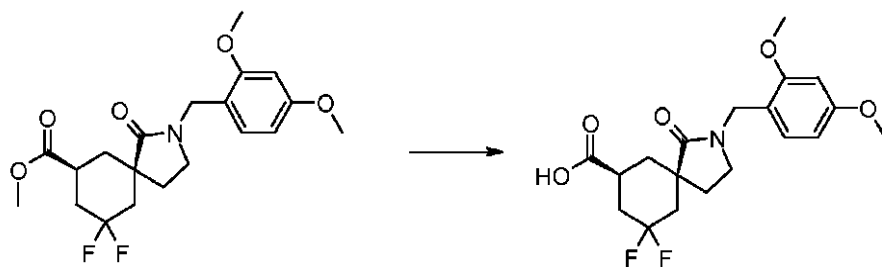
トランス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル(1.80g、4.53mmol)のMeOH(20.0mL)溶液に、0℃でNaH(200mg、5.00mmol、鉱油中の60%)を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌し、水で急冷した。水層を、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン中の30%酢酸エチル)によって精製して、表題化合物、シス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル1.25g(69%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.08(d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.46-6.42(m, 2H), 4.48(d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.37(d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.19-3.11(m, 2H), 2.78-1.74(m, 9H). ESI-MS m/z: 398 (M+H)⁺.

【0345】

ステップ3: シス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸

【0346】

【化 9 5】



【0347】

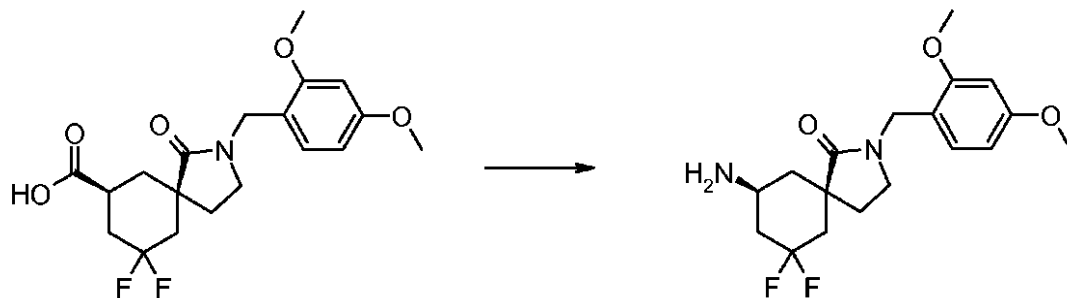
シス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸メチルエステル(1.25g、3.14mmol)およびLiOH(0.239g、10.0mmol)の水(10mL)およびTHF(30mL)溶液を、室温で終夜攪拌し濃縮した。水層をpH2まで1N HClで酸性にし、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物、シス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸1.42gを得、これをさらに精製せずに次のステップのために用いた。ESI-MS m/z: 384 (M+H)⁺.

【0348】

ステップ4: シス-9-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7,7-ジフルオロ-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン

【0349】

【化 9 6】



10

【0350】

シス-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸(0.700g, 1.82mmol)のトルエン(15mL)溶液に、トリエチルアミン(0.34mL, 2.5mmol)を加え、それに続いて、ジフェニルリン酸アジド(0.47mL, 2.2mmol)を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで、90℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、次いで、氷冷HCl(6N, 10mL)にゆっくりと加えた。得られた混合物を、室温で2時間強く攪拌した。2つの層を分離した。水層を、固体のNaCO₃でpH~10まで塩基性にし、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物、シス-9-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7,7-ジフルオロ-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン0.4gを得、これをさらに精製せずに次のステップのために用いた。ESI-MS m/z: 355 (M+H)⁺.

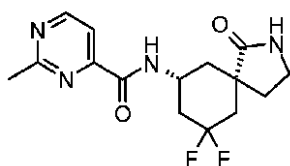
20

【0351】

中間体26: シス-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸(9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)-アミド

【0352】

【化 9 7】



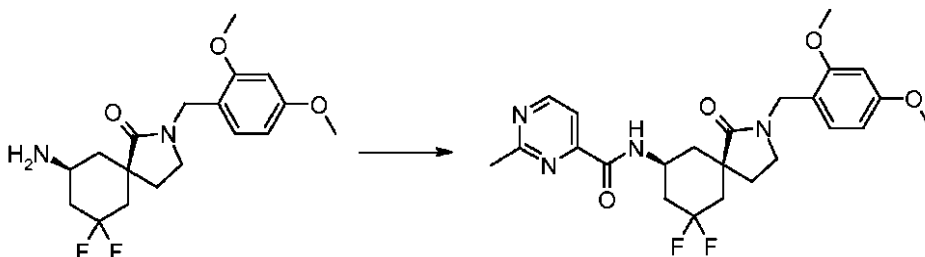
30

【0353】

中間体26を、前述のスキーム13の方法によって、以下の通り調製した。
ステップ1: シス-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸[2-(2,4-ジメトキシベンジル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル]-アミド

【0354】

【化 9 8】



40

【0355】

2-メチルピリミジン-4-カルボン酸(171mg, 1.24mmol)のCH₂Cl₂(15mL)溶液に、0℃でEDCI(263mg, 1.69mmol)およびHOB

50

T (152 mg、1.13 mmol) を加え、それに続いて、シス-9-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7,7-ジフルオロ-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン (400 mg、1.13 mmol) を加えた。反応混合物を、終夜 rt で攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (30 mL) で希釈した。有機層を、飽和 NaHCO₃ 水溶液および食塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残留物を、CombiFlash (登録商標) 系 (12 g シリカゲルカートリッジ; 勾配: CH₂Cl₂ 中の 0 から 2% MeOH (2N NH₃) で 10 分にわたって) によって精製して、表題化合物、シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(2,4-ジメトキシベンジル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デク-7-イル]-アミド 0.4 g (70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.48-6.43 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.37-1.72 (m, 7H). ESI-MS m/z: 475 (M+H)⁺.

10

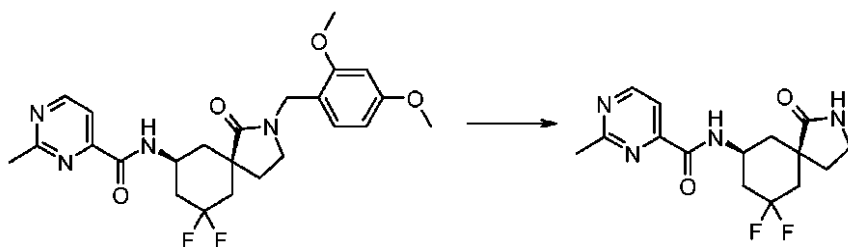
【0356】

ステップ 2: シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 (9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デク-7-イル)-アミド

【0357】

【化99】

20



【0358】

経路 2 (ステップ 2) における中間体 18 の合成に記載した同じ実験手順を用いて、中間体 18 をやはり、0.8 mmol 反応スケールで、シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(2,4-ジメトキシベンジル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デク-7-イル]-アミドから作製し、表題化合物 0.3 g を得、これをさらに精製せずに次のステップのために用いた。ESI-MS m/z: 325 (M+H)⁺.

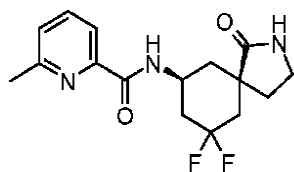
30

【0359】

中間体 27: シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デク-7-イル)-アミド

【0360】

【化100】



40

【0361】

中間体 26 の合成に記載した同じ実験手順を用いて、中間体 27 をやはり、シス-9-アミノ-2-(2,4-ジメトキシベンジル)-7,7-ジフルオロ-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン 0.635 mmol および 2-メチルピコリン酸 0.698 mmol から作製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.73 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.55 (s, 1H), 4.52-4.36 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3

50

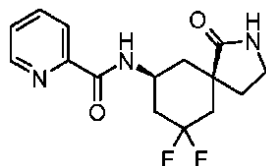
H), 2.34-1.64 (m, 7H). ESI-MS m/z : 324 (M+H)⁺.

【0362】

中間体28: シス-ピリジン-2-カルボン酸(9, 9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-アミド

【0363】

【化101】



10

【0364】

中間体26の合成に記載した同じ実験手順を用いて、中間体19をやはり、シス-9-アミノ-2-(2, 4-ジメトキシベンジル)-7, 7-ジフルオロ-2-アザ-スピロ[4.5]デカン-1-オン0.254mmolおよびピリジン-2-カルボニルクロリド0.305mmolから作製した。ESI-MS m/z : 310 (M+H)⁺.これをさらに精製せずに用いた。

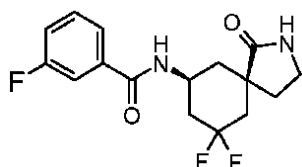
【0365】

中間体29: シス-N-(9, 9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-3-フルオロベンズアミド

20

【0366】

【化102】



【0367】

中間体26の合成に記載した同じ実験手順を用いて、中間体29をやはり、シス-9-アミノ-2-(2, 4-ジメトキシベンジル)-7, 7-ジフルオロ-2-アザ-スピロ[4.5]デカン-1-オン1.29mmolおよび3-フルオロベンゾイルクロリド1.6mmolから作製した。ESI-MS m/z : 327 (M+H)⁺.これをさらに精製せずに用いた。

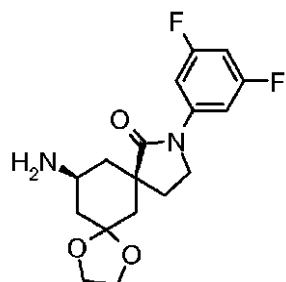
30

【0368】

中間体30: シス-13-アミノ-9-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジオキサ-9-アザ-スピロ[4.1.4.3]テトラデカン-8-オン

【0369】

【化103】



40

【0370】

中間体30を、前述のスキーム23の方法によって、以下の通り調製した。

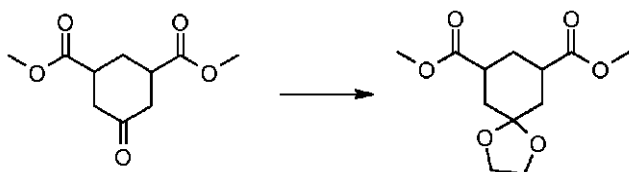
ステップ1: 1, 4-ジオキサ-スピロ[4.5]デカン-7, 9-ジカルボン酸ジメ

50

チルエステル

【0371】

【化104】



【0372】

ディーン-シュタークトラップに装着されたフラスコ中の5-オキソシクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジメチルエステル(22.8g、106.4mmol)、エチレングリコール(13.3g、215mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.22g、1.3mmol)のトルエン(230mL)溶液を、還流下で5時間加熱した。反応を室温まで冷却し、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、NaHCO₃溶液および食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、オイルを得、これを、ヘキサンですりつぶし、終夜冷蔵庫に入れておいた。沈殿させた固形物を、ろ過し、減圧下で乾燥して、表題化合物、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジカルボン酸ジメチルエステル17.1(63%)gを白色固形物としてもたらした。¹HNMR(400MHz, CDCl₃), δ: 3.95(m, 4H), 3.7(s, 6H), 2.72-2.62(m, 3H), 2.32-2.22(m, 1H), 2.02-1.96(m, 2H), 1.6-1.4(m, 3H).

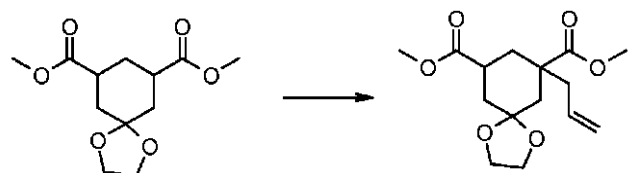
10

【0373】

ステップ2: 7-アリル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジカルボン酸ジメチルエステル

【0374】

【化105】



【0375】

n-BuLi(101mL、161mmol)の1.6Mヘキサン溶液を、-78℃で攪拌した無水THF(300mL)に加え、それに続いてジイソプロピルアミン(16.2g、161mmol)を加えた。反応混合物を-78℃で15分間攪拌し0℃で1時間攪拌した。混合物を、-78℃まで再冷却し、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン(DMPO)(48g、372mmol)をゆっくりと加え、得られた白色懸濁液を30分間攪拌した。1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジカルボン酸ジメチルエステル(32g、124mmol)のTHF(100mL)溶液を加え、淡黄色の溶液を30分間攪拌し、次いで、臭化アリル(16.6g、137mmol)を加え、反応混合物を、室温に温め、室温で終夜攪拌したままにしておいた。反応を、飽和NH₄Cl水溶液で急冷し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を合わせ、水、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し減圧下で濃縮して、粗生成物40gを粘性のオイルとして得た。シリカゲル(ヘキサン-クロロホルム-酢酸エチル8:1:1)のフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物、1-アリル-5,5-ジフルオロシクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジメチルエステル23.8g(65%)を無色のオイルとして得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃), δ: 5.7-5.6(m, 1H), 5.10-5.00(m, 2H), 4.0-3.8(m, 4H), 3.68(s, 6H), 3.08-2.98(m, 1H), 2.5-2.3(m, 2H), 2.15-2.08(m, 1H), 1.98-1.92(m, 1H), 1.65-1.58(m, 1H), 1.45-1.38(m, 1H), 1.28-1.18(m, 1H). ES MS: 299.2(M+1)⁺.

30

40

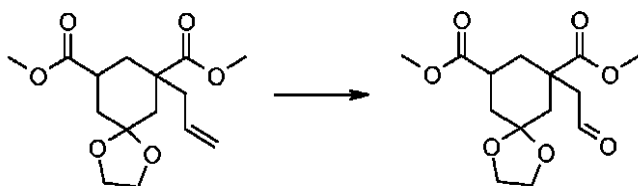
【0376】

50

ステップ3：トランス-7-(2-オキソ-エチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジカルボン酸ジメチルエステル

【0377】

【化106】



10

【0378】

中間体2のためのステップ3に記載した同じ実験手順を用いて、1-アリル-5,5-ジフルオロ-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジメチルエステル(5.00g、16.8mmol)から開始して、表題化合物5.5gを得、これをさらに精製せずに次のステップのために用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78-9.69 (m, 1H), 4.04-3.68 (m, 10H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.78-1.31 (m, 8H).

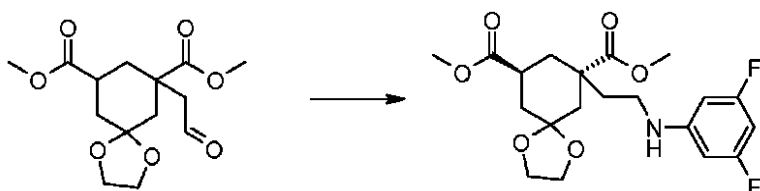
【0379】

ステップ4：トランス-7-[2-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)-エチル]-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7,9-ジカルボン酸ジメチルエステル

20

【0380】

【化107】



【0381】

中間体2のためのステップ4に記載した同じ実験手順を用いて、トランス-5,5-ジフルオロ-1-(2-オキソ-エチル)-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジメチルエステル(1.80g、5.99mmol)および3,5-ジフルオロアニリン(0.772g、5.98mmol)から開始して、表題化合物0.835g(75%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.23 (br, 3H), 4.04-3.74 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.29-2.97 (m, 3H), 2.62-1.18 (m, 6H). ESI-MS m/z: 414 (M+H)⁺.

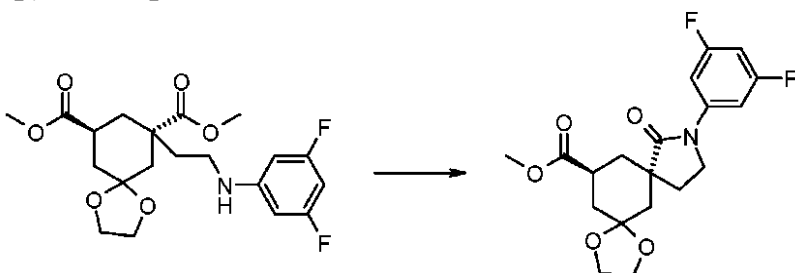
30

【0382】

ステップ5：トランス-9-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-オキソ-1,4-ジオキサ-9-アザジスピロ[4.1.4.3]テトラデカン-13-カルボン酸メチルエステル

【0383】

【化108】



40

【0384】

50

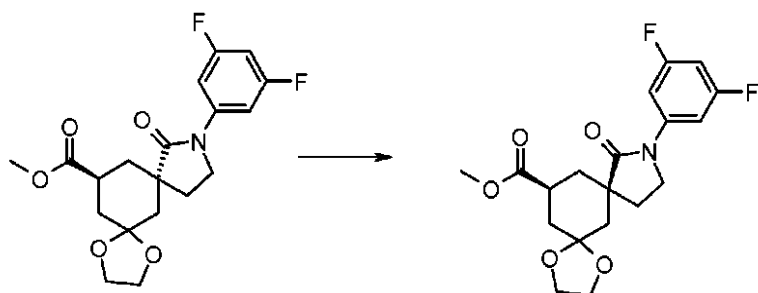
中間体 2 のステップ 4 に記載した同じ実験手順を用いて、トランス-5, 5-ジフルオロ-1-[2-(3-フルオロフェニルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (0.835 g、2.02 mmol) から開始して、表題化合物 0.7 g (99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.30 (m, 2H), 6.64-6.57 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 4H), 3.81-3.67 (m, 5H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.41-1.63 (m, 8H). ESI-MS m/z: 382 (M+H)⁺.

【0385】

ステップ 6: シス-9-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-オキソ-1, 4-ジオキサ-9-アザジスピロ [4.1.4.3] テトラデカン-13-カルボン酸メチルエステル

【0386】

【化109】



【0387】

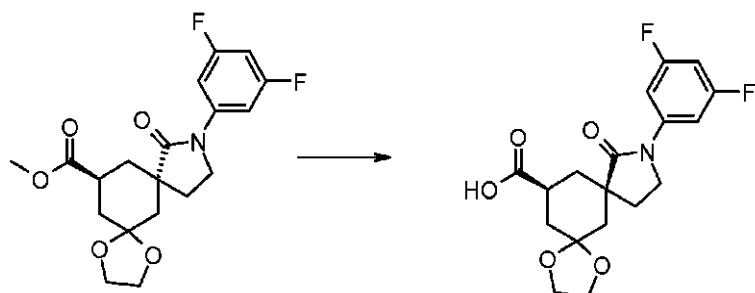
トランス-9-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-オキソ-1, 4-ジオキサ-9-アザジスピロ [4.1.4.3] テトラデカン-13-カルボン酸メチルエステル (0.68 g、1.78 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、0 °C で NaH (鉱油中の 60%、93 mg、2.3 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌し、0 °C まで冷却し、氷で急冷した。水層を、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し濃縮した。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (勾配: ヘキサン中の 0 から 50% EtOAc) によって精製して、表題化合物 0.553 g (81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.27 (m, 2H), 6.63-6.56 (m, 1H), 3.99-3.69 (m, 4H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.16-1.60 (m, 7H). ESI-MS m/z: 382 (M+H)⁺.

【0388】

ステップ 7: シス-9-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-オキソ-1, 4-ジオキサ-9-アザジスピロ [4.1.4.3] テトラデカン-13-カルボン酸

【0389】

【化110】



【0390】

中間体 2 のためのステップ 5 に記載した同じ実験手順を用いて、シス-9-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-オキソ-1, 4-ジオキサ-9-アザジスピロ [4.1.4.3] テトラデカン-13-カルボン酸メチルエステル (0.553 g、1.45 mmol) から開始して、表題化合物 0.447 g (84%) を得た。これをさらに精製せ

10

20

30

40

50

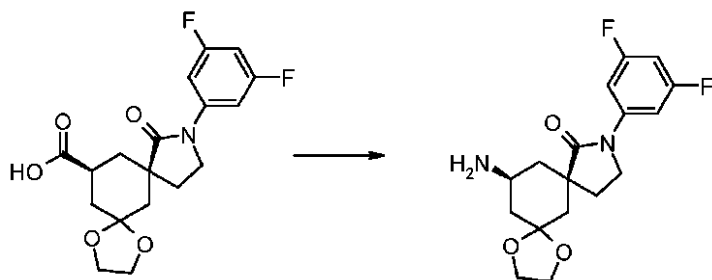
ずを用いた。ESI-MS m/z : 368 (M+H)⁺.

【0391】

ステップ8: シス-13-アミノ-9-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-9-アザスピロ[4.1.4.3]テトラデカン-8-オン

【0392】

【化111】



10

【0393】

シス-9-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-オキソ-1,4-ジオキサ-9-アザスピロ[4.1.4.3]テトラデカン-13-カルボン酸 (0.447 g, 1.22 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.24 mL, 1.58 mmol) を加え、それに続いて、ジフェニルリン酸アジド (0.31 mL, 1.46 mmol) を加えた。混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで、90℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、次いで、ベンジルアルコール (0.263 g, 2.43 mmol) を加えた。得られた混合物を90℃で終夜加熱した。溶媒を濃縮し、残留物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0から70% EtOAc) によって精製して、Cbz保護中間体0.4 gを得、これを、MeOH (80 mL) に溶解し、H-cube® (Pd/C 10%, 10バル、25℃、流速0.5 mL/分) に通した。得られた混合物を濃縮して、表題化合物0.3 g (2つのステップに対して70%) を得た。これをさらに精製せずに次のステップのために用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.28 (m, 2H), 6.65-6.58 (m, 1H), 4.04-3.91 (m, 4H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.45-1.37 (m, 8H). ESI-MS m/z : 339 (M+H)⁺.

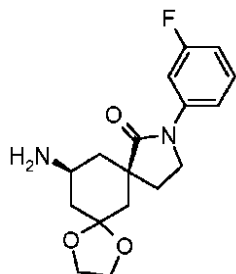
20

【0394】

中間体31: シス-13-アミノ-9-(3-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-9-アザスピロ[4.1.4.3]テトラデカン-8-オン

【0395】

【化112】



40

【0396】

中間体30の合成に記載した同じ実験手順を用いて、中間体31をやはり、シス-9-(3-フルオロフェニル)-8-オキソ-1,4-ジオキサ-9-アザスピロ[4.1.4.3]テトラデカン-13-カルボン酸 9.30 mmol から作製した。ESI-MS m/z : 321 (M+H)⁺.

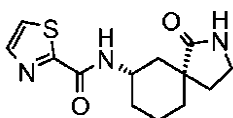
【0397】

中間体32: シス-チアゾール-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デク-7-イル)-アミド

50

【0398】

【化113】



【0399】

バイアル中に中間体10 (90 mg、0.2 mmol)、トリエチルアミン (76 mg、0.75 mmol) および塩化メチレン (5.0 mL) を加えた。混合物を氷浴中で冷却した。次いで、チアゾール-2-カルボニルクロリド (56 mg、0.38 mmol) を加えた。次いで、rtで2時間攪拌してから、混合物を、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、チアゾール-2-カルボン酸〔2-(2,4-ジメトキシベンジル)-1-オキソ-2-アザースピロ〔4.5〕デカ-7-イル〕-アミド (60 mg、60%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.69-7.79 (m, 1H), 7.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 6.38-6.46 (m, 2H), 4.35-4.50 (m, 2H), 4.00-4.18 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 2H), 1.24-2.05 (m, 10H). ESI-MS m/z: 429 (M+H)⁺. 上記で得られた残留物を、TFA (1.0 mL) で処理し、60 °Cで3時間加熱した。次いで、混合物を、ジクロロメタンおよび飽和炭酸水素ナトリウムに分配し、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して表題化合物シス-チアゾール-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-アザースピロ〔4.5〕デカ-7-イル)-アミドを得た。ESI-MS m/z: 280 (M+H)⁺ (方法A, RT: 0.57). これをさらに精製せずに次のステップに用いた。

10

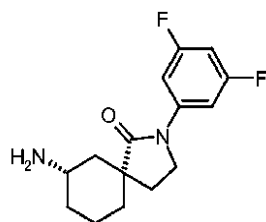
20

【0400】

中間体33: シス-7-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-アザースピロ〔4.5〕デカン-1-オン塩酸塩

【0401】

【化114】



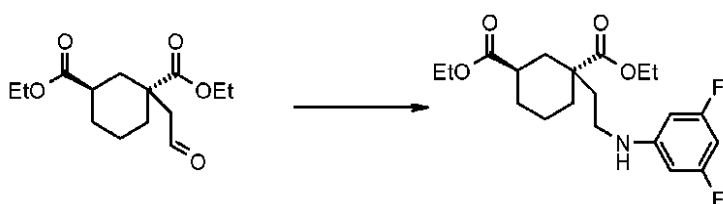
30

【0402】

ステップ1: トランス-1-[2-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル

【0403】

【化115】



40

【0404】

トランス-1-(2-オキソ-エチル)-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル (86.4 g、320 mmol) の1,2-ジクロロエタン (640 mL) 溶液に、酢酸 (3.66 mL、64.0 mmol) を加え、それに続いて、3,5-ジフルオロアニリン (57.8 g、448 mmol) の1,2-ジクロロエタン (320 mL) 溶液をゆっくりと加えた。混合物を、室温で1.5時間攪拌し、次いで、0 °Cまで冷却

50

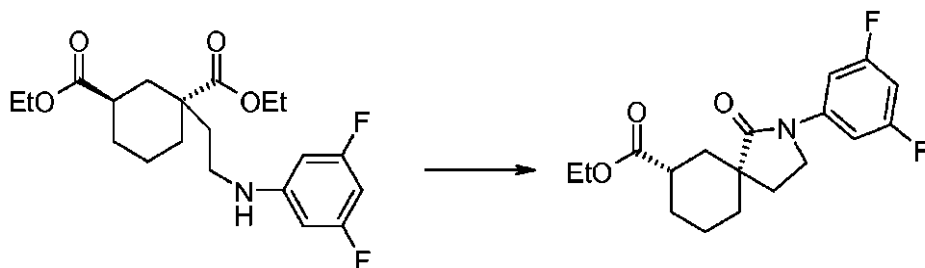
し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（94.8 g、447 mmol）を少量ずつ加え、室温で14時間継続して撹拌した。混合物を、0℃まで冷却し、碎氷で急冷し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc：4/1）によって精製して、表題化合物110.8 g（90%）を透明なオイルとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 - 6.23 (m, 4 H), 4.01 - 4.24 (m, 4 H), 3.81 (t, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.97 - 3.21 (m, 2 H), 2.36 - 2.56 (m, 2 H), 2.24 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 1.62 - 2.03 (m, 4 H), 1.02 - 1.42 (m, 8 H).

【0405】

ステップ2：シス-2-（3,5-ジフルオロフェニル）-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル

【0406】

【化116】



【0407】

エタノール（725 mL）中のトランス-1-〔2-（3,5-ジフルオロフェニルアミノ）-エチル〕-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸ジエチルエステル（110.8 g、289 mmol）の冷却した（0℃）溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中の60%、34.7 g、867 mmol）を、少量ずつ加え、反応混合物を、室温で4時間撹拌し、次いで、15時間還流した。得られた混合物を、室温で減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、0℃まで冷却し、pH～4まで6N HCl溶液で処理した。有機層を、水、食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥し濃縮した。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc：3/1）によって精製して表題化合物32.7 g（33.5%）を黄色のゴムとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 - 7.38 (m, 2 H), 6.59 (tt, J = 8.7, 2.2 Hz, 1 H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.66 - 3.80 (m, 2 H), 2.27 - 2.50 (m, 0 H), 1.95 - 2.14 (m, 4 H), 1.77 - 1.94 (m, 3 H), 1.62 - 1.76 (m, 1 H), 1.34 - 1.53 (m, 2 H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

【0408】

シス-2-（3,5-ジフルオロフェニル）-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステルと共に、トランス-2-（3,5-ジフルオロフェニル）-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル（12.5 g、13%）、シス-2-（3,5-ジフルオロフェニル）-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸（11.0 g、12%）およびトランス-2-（3,5-ジフルオロフェニル）-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸（7.97 g、9%）を単離し、同様にすべて黄色ゴムを得た。

【0409】

トランス-2-（3,5-ジフルオロフェニル）-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 6.52 - 6.64 (m, 1 H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.65 - 3.76 (m, 2 H), 3.10 - 3.26 (m, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 1 H), 1.84 - 2.08 (m, 5 H), 1.52 - 1.75 (m, 2 H), 1.28 - 1.50 (m, 2 H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

【0410】

シス-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.36 (m, 2 H), 6.52 - 6.67 (m, 1 H), 3.66 - 3.81 (m, 2 H), 2.34 - 2.52 (m, 1 H), 2.00 - 2.18 (m, 3 H), 1.78 - 1.99 (m, 3 H), 1.32 - 1.76 (m, 4 H).

【0411】

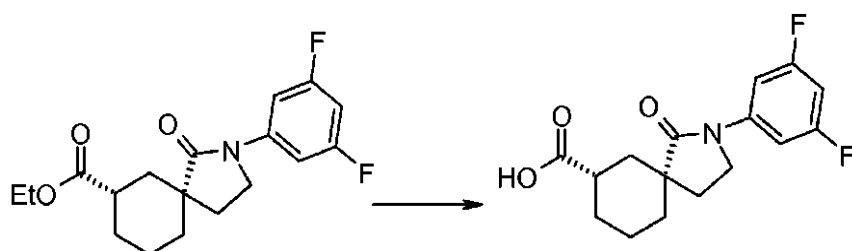
トランス-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 - 7.37 (m, 2 H), 6.58 (tt, J = 8.8, 2.34 Hz, 1 H), 3.60 - 3.81 (m, 2 H), 3.13 - 3.37 (m, 1 H), 2.19 (dd, J = 13.5, 4.10 Hz, 1 H), 1.84 - 2.12 (m, 5 H), 1.16 - 1.78 (m, 4 H).

【0412】

ステップ3：シス-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸。

【0413】

【化117】



【0414】

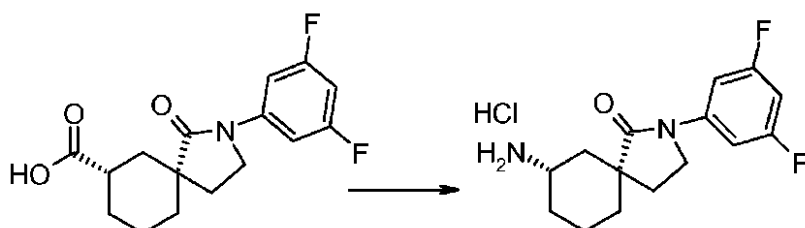
シス-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸エチルエステル (31.7 g, 94.0 mmol) の THF (376 mL) および水 (376 mL) 溶液に、固体の無水リチウム水酸化物 (22.5 g, 94.0 mmol) を加えた。得られたスラリーを、室温で15時間攪拌し、次いで、0℃まで冷却し、pH~5まで4N HClで処理し(ゆっくりと加え)、酢酸エチルで抽出した。有機層を、分離し、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して表題化合物27.8 gを粘着性のゴムとして得、これをさらに精製せずに次のステップに用いた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.22 - 7.36 (m, 2 H), 6.52 - 6.67 (m, 1 H), 3.66 - 3.81 (m, 2 H), 2.34 - 2.52 (m, 1 H), 2.00 - 2.18 (m, 3 H), 1.78 - 1.99 (m, 3 H), 1.32 - 1.76 (m, 4 H).

【0415】

ステップ4：シス-7-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オンHCl塩 (Ref.: 09-057-7)。

【0416】

【化118】



【0417】

室温でシス-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-7-カルボン酸 (5.53 g, 17.9 mmol) のトルエン (90 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (2.98 mL, 21.4 mmol) を加え、それに続いて、ジフェニルホスホリルアジド (3.86 mL, 17.9 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。その後、反応混合物を、90℃で3.5時間加熱し、次いで、

0℃まで冷却し、6 N HCl (10 mL、ゆっくり添加!) で処理し、攪拌を室温で14時間継続した。得られた白色沈殿物を、ろ過し、トルエンで洗浄し、減圧下で乾燥して表題化合物 5.05 g (89%) を白色固形物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 - 7.54 (m, 2 H), 7.00 (tt, J = 9.2, 2.30 Hz, 1 H), 3.73 - 3.81 (m, 2 H), 3.04 - 3.17 (m, 1 H), 1.87 - 2.20 (m, 3 H), 1.83 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 1.68 - 1.78 (m, 1 H), 1.63 (t, J = 12.5 Hz, 1 H), 1.39 - 1.57 (m, 2 H), 1.22 - 1.38 (m, 2 H), MS: m/z 281.19 ($M+H$) $^+$. HPLC: 96.45%. 元素分析: $C_{15}H_{18}N_2O$ の計算値.HCl .0.65 H_2O : C, 54.85; H, 6.23; N, 8.53. 実測値: C, 54.84; H, 6.06; N, 8.79.

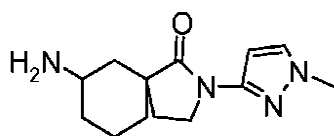
【0418】

10

中間体 34: 7-アミノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン

【0419】

【化119】



【0420】

中間体 33 に記載の類似の実験手順を用いて、中間体 34 塩酸塩をトランス-1-(2-オキソ-エチル-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル 3.7 mmol および 1-メチル-1H-ピラゾル-3-アミン 3.7 mmol から作製した。中間体 34 塩酸塩を、水酸化ナトリウムで塩基性にして、2つのジアステレオマーの混合物 (シス/トランス: 7/2; LC-MS 方法 E で、1.06 分の RT を有する第 1 のピークを、シスとして割り当て、1.10 分の RT を有する第 2 のピークをトランスとして割り当てた。) である表題化合物を得た。ESI-MS m/z : 249 ($M+H$) $^+$. これをさらに精製せずに用いた。

20

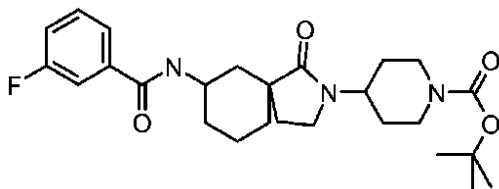
【0421】

中間体 35: 4-[7-(3-フルオロベンゾイルアミノ)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-2-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

30

【0422】

【化120】



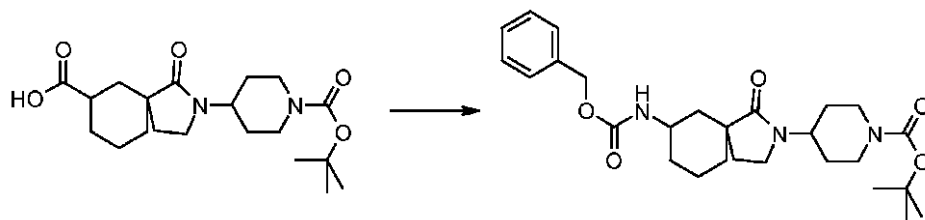
【0423】

40

ステップ 1: 4-(7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-2-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0424】

【化 1 2 1】



【0 4 2 5】

中間体 10 の合成に記載した同じ実験手順を用いて、2-（1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル）-1-オキソ-2-アザースピロ〔4.5〕デカン-7-カルボン酸（シスおよびトランスジアステレオマーの混合物）を、1-（2-オキソ-エチル）-シクロヘキサン-1,3-ジカルボン酸（aid）ジエチルエステル 7.40 mmol および 4-アミノ-1-Boc-ピペリジン 7.40 mmol から作製した。

10

【0 4 2 6】

2-（1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル）-1-オキソ-2-アザースピロ〔4.5〕デカン-7-カルボン酸（1.24 g、3.25 mmol）を、トルエン（20.0 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.54 mL、3.90 mmol）を加え、それに続いて、ジフェニルホスホニックアジド（diphenylphosphonic azide）（0.70 mL、3.25 mmol）を加えた。混合物を、rt で 1.5 時間攪拌し、次いで、90℃で 2 時間加熱した。ベンジルアルコール（2.0 mL、19.5 mmol）を加え、混合物を 90℃で終夜加熱した。混合物を、冷却し、圧力を減少させて濃縮して、2つのジアステレオマーの混合物（シス/トランス：1/1；LC-MS 方法 C で、1.56 分の RT を有する第 1 のピークを、シスとして割り当て、1.59 分の RT を有する第 2 のピークをトランスとして割り当てた。）である、表題化合物 0.85 g（54%）を得た。ESI-MS m/z: 486 (M+H)⁺。

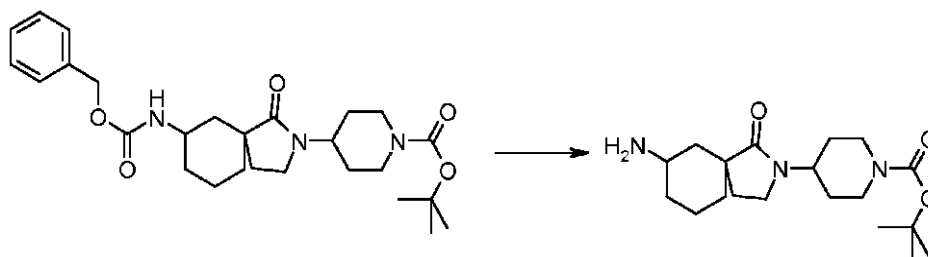
20

【0 4 2 7】

ステップ 2：4-（7-アミノ-1-オキソ-2-アザースピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0 4 2 8】

【化 1 2 2】



30

【0 4 2 9】

メタノール（50.0 mL）中の 4-（7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-オキソ-2-アザースピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.75 g、1.54 mmol）を、50 psi および rt で 2.5 時間水素化しながら振とうした。触媒をろ過し、ろ液を濃縮して表題化合物 0.42 g（77%）を得た。LC-MS（方法 C）：RT：0.94 分；ESI-MS m/z: 352 (M+H)⁺。これをさらに精製せずに次のステップに用いた。

40

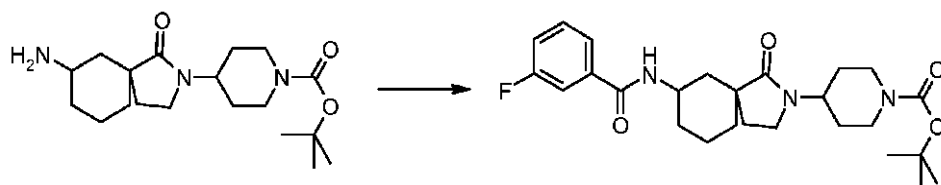
【0 4 3 0】

ステップ 3：4-〔7-（3-フルオロベンゾイルアミノ）-1-オキソ-2-アザースピロ〔4.5〕デカン-2-イル〕-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0 4 3 1】

50

【化 1 2 3】



【0 4 3 2】

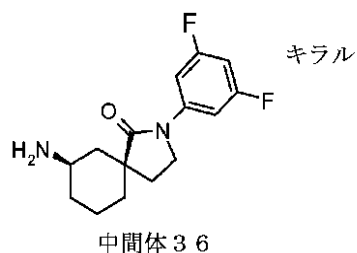
塩化メチレン（5.0 mL）中の4-（7-アミノ-1-オキソ-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.20 g、0.57 mmol）、3-フルオロ安息香酸（0.080 g、0.56 mmol）、BOP（0.252 g、0.57 mmol）、およびトリエチルアミン（0.115 g、1.14 mmol）を、終夜 rt で攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、2つのジアステレオマーの混合物（シス／トランス：3／2；LC-MS方法Cで、1.47分のRTを有する第1のピークを、シスとして割り当て、1.50分のRTを有する第2のピークを、トランスとして割り当てた。）である表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.5（s, 0.6 H）, 7.60-7.68（m, 1H）, 7.36-7.50（m, 2H）, 7.14-7.20（m, 1H）, 5.92（d, J = 6.8 Hz, 0.4 H）, 4.55-4.65（m, 0.4 H）, 4.04-4.38（m, 3.6H）, 3.20-3.30（m, 2H）, 2.71-2.86（m, 2H）, 1.28-2.25（m, 23H）。ESI-MS m/z: 474（M+H）⁺.

【0 4 3 3】

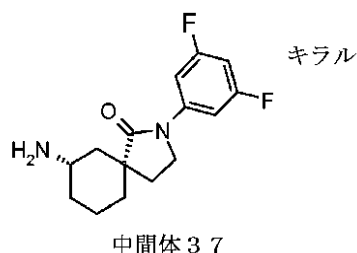
中間体 3 6 および 3 7：（5 R, 7 R）-7-アミノ-2-（3, 5-ジフルオロフェニル）-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-1-オンおよび（5 S, 7 S）-7-アミノ-2-（3, 5-ジフルオロフェニル）-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン

【0 4 3 4】

【化 1 2 4】



中間体 3 6



中間体 3 7

【0 4 3 5】

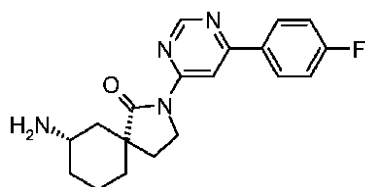
ラセミ中間体 3 3（シスジアステレオマー）（650 mg）を、HPLC（カラム：Chiralpak（登録商標）IC（Chiral Technologies, Inc.）、150×30 mm、粒径 5 μm；移動相：30% イソプロパノール、CO₂ 70%；流速：100 g/分；254 nm の UV）によって分離して、2つの鏡像異性体を得た。キラル HPLC から得られた第1のピーク（RT：3.18 分）を、（5 S, 7 S）-7-アミノ-2-（3, 5-ジフルオロフェニル）-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（270 mg）として割り当て、キラル HPLC から得られた第2のピーク（RT：6.92 分）を、（5 R, 7 R）-7-アミノ-2-（3, 5-ジフルオロフェニル）-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（250 mg）と割り当てた。

【0 4 3 6】

中間体 3 8：シス-7-アミノ-2-（6-（4-フルオロフェニル）ピリミジン-4-イル）-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン

【0 4 3 7】

【化 1 2 5】



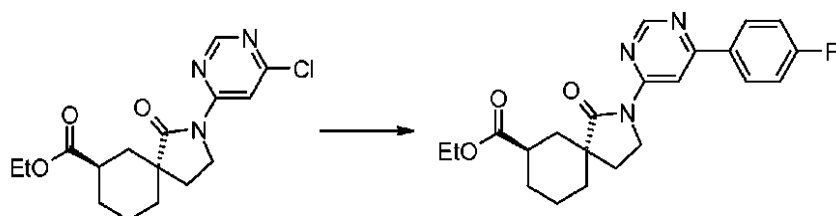
【0 4 3 8】

ステップ 1～4：トランスーエチル 2－（6－（4－フルオロフェニル）ピリミジン－4－イル）－1－オキソ－2－アザスピロ〔4．5〕デカン－7－カルボキシラート

10

【0 4 3 9】

【化 1 2 6】



【0 4 4 0】

中間体 2（ステップ 1 から 4）の合成に記載の類似の手順を用いて、トランスーエチル 2－（6－クロロピリミジン－4－イル）－1－オキソ－2－アザスピロ〔4．5〕デカン－7－カルボキシラートを、1，3－シクロヘキササンカルボン酸 219 mmol から作製した。

20

【0 4 4 1】

ステップ 5：トランスーエチル 2－（6－（4－フルオロフェニル）ピリミジン－4－イル）－1－オキソ－2－アザスピロ〔4．5〕デカン－7－カルボキシラート

【0 4 4 2】

1，4－ジオキササン（180 mL）中のトランスーエチル 2－（6－クロロピリミジン－4－イル）－1－オキソ－2－アザスピロ〔4．5〕デカン－7－カルボキシラート（6.75 g、20.03 mmol）、4－フルオロベンゼンボロン酸（3.35 g、24.04 mmol）および炭酸セシウム（13 g、40.06 mmol）の脱酸素化された溶液に、アルゴン雰囲気中で $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （1.1 g、1.2 mmol）および $\text{P}(\text{tBu})_3$ （THF 中の 1 M、2.4 mL、2.4 mmol）を加えた。反応塊状混合物は、還流下で 4 時間加熱した。反応混合物を、Celite（登録商標）層でろ過し、ろ液を濃縮した。粗残留物を combiflash カラムクロマトグラフィーによって精製して、トランスーエチル 2－（6－（4－フルオロフェニル）ピリミジン－4－イル）－1－オキソ－2－アザスピロ〔4．5〕デカン－7－カルボキシラート 7.2 g（90.5%）を得た。ESI-MS m/z : 398 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30

【0 4 4 3】

ステップ 6～7：シスー7－アミノ－2－（6－（4－フルオロフェニル）ピリミジン－4－イル）－2－アザスピロ〔4．5〕デカン－1－オン

40

【0 4 4 4】

中間体 2（ステップ 5 および 6）の合成に記載の類似の手順を用いて、中間体 38 を、トランスーエチル 2－（6－（4－フルオロフェニル）ピリミジン－4－イル）－1－オキソ－2－アザスピロ〔4．5〕デカン－7－カルボキシラート 5.03 mmol から作製した。ESI-MS m/z : 341 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0 4 4 5】

3. 本発明の化合物の調製

別段の指示がない限り、すべての出発物質および試薬を、Sigma-Aldrich Corp.（St. Louis、MO、USA）およびその系列会社などの民間の供給

50

業者から入手し、さらに精製せずに用いた。絶対立体化学として指示されない限り、本発明の化合物の立体化学は、式（I）のジフルオロシクロヘキサンスピロラクタム化合物の場合など、指示されたとき任意に割り当てられている。

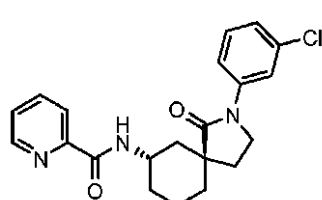
【実施例】

【0446】

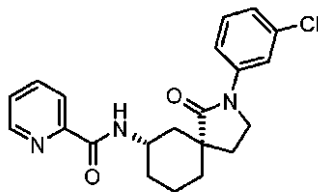
実施例1および実施例2：それぞれトランス-ピリジン-2-カルボン酸〔2-（3-クロロフェニル）-1-オキソ-2-アザスピロ〔4.5〕デカ-7-イル〕-アミドおよびシス-ピリジン-2-カルボン酸〔2-（3-クロロフェニル）-1-オキソ-2-アザスピロ〔4.5〕デカ-7-イル〕-アミド

【0447】

【化127】



実施例1



実施例2

【0448】

実施例1および実施例2を、前述のスキーム1の方法によって中間体1から、以下の通り調製した。

7-アミノ-2-（3-クロロフェニル）-2-アザスピロ〔4.5〕デカン-1-オン（0.140 g、0.502 mmol、中間体1）を、CH₂Cl₂（2.0 mL）に溶解し、ピコリン酸（0.068 g、0.552 mmol）、およびBOP（0.244 g、0.552 mmol）、およびCH₂Cl₂（1.0 mL）中のトリエチルアミン（0.31 mL、2.21 mmol）を加えた。反応混合物を、終夜rtで攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、分取TLC（ヘキサン／酢酸エチル：1／2）によって精製して2つのジアステレオマーを得た。低極性の方をトランス、実施例1（0.097 g、51%）として割り当て、極性の方をシス、実施例2（0.043 g、22%）として割り当てた。トランスジアステレオマー（実施例1）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 8.54 (ddd, J = 4.8, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 8.20 (dt, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.3, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 4.63-4.71 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 13.3, 4.3 Hz, 1H), 2.01-2.14 (m, 3H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.63 (dd, J=13.4, 8.6 Hz, 1H), 1.45-1.58 (m, 2H). ESI-MS m/z: 384 (M+H)⁺.

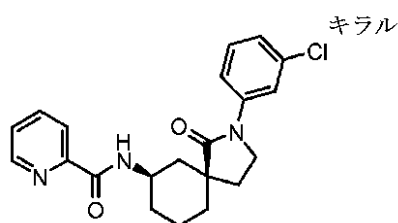
シスジアステレオマー（実施例2）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 8.55 (ddd, J = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.19 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.7, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.1, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.65-1.65 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 1H). ESI-MS m/z: 384 (M+H)⁺.

【0449】

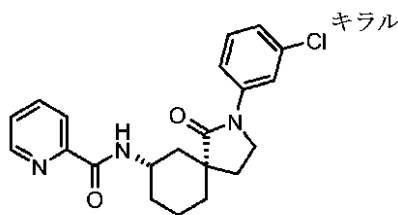
実施例5および実施例6：ピリジン-2-カルボン酸〔（5R, 7R）-2-（3-クロロフェニル）-1-オキソ-2-アザスピロ〔4.5〕デカ-7-イル〕-アミドおよびピリジン-2-カルボン酸〔（5S, 7S）-2-（3-クロロフェニル）-1-オキソ-2-アザスピロ〔4.5〕デカ-7-イル〕-アミド

【0450】

【化128】



実施例5



実施例6

10

【0451】

ラセミの実施例2 (30 mg) を、HPLC (カラム: Chiralpak (登録商標) AD (Diacel)、250×20 mm; 移動相: 20% イソプロパノール、79.9% ヘキサン、0.1% ジエチルアミン; 流速: 1.4 mL/分; 254 nm のUV) によって分離して、2つの鏡像異性体を得た。キラルHPLCから得られた第1のピークを、実施例5、ピリジン-2-カルボン酸 [(5R, 7R)-2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]-デカ-7-イル] アミド (8 mg) として割り当て、キラルHPLCから得られた第2のピークを、実施例6、ピリジン-2-カルボン酸 [(5S, 7S)-2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]-デカ-7-イル] アミド (7 mg) として割り当てた。

20

【0452】

実施例5: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 8.19 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.7, 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 8.1, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.65-1.65 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 1H). ESI-MS m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0453】

実施例6: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 8.19 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.7, 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 8.1, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.65-1.65 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 1H). ESI-MS m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0454】

実施例1および2に類似の方式で、表1 (下記) 中の実施例3~4および12~14を、市販の6-メチルピリジン-2-カルボン酸、6-メチルピラジン-2-カルボン酸、ピラジン-2-カルボン酸、および1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸から0.14から0.22 mmol 反応スケールで作製した。

40

【0455】

実施例1および2に類似の方式で、表1中の実施例17~22を、0.22 mmol 反応スケールで中間体5および市販の6-メチルピリジン-2-カルボン酸、ピコリン酸、および6-メチルピラジン-2-カルボン酸から作製した。

【0456】

実施例1および2に類似の方式で、表1中の実施例19をやはり、7.62 mmol 反応スケールで市販のピコリン酸および中間体6から作製した。

【0457】

実施例1および2に類似の方式で、表1中の実施例7~8および23~24を、0.1

50

1～0.22 mmol 反応スケールで、それぞれ中間体 7 および市販のピコリン酸、3-クロロ安息香酸、6-メチルピリジン-2-カルボン酸、および 3-フルオロ安息香酸から作製した。

【0458】

実施例 1 および 2 に類似の方式で、表 1 中の実施例 27 を、1.24 mmol 反応スケールで、市販の 3-フルオロ安息香酸および中間体 8 から作製した。

【0459】

実施例 27: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.41 (dt, $J=5.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.91 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 4.18-3.97 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.18-1.47 (m, 10H). ESI-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 10

【0460】

実施例 1 および 2 に類似の方式で、表 1 中の実施例 9～11 および 15～16 を、0.19 mmol 反応スケールで、それぞれ中間体 9 および市販のピコリン酸、6-メチルピリジン-2-カルボン酸、6-メチルピラジン-2-カルボン酸、3-フルオロ安息香酸、および 3-クロロ安息香酸 (chloroobenzoic acid) から作製した。

【0461】

実施例 15: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02-8.04 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.28-7.60 (m, 5H), 7.16-7.22 (m, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 1.75-2.27 (m, 7H), 1.50-1.70 (m, 3H). ESI-MS m/z : 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 20

【0462】

実施例 1 および 2 に類似の方式で、表 1 中の実施例 158 を、0.2 mmol 反応スケールで、中間体 34 および市販の 3-フルオロ安息香酸から作製した。

【0463】

実施例 158: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (bs, 0.8H), 7.60-7.69 (m, 1.6H), 7.44-7.51 (m, 0.4H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.2H), 4.65-4.75 (m, 0.2H), 4.30-4.40 (m, 0.8H), 3.80-3.95 (m, 5H), 1.35-2.34 (m, 10H). ESI-MS m/z : 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0464】

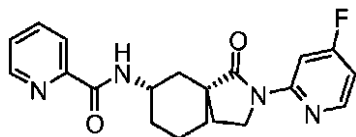
実施例 1 および 2 に類似の方式で、表 1 中の実施例 86～88 を、0.81 mmol 反応スケールで、中間体 38 および市販の 6-メチルピラジン-2-カルボン酸、6-メチルピリジン-2-カルボン酸および 3-フルオロ安息香酸から作製した。 30

【0465】

実施例 30: シス-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(4-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド

【0466】

【化129】



【0467】

実施例 30 を、前述のスキーム 2 の方法によって、中間体 21 から、以下の通り調製した。

1,4-ジオキサン (3.00 mL) 中のシス-ピリジン-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル)-アミド (60.0 mg, 0.22 mmol、中間体 21)、2-クロロ-4-フルオロピリジン (28.8 mg, 0.219 mmol)、炭酸カリウム (60.6 mg, 0.438 mmol)、ヨウ化銅 (I) (41.7 mg, 0.219 mmol)、および (1R, 2R)-N, N'-ジメチルシク 50

ロヘキサン-1, 2-ジアミン (31.2 mg, 0.219 mmol) を、封管に入れた。反応混合物を、80℃で終夜加熱した。粗混合物を rt まで冷却し、DCM (50 mL) で希釈した。有機層を、アンモニア水/水 (1:1、2×15 mL) および食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、Combiflash (登録商標) 系 (4 g シリカゲルカートリッジ; 勾配: DCM 中の 0 から 40% 酢酸エチル) によって精製して、表題化合物、シス-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(4-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5] デカ-7-イル]-アミド 24 mg (30%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (ddd, J = 1.0, 1.7, 4.8 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 6.0, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (ddd, J = 7.8, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 3.97-4.20 (m, 3H), 2.09-2.27 (m, 3H), 1.56-2.01 (m, 6H), 1.33-1.46 (m, 1H). ESI-MS m/z: 369 (M+H)⁺.

10

【0468】

実施例 30 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 31~32、34、および 63~64 を、0.21~0.49 mmol 反応スケールで、それぞれ中間体 18 および市販のヘテロアリアルハロゲン化物; 2-クロロ-5-フルオロピリジン、2-クロロ-4-フルオロピリジン、2-クロロ-4-メチルピリミジン、5-ブロモ-2-メチルピリジン、および 3-ブロモ-5-フルオロピリジンから作製した。

【0469】

実施例 31: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 8.24-8.31 (m, 1H), 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 9.2, 7.7, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.96-4.21 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.10-2.28 (m, 3H), 1.58-2.02 (m, 6H), 1.36-1.51 (m, 1H). ESI-MS m/z: 383 (M+H)⁺.

20

【0470】

実施例 32: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (dd, J = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.3, 11.7 Hz, 1H), 8.12 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 7.8, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 3.90-4.12 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.02-2.20 (m, 3H), 1.46-1.94 (m, 6H), 1.27-1.41 (m, 1H). ESI-MS m/z: 383 (M+H)⁺.

30

【0471】

実施例 34: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.76-4.01 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.92-2.08 (m, 3H), 1.37-1.84 (m, 6H), 1.19-1.31 (m, 1H). ESI-MS m/z: 380 (M+H)⁺.

【0472】

実施例 63: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.6, 8.5 Hz, 1H), 8.11 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.06-4.18 (m, 1H), 3.77-3.88 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.09-2.34 (m, 3H), 1.59-1.99 (m, 6H), 1.33-1.47 (m, 1H). ESI-MS m/z: 379 (M+H)⁺.

40

【0473】

実施例 64: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (br, 1H), 8.22-8.29 (m, 2H), 8.12 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.06-4.19 (m, 1H), 3.78-3.91 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.10-2.37 (m, 3H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.53-1.84 (m, 4H), 1.34-1.48 (m, 1H). ESI-MS m/z: 383 (M+H)⁺.

【0474】

実施例 30 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 35~37 を、0.55 mmol

50

反応スケールで、それぞれ中間体 19 および市販のヘテロアリールハロゲン化物；2-クロロ-5-フルオロピリジン、2-クロロ-4-フルオロピリジン、および2-クロロ-4-メチルピリジンから作製した。

【0475】

実施例 35： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (dd, $J = 4.1, 9.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 4.28-4.40 (m, 1H), 3.98-4.16 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 2H), 1.81-1.98 (m, 5H), 1.53-1.67 (m, 3H). ESI-MS m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0476】

実施例 36： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 5.7, 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 11.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.35 (td, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 6.76 (ddd, $J = 7.8, 5.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.18-4.29 (m, 1H), 3.91-4.11 (m, 2H), 1.96-2.13 (m, 2H), 1.71-1.89 (m, 5H), 1.44-1.59 (m, 3H). ESI-MS m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0477】

実施例 37： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.42 (td, $J = 8.1, 5.6$ Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.27-4.38 (m, 1H), 3.99-4.18 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.04-2.22 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 5H), 1.54-1.68 (m, 3H). ESI-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0478】

実施例 30 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 57 を、0.22 mmol 反応スケールで、中間体 20 および市販の 2-クロロ-5-フルオロピリジンから作製した。

【0479】

実施例 57： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 9.2, 4.1$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.08 (br d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 9.2, 7.6, 3.0$ Hz, 1H), 3.95-4.19 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.08-2.24 (m, 3H), 1.58-1.98 (m, 6H), 1.35-1.47 (m, 1H). ESI-MS m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0480】

実施例 30 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 29、33 および 74 を、0.22 ~ 0.44 mmol 反応スケールで、それぞれ中間体 21 および市販のヘテロアリールハロゲン化物：2-クロロ-4-メチルピリジン、2-クロロ-5-フルオロピリジン、および 3-ブromo-5-フルオロピリジンから作製した。

【0481】

実施例 33： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55-8.60 (m, 1H), 8.47 (dd, $J = 9.4, 4.0$ Hz, 1H), 8.19-8.24 (m, 2H), 8.11 (br d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 3.98-4.21 (m, 3H), 2.11-2.29 (m, 3H), 1.59-2.02 (m, 6H), 1.36-1.48 (m, 1H). ESI-MS m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0482】

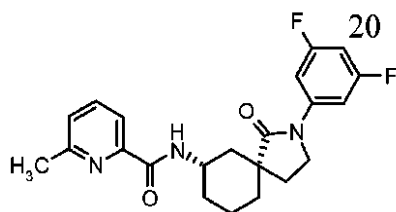
実施例 74： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.60 (m, 1H), 8.54 (br, 1H), 8.26-8.33 (m, 2H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.07 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.09-4.21 (m, 1H), 3.81-3.95 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 2H), 1.56-1.83 (m, 4H), 1.37-1.49 (m, 1H). ESI-MS m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0483】

42 の実施例：シス-6-メチルピリジン-2-カルボン酸 [2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デク-7-イル]-アミド

【0484】

【化 1 3 0】



【0 4 8 5】

実施例 4 2 を、前述のスキーム 2 の方法によって中間体 1 8 から、以下の通り調製した。 10

1, 4-ジオキサン (15.0 mL) 中のシス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5] デク-7-イル)-アミド (0.450 g、1.56 mmol、中間体 1 8)、(1-ブロモ-3, 5-ジフルオロベンゼン (0.363 g、1.88 mmol)、炭酸カリウム (0.649 g、4.70 mmol) および N-N'-ジメチル-エタン-1, 2-ジアミン (0.138 g、1.56 mmol) を、マイクロ波合成装置 (Biotage) において 160 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を、rt まで冷却し、Celite (登録商標) 層でろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた残留物を、逆相液体クロマトグラフィー/質量分析 (RP-HPLC/MS) 精製系 (勾配: 水中のアセトニトリル、サイクル時間 5 分に対して 3.6 分で 28~95%。アセトニトリル 40~70% の間の緩やかな勾配を、0.75~3.4 分の間で用いて近接して溶出する不純物を分離した。流速: 100 mL/分。移動相添加物: 酢酸アンモニウム 39 mM。カラム: Inertsil (登録商標) C18、30×50 mm、5 μm 粒径 (ジェールサイエンス株式会社)) で精製して、表題化合物、シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5] デク-7-イル]-アミド 0.120 g (20%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (tt, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.78 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 1H). ESI-MS m/z: 400 (M+H)⁺. 20

【0 4 8 6】

ラセミの実施例 4 2 (220 mg、上記反応をもう 1 度繰り返すことにより蓄積された) を、HPLC (カラム: Chiralpak (登録商標) AD、250×20 mm; 移動相: 25% イソプロパノール、75% ヘキサン; 流速: 14 mL/分; 254 nm の UV) によって分離して、2 つの鏡像異性体を得た。キラル HPLC から得られた第 1 のピークを、実施例 6 7、6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5R, 7R)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5] -デク-7-イル] アミド (106 mg) として割り当て、キラル HPLC から得られた第 2 のピークを、実施例 8 1、6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5S, 7S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5] -デク-7-イル] アミド (93 mg) として割り当てた。 40

【0 4 8 7】

実施例 6 7: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (tt, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.78 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 1H). ESI-MS m/z: 400 (M+H)⁺. 50

【0488】

実施例 81 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.59 (tt, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.78 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 1H). ESI-MS m/z : 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0489】

実施例 42 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 43 ~ 52 および 71 ~ 72 を、0.07 ~ 1.56 mmol 反応スケールで、中間体 18 および市販の 6-ブロモペリジン-2-カルボニトリル、1-フルオロ-4-ヨードベンゼン、2-ブロモペリジン、ブロモベンゼン、1-ヨード-3-メチルベンゼン、2-ブロモ-4-メチルペリジン、2-ブロモ-5-メチルペリジン、2-ブロモ-3-メチルペリジン、1-フルオロ-2-ヨードベンゼン、4-ブロモ-2-メチルペリジン、3-ブロモ-5-メチルペリジン、および 1-ブロモ-3-メトキシベンゼンから作製した。

10

【0490】

実施例 43 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (dd, $J=0.8, 8.7$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.79 (dd, $J=7.4, 8.7$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=0.8, 7.4$ Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.18-3.97 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.28-1.34 (m, 10H). ESI-MS m/z : 390 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【0491】

実施例 44 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.54-1.83 (m, 4H), 1.34-1.45 (m, 1H). ESI-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0492】

実施例 45 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.38-8.35 (m, 1H), 8.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.26 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.18-3.97 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.28-1.34 (m, 10H). ESI-MS m/z : 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0493】

実施例 46 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.30-1.33 (m, 10H). ESI-MS m/z : 364 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0494】

実施例 47 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.39 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.96 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.28-1.34 (m, 10H). ESI-MS m/z : 378 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0495】

実施例 48 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 4.19-3.97 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.24-1.33 (m, 10H). ESI-MS m/z : 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0496】

実施例 67 および 81 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 25、28、73、80、82、95、147、148、152、および 156 を、キラル HPLC によって、対応するラセミ体、すなわち、それぞれ実施例 19、27、31、44、76、78、6

50

5、58、84、および41から分離した。

【0497】

実施例25：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54-8.56 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 4H), 1.34-1.44 (m, 1H). ESI-MS m/z: 368 (M+H)⁺.

【0498】

実施例28：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.77 (br, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.41 (dt, J=5.7, 8.3 Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.91 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 4.18-3.97 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.18-1.47 (m, 10H). ESI-MS m/z: 382 (M+H)⁺.

10

【0499】

実施例73：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (dd, J = 4.0, 9.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.16 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J= 9.2, 7.7, 3.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.97-4.21 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.11-2.28 (m, 3H), 1.56-2.01 (m, 6H), 1.35-1.48 (m, 1H). ESI-MS m/z: 383 (M+H)⁺.

【0500】

実施例80：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.54-1.83 (m, 4H), 1.34-1.45 (m, 1H). ESI-MS m/z: 382 (M+H)⁺.

20

【0501】

実施例82：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 6.59 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.07-4.17 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.06-2.28 (m, 3H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.55-1.85 (m, 4H), 1.37-1.48 (m, 1H). ESI-MS m/z: 401 (M+H)⁺.

30

【0502】

実施例95：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.84-6.90 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 3.76-3.90 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.82-2.12 (m, 6H), 1.48-1.64 (m, 3H). ESI-MS m/z: 382 (M+H)⁺.

【0503】

実施例147：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 3H), 4.23-4.33 (m, 1H), 3.94-4.16 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.04-2.20 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 5H), 1.49-1.65 (m, 3H). ESI-MS m/z: 383 (M+H)⁺.

40

【0504】

実施例148：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 1H), 3.94-4.15 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.04-2.19 (m, 2H), 1.76-1.98 (m, 5H), 1.47-1.66 (m, 3H). ESI-MS m/z: 399 (M+H)⁺.

【0505】

実施例152：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04-2.22 (m, 2H), 1.85-2.04 (m, 3H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.39-1.65 (m, 3H).

50

ESI-MS m/z : 379 (M+H)⁺.

【0506】

実施例 156: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.18-4.02 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.28-1.33 (m, 10H). ESI-MS m/z : 433 (M+H)⁺.

【0507】

実施例 42 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 26、53、130、132~136、138~139、および 142 を、0.03~1.0 mmol 反応スケールで、それぞれ中間体 19 および市販のヘテロアリアルハロゲン化合物: 2-ブロモピリジン、6-ブロモピリジン-2-カルボニトリル、1-ヨード-3-メトキシベンゼン、(3-ヨードフェニル)-ジメチルアミン、1-ヨード-4-メトキシベンゼン、4-[3-(3-ブロモフェニル)-プロピル]-モルホリン、1-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシベンゼン、2-(3-ヨードフェノキシ)-1-ピロリジン-1-イルエタノン、(4-ヨードフェニル)-ジメチルアミン、2-ブロモチアゾール、および 3-フルオロ-5-ヨードベンゾニトリルから作製した。

【0508】

実施例 130: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05-7.83 (m, br, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.46 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 5H), 2.22-1.46 (m, 10H), ESI-MS m/z : 397 (M+H)⁺.

【0509】

実施例 132: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, br, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.24-7.11 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 3.93-3.73 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.19-2.45 (m, 10H). ESI-MS m/z : 401 (M+H)⁺.

【0510】

実施例 133: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08-7.86 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 5H), 2.21-1.46 (m, 10H). ESI-MS m/z : 397 (M+H)⁺.

【0511】

実施例 134: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96-7.75 (m, 1H), 7.68-7.55 (m, 3H), 7.46-7.27 (m, 3H), 7.24-7.11 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.44-4.26 (m, 1H), 3.97-3.65 (m, 6H), 2.77-1.47 (m, 20H). ESI-MS m/z : 494 (M+H)⁺.

【0512】

実施例 135: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82-7.55 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.49-6.39 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 5H), 2.24-1.46 (m, 10H). ESI-MS m/z : 415 (M+H)⁺.

【0513】

実施例 136: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93-7.71 (m, br, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.36-4.25 (m, br, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.22-1.48 (m, 14H). ESI-MS m/z : 494 (M+H)⁺.

【0514】

実施例 138: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50-8.07 (m, br, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.91-3.67 (m, 2H), 2.95 (m, 6H), 2.22-1.46 (m, 10H). ESI-MS m/z : 410 (M+H)⁺.

【0515】

実施例 139: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65-7.56 (m, 2H), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.36-4.25 (m, br, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.22-1.48 (m, 14H). ESI-MS m/z : 494 (M+H)⁺.

z, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.05- (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.24-4.05 (m, 2H), 2.32-2.12 (m, 2H), 1.98-1.55 (m, 8H). ESI-MS m/z: 374 (M+H)⁺.

【0516】

実施例 142: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89-7.84 (m, 1H), 7.75 (s, br, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 3H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 2.30-1.45 (m, 10H). ESI-MS m/z: 410 (M+H)⁺.

【0517】

実施例 42 に類似の方式で、表 1 (下記) の実施例 59~61、76 および 141 を、0.03~4.16 mmol 反応スケールで、それぞれ中間体 20 および市販の 2-クロロ-6-メチルピラジン、3-ヨードベンゾニトリル、2-ブロモ-6-トリフルオロメチル-ピリジン、1,3-ジフルオロ-5-ヨードベンゼン、および 1-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシベンゼンから作製した。

10

【0518】

実施例 141: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, br, 1H), 8.20-8.06 (m, 1H), 7.91 (s, br, 1H), 7.15 (s, br, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.46-6.41 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.30-1.36 (m, 10H). ESI-MS m/z: 413 (M+H)⁺.

【0519】

実施例 42 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 75 を、0.11 mmol 反応スケールで、中間体 21 および市販の 4-ヨード-1,2-ジフルオロベンゼンから作製した。

20

【0520】

実施例 42 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 79 を、0.13 mmol 反応スケールで、中間体 22 および市販の 1-ブロモ-3,5-ジフルオロベンゼンから作製した。

【0521】

実施例 42 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 78 を、1.04 mmol 反応スケールで、中間体 23 および市販の 1-ヨード-3-フルオロベンゼンから作製した。

【0522】

30

実施例 42 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 137 を、0.1 mmol 反応スケールで、中間体 32 および市販の 1-ヨード-3-フルオロベンゼンから作製した。

【0523】

実施例 137: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.44 (d, br, J = 8 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 2.27-1.35 (m, 10H). ESI-MS m/z: 374.0 (M+H)⁺.

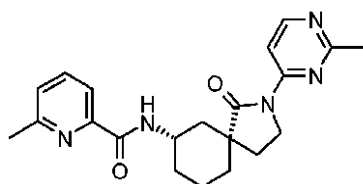
【0524】

実施例 62: シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド

40

【0525】

【化131】



【0526】

50

実施例 6 2 を前述のスキーム 2 の方法によって中間体 1 8 から、以下の通り調製した。

トルエン (1. 0 mL) 中の 4-クロロ-2-メチルピリミジン (0. 019 g、0. 148 mmol)、シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デク-7-イル)-アミド (0. 047 g、0. 162 mmol、中間体 1 8)、炭酸ジセシウム (0. 067 g、0. 206 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルムアダクト (0. 031 g、0. 030 mmol)、およびラセミ BINAP (0. 055 g、0. 089 mmol) を、80 °C で 6 時間加熱した。粗混合物を r t まで冷却し、触媒をろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた残留物を、RP-HPLC/MS 精製系 (勾配: 水中のアセトニトリル、サイクル時間 5 分に対して 3. 6 分で 24~95%。アセトニトリルの 40~68% の間の緩やかな勾配を、0. 75~3. 4 分の間で用いて近接して溶出する不純物を分離した。流速: 100 mL/分。移動相添加物: ギ酸アンモニウム 48 mM。カラム: Inertsil (登録商標) C8、30×50 mm、5 μm 粒径 (ジエールサイエンス株式会社) で精製して、表題化合物、シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デク-7-イル]-アミド 0. 032 g (57%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94-4.16 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.09-2.24 (m, 3H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.77 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.57-1.69 (m, 3H), 1.33-1.42 (m, 1H). ESI-MS m/z: 380 (M+H)⁺.

【0527】

実施例 6 2 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 6 5 および 6 6、150 および 151 を、2. 81 mmol 反応スケールで、それぞれ中間体 1 9 および市販の 4-クロロ-2-メチル-ピリミジンおよび 4-ブロモ-2-メチルピリジン、4-クロロ-2-トリフルオロメチル-ピリミジン、および 4-クロロ-2, 6-ジメチル-ピリミジンから作製した。

【0528】

実施例 6 5: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.06-7.15 (m, 3H), 4.23-4.33 (m, 1H), 3.94-4.16 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.04-2.20 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 5H), 1.49-1.65 (m, 3H). ESI-MS m/z: 383 (M+H)⁺.

【0529】

実施例 6 6: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.29 (bs, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.06-2.25 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 5H), 1.46-1.63 (m, 3H). ESI-MS m/z: 382 (M+H)⁺.

【0530】

実施例 151: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.14-4.29 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.74-2.01 (m, 5H), 1.44-1.67 (m, 3H). ESI-MS m/z: 437 (M+H)⁺.

【0531】

実施例 152: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 1H), 4.19-4.29 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.01-2.16 (m, 2H), 1.73-1.93 (m, 5H), 1.45-1.62 (m, 3H). ESI-MS m/z: 397 (M+H)⁺.

【0532】

実施例 6 2 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 140 を、0. 1 mmol 反応スケールで、中間体 3 2 および市販の 4-クロロ-2-メチル-ピリミジンから作製した。

【0533】

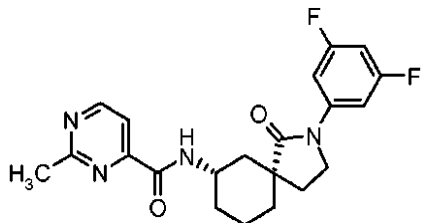
実施例140：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (s, br, 1H), 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 3.94-4.18 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.35-2.23 (m, 10H). ESI-MS m/z: 372 (M+H)⁺.

【0534】

実施例76：シス2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド

【0535】

【化132】



【0536】

実施例76をやはり、前述のスキーム1の方法によって中間体33から、以下の通り調製した。

丸底フラスコ中に、シス-7-アミノ-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン、HCl (10.8 g, 34.1 mmol)、2-メチルピリミジン-4-カルボン酸 (4.71 g, 34.1 mmol)、およびBOP (15.1 g, 34.1 mmol) で充填した。塩化メチレン (218 mL) を加え、混合物を0℃で冷却した。トリエチルアミン (14.2 mL, 102 mmol) を滴下添加した。混合物を、rtまで加温し、終夜rtで攪拌した。混合物を、塩化メチレン (100 mL) および水 (50 mL) で希釈した。水層を、CH₂Cl₂ (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物 (residue) を、酢酸エチルから結晶化して、表題化合物シス2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド 8.8 g (77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 6.60 (tt, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.07-2.28 (m, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 1.55-1.85 (m, 4H), 1.37-1.48 (m, 1H). ESI-MS m/z: 401 (M+H)⁺.

【0537】

実施例76に類似の方式で、表1(下記)中の実施例143~146を、0.05~0.07 mmol 反応スケールで、それぞれ中間体33および市販のチアゾール-2-カルボニルクロリド、2-メチル-チアゾール-4-カルボン酸、ペンタノイル、およびブチリルクロリドから作製した。

【0538】

実施例143：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.39 (d, br J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 6.62-6.55 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 1H), 3.72-3.81 (m, 2H), 1.35-2.28 (m, 10H). ESI-MS m/z: 392 (M+H)⁺.

【0539】

実施例144：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 6.54-6.61 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.30-2.29 (m, 10H). ESI-MS m/z: 406 (M+H)⁺.

【0540】

実施例145：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.31 (m, 2H), 6.56-6.63 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 3.93-4.05 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H), 1.22-2.23 (m, 16H), 0.91 (m

10

20

30

40

50

, 3H). ESI-MS m/z : 365 (M+H)⁺.

【0541】

実施例146: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.30 (m, 2H), 6.56-6.62 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.95-4.06 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 2H), 1.21-2.25 (m, 14H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

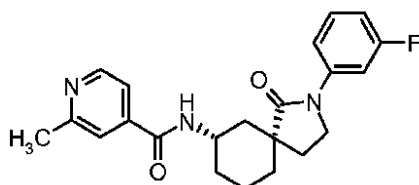
ESI-MS m/z : 351 (M+H)⁺.

【0542】

実施例78: シス-N-[2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル]-2-メチル-イソニコチンアミド

【0543】

【化133】



【0544】

実施例78をやはり、中間体13から以下の通り調製した。

[2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.010g、0.028mmol、中間体13)を、塩化メチレン(1.0mL)に溶解し、1,4-ジオキサン(0.7mL)中の塩化水素4Mを加えた。混合物を、終夜rtで攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、塩化メチレン(1.0mL)に溶解した。トリエチルアミン(0.015mL、0.11mmol)を加え、それに続いて、2-メチルイソニコチン酸(0.005g、0.033mmol)およびBOP(0.015g、0.033mmol)を加えた。混合物を、rtで4時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を、RP-HPLC/MS精製系(勾配: 水中のアセトニトリル、サイクル時間5分に対して3.6分で24~95%。アセトニトリル28~56%の間の緩やかな勾配を、0.75~3.3分の間で用いて近接して溶出する不純物を分離した。流速: 100mL/分。移動相添加物: ギ酸アンモニウム48mM。カラム: Inertsil(登録商標)C18、30×50mm、5μm粒径(ジエールサイエンス株式会社))で精製して、表題化合物、シス-N-[2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカ-7-イル]-2-メチル-イソニコチンアミド0.008g(80%)を白色固形物としてを得る。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.84-6.90 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 3.76-3.90 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.14-2.23 (m, 1H), 1.82-2.12 (m, 6H), 1.48-1.64 (m, 3H). ESI-MS m/z : 382 (M+H)⁺.

【0545】

実施例78に類似の方式で、表1中の実施例68~70、77および93~94を、0.03~0.16mmol反応スケールで、それぞれ中間体13および市販の5-フルオロピリジン-2-カルボン酸、2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸、ピリミジン-4-カルボン酸、イソニコチン酸、2-メチルイソニコチン酸、6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-カルボン酸、および6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸から作製した。

【0546】

実施例68: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 2H), 2.06-2.29 (m, 3H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.33-1.80 (m, 5H). ESI-MS m/z : 386 (M+H)⁺.

【0547】

実施例69: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.85 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.05-2.27 (m, 3H), 1.37-1.96 (m, 7H). ESI-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0548】

実施例78に類似の方式で、表1中の実施例38~40を、0.06mmol反応スケールで、それぞれ中間体14および市販のカルボン酸、すなわち、3-フルオロ安息香酸、ピコリン酸および6-メチルピリジン-2-カルボン酸から作製した。

【0549】

10

実施例38: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 4.16-3.93 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.23-1.52 (m, 10H). ESI-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0550】

実施例78に類似の方式で、表1中の実施例54~56を、0.03mmol反応スケールで、それぞれ中間体15および市販のカルボン酸、すなわち、ピコリン酸、6-メチルピラジン-2-カルボン酸およびピラジン-2-カルボン酸から作製した。

【0551】

実施例54: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54-8.57 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 6.55-6.62 (m, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 3.71-3.82 (m, 2H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.07-2.20 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H), 1.34-1.80 (m, 5H). ESI-MS m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20

【0552】

実施例55: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.18 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 6.56-6.63 (m, 1H), 4.09-4.20 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.07-2.29 (m, 3H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.35-1.83 (m, 5H). ESI-MS m/z : 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0553】

実施例78に類似の方式で、表1中の実施例41を、0.05mmol反応スケールで、中間体16および市販の6-メチルピリジン-2-カルボン酸から作製した。

30

【0554】

実施例41: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.18-4.02 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.28-1.33 (m, 10H). ESI-MS m/z : 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0555】

実施例78に類似の方式で、表1中の実施例58、84~85、89~92、96および149を、0.04~0.08mmol反応スケールで、それぞれ中間体17および市販のカルボン酸、すなわち、3-クロロ安息香酸、3-メチル安息香酸、3,5-ジフルオロ安息香酸、4-フルオロ安息香酸、3,4-ジフルオロ安息香酸、2-フルオロ安息香酸、2-メチルイソニコチン酸、6-トリフルオロメチルピリジン-2-カルボン酸および5-フルオロピリジン-2-カルボキシリックス酸から作製した。

40

【0556】

実施例58: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 1H), 3.94-4.15 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.04-2.19 (m, 2H), 1.76-1.98 (m, 5H), 1.47-1.66 (m, 3H). ESI-MS m/z : 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0557】

実施例84: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.1

50

9-4.29 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.04-2.22 (m, 2H), 1.85-2.04 (m, 3H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.39-1.65 (m, 3H). ESI-MS m/z : 379 (M+H)⁺.

【0558】

実施例 85: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 3.94-4.03 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.02-2.18 (m, 2H), 1.50-1.93 (m, 8H). ESI-MS m/z : 401 (M+H)⁺.

【0559】

実施例 89: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 3H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 1.44-2.00 (m, 8H). ESI-MS m/z : 383 (M+H)⁺.

【0560】

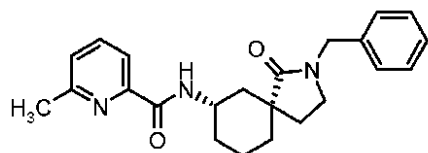
実施例 149: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16-8.22 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.07-2.24 (m, 3H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 4H), 1.34-1.42 (m, 1H). ESI-MS m/z : 384 (M+H)⁺.

【0561】

実施例 83: シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (2-ベンジル-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカ-7-イル) -アミド

【0562】

【化134】



【0563】

実施例 83 を、前述のスキーム 2 の方法によって中間体 18 から、以下の通り調製した。

0℃のシス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカ-7-イル) -アミド (0.100 g、0.348 mmol、中間体 18) の無水 THF (5.0 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (0.015 g、0.383 mmol) を加えた。反応混合物を、0℃で30分間攪拌し、次いで、臭化ベンジル (0.041 mL、0.348 mmol) を滴下添加した。混合物を、終夜 rt で攪拌し、次いで、水で急冷し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル: 100/0 から 0/100) によって精製して、表題化合物、シス-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 (2-ベンジル-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカ-7-イル) -アミド 0.115 g (88%) を、白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.33 (m, 6H), 4.45 (m, 2H), 4.01-4.11 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.95-2.12 (m, 4H), 1.70-1.89 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.45-1.50 (m, 1H), 1.32-1.42 (m, 1H). ESI-MS m/z : 378 (M+H)⁺.

【0564】

実施例 83 に類似の方式で、表 1 中の実施例 153 ~ 155 を、0.11 mmol 反応スケールで、それぞれ中間体 18 および市販のヨードメタン、ヨードエタン、および 1-ヨードプロパンから作製した。

【0565】

実施例153: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.99-4.12 (m, 1H), 3.28-3.33 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.95-2.14 (m, 3H), 1.26-1.87 (m, 7H). ESI-MS m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0566】

実施例154: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.04-2.13 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.26-1.87 (m, 7H), 1.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0567】

実施例155: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H), 3.20-3.33 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 2H), 1.95-2.02 (m, 1H), 1.25-1.87 (m, 9H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ESI-MS m/z : 330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

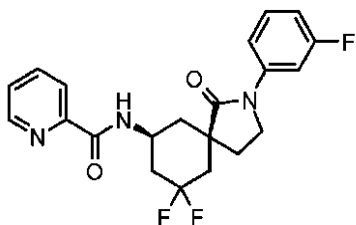
【0568】

実施例97: シス-ピリジン-2-カルボン酸 [9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカ-7-イル] -アミド

【0569】

【化135】

20



【0570】

実施例97を、前述のスキーム1の方法によって中間体24から、以下の通り調製した。

30

5, 5-ジフルオロ-1-[2-(3-フルオロフェニルアミノ)-エチル]-シクロヘキサン-1, 3-ジカルボン酸ジメチルエステル (0.37 mmol) から調製された粗シス-7-アミノ-2-(4-メトキシベンジル)-2-アザスピロ [4.5] デカン-1-オン、およびトリエチルアミン (0.141 mL, 1.01 mmol) の DCM (3.37 mL) 溶液に、0℃でピリジン-2-カルボニルクロリド・HCl (57.3 mg, 0.322 mmol) を加えた。反応混合物を、終夜 rt で攪拌し、次いで、DCM (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液および食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、逆相液体クロマトグラフィー/質量分析 (RP-HPLC/MS) 精製系 (勾配: 水中のアセトニトリル、サイクル時間 5 分に対して 3.6 分で 27~95%。アセトニトリル 38~68% の間の緩やかな勾配を、0.75~3.3 分の間で用いた。流速: 100 mL/分。移動相添加物: ギ酸アンモニウム 48 mM。カラム: Inertsil (登録商標) C8、30×50 mm、5 μm 粒径 (ジーエルサイエンス株式会社)) で精製して、表題化合物、ピリジン-2-カルボン酸 [9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ [4.5] デカ-7-イル] -アミド 27 mg を得る。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.27 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 4.40-4.56 (m, 1H), 3.77-3.91 (m, 2H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.24-2.44 (m, 3H), 2.07-2.16 (m, 2H), 1.93 (ddt, $J = 3.4, 12.8, 34.1$ Hz, 1H), 1.73 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H). ESI-MS m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

50

【0571】

実施例98、99、101および実施例102：

それぞれピリジン-2-カルボン酸 [(5R, 7S)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド；ピリジン-2-カルボン酸 [(5S, 7R)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド；ピリジン-2-カルボン酸 [(5S, 7S)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド；およびピリジン-2-カルボン酸 [(5R, 7R)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド。

10

【0572】

実施例101および102を、スキーム1の方法によって、ピリジン-2-カルボニルクロリドおよび前述のスキーム6におけるステップiおよびjによってトランス-9, 9-ジフルロ (difluoro)-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4, 5] デカン-7-カルボン酸メチルエステル (中間体24のステップ7) から作製することができる、中間体A-3 (R^2 は3-フルオロフェニルである) から作製した。

【0573】

実施例97および実施例101～102のトランス-ジアステレオマーの混合物を、HPLC (カラム：Chiralpak (登録商標) AD、250×20mm (Diacel)；移動相：ヘキサン中の15%イソプロパノール；流速：14mL/分；254nmのUV) によって分離して、各ジアステレオマーの2つの鏡像異性体を得た。キラルHPLCから得られた第1のピークを、任意に実施例99、ピリジン-2-カルボン酸 [(5S, 7R)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミドとして割り当て、キラルHPLCから得られた第2のピークを、実施例101、ピリジン-2-カルボン酸 [(5S, 7S)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミドとして任意に割り当て、キラルHPLCから得られた第3のピークを、実施例98、ピリジン-2-カルボン酸 [(5R, 7S)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミドとして任意に割り当て、キラルHPLCから得られた第4のピークを、実施例102、ピリジン-2-カルボン酸 [(5R, 7R)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミドとして任意に割り当てた。

20

30

【0574】

実施例98： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.27 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 4.40-4.56 (m, 1H), 3.77-3.91 (m, 2H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.24-2.44 (m, 3H), 2.07-2.16 (m, 2H), 1.93 (ddt, $J = 3.4, 12.8, 34.1$ Hz, 1H), 1.73 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H). ESI-MS m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

【0575】

実施例99： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.27 (br d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 4.40-4.56 (m, 1H), 3.77-3.91 (m, 2H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.24-2.44 (m, 3H), 2.07-2.16 (m, 2H), 1.93 (ddt, $J = 3.4, 12.8, 34.1$ Hz, 1H), 1.73 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H). ESI-MS m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

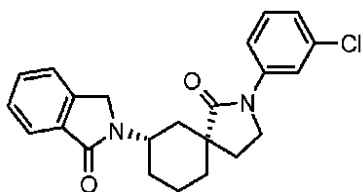
【0576】

実施例100：シス-2-[2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル]-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン

50

【0577】

【化136】



【0578】

実施例100を、前述のスキーム21の方法によって中間体1から、以下の通り調製した。

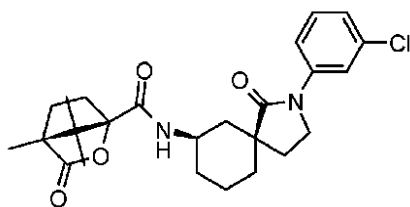
1, 2-ジクロロエタン (2.0 mL) 中の7-アミノ-2-(3-クロロフェニル)-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン (0.080 g、0.287 mmol、中間体1)、2-ホルミル安息香酸メチル (0.047 g、0.287 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.061 g、0.287 mmol) および酢酸1滴の混合物を、終夜rtで撹拌した。反応混合物を、水で急冷し、酢酸エチル (20.0 mL) で希釈した。有機層を、水および食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、分取TLC (酢酸エチル) によって精製して、表題化合物、シス-2-[2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-イル]-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン 0.013 g (12%) ならびにトランスジアステレオマー 0.032 g (28%) を得た。TLCプレート上の低極性スポットを、トランスとして割り当て、極性スポットを、シス、実施例100として割り当てた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.82-7.85 (m, 1H), 7.74 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 4H), 7.28 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = 8.1, 2.1, 1.1$ Hz), 4.41-4.49 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.75-3.84 (m, 2H), 2.18-2.34 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 3H), 1.55-1.75 (m, 5H). ESI-MS m/z : 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0579】

(1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸[(5R, 7R)-2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-イル]-アミド

【0580】

【化137】



【0581】

本発明の化合物の絶対立体化学を決定するために、(1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸[(5R, 7R)-2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デカン-7-イル]-アミドを、前述のスキーム1の方法によって中間体3から、以下の通り作製した。

(5R, 7R)-7-アミノ-2-(3-クロロフェニル)-2-アザースピロ[4.5]デカン-1-オン (0.130 g、0.467 mmol、中間体3) を、塩化メチレン (10.0 mL) に溶解した。トリエチルアミン (0.0708 g、0.699 mmol) を加え、それに続いて、(1S)-(-)-カンファン酸クロリド (0.101 g、0.466 mmol) を加えた。混合物を、rtで1時間撹拌し、減圧下で濃縮した。

残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製して、表題化合物 0.20 g (93%) を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 2H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 5H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.50-1.61 (m, 4H), 1.27-1.35 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ESI-MS m/z: 459 (M+H)⁺.

【0582】

(1S, 4R) - 4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 [(5R, 7R) - 2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デク-7-イル] - アミドの単結晶 (single crystal) を、メタノール中で成長させ、その絶対構造を、X線によって決定し確認した。

10

【0583】

(1S, 4R) - 4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 [(5R, 7R) - 2-(3-クロロフェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デク-7-イル] - アミドに類似の方式で、(1S, 4R) - 4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 [(5R, 7R) - 2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デク-7-イル] - アミドを、0.54 mmol 反応スケールで中間体 36 および (1S) - (-) - カンファン酸から作製した。

20

(1S, 4R) - 4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 [(5R, 7R) - 2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デク-7-イル] - アミドの単結晶を、メタノール中で成長させ、その絶対構造を、X線によって決定し確認した。

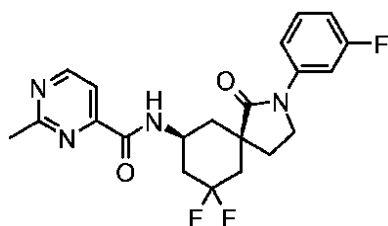
【0584】

実施例 129: シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デク-7-イル] - アミド

【0585】

【化138】

30



【0586】

実施例 129 を、前述のスキーム 2 の方法によって中間体 26 から、以下の通り調製した。

40

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中のシス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 (9, 9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4. 5] デク-7-イル) - アミド (300 mg, 0.6 mmol)、3-フルオロヨードベンゼン (287 mg, 1.29 mmol)、炭酸カリウム (179 mg, 1.29 mmol)、ヨウ化銅 (I) (190 mg, 0.647 mmol)、および (1R, 2R) - N, N'-ジメチル-シクロヘキサン-1, 2-ジアミン (92 mg, 0.65 mmol) を、封管に入れた。反応混合物を、100 °C で終夜加熱した。粗混合物を、rt まで冷却し、DCM (50 mL) で希釈した。有機層を、アンモニア水/水 (1:1, 2 × 20 mL) および食塩水で洗浄、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、CombiFlash (登録商標) 系 (25 g シリカゲルカートリッジ; 勾配: DCM 中の 0 から 50% 酢酸エチル

50

）によって精製して、表題化合物、シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸〔9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ〔4. 5〕デク-7-イル〕-アミド 135 mg (35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 5.0, 1H), 7.94 (d, J = 8.2, 1H), 7.83 (d, J = 5.0, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.35-1.74 (m, 6H), 1.69 (t, J = 12.8, 1H). ESI-MS m/z: 404 (M+H)⁺.

【0587】

実施例129の2つの鏡像異性体の混合物を、HPLC（カラム：Chiralpak（登録商標）AD、250×20mm（Diacel）；移動相：ヘキサン中の15%イソプロパノール；流速：14mL/分；254nmのUV）によって分離して、2つの鏡像異性体を得た。キラルHPLCから得られた第1のピークを、実施例103、2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸〔(5S, 7R)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ〔4. 5〕デク-7-イル〕-アミドとして任意に割り当て、キラルHPLCから得られた第2のピークを、実施例104、2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸〔(5R, 7S)-9, 9-ジフルオロ-2-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ〔4. 5〕デク-7-イル〕-アミドとして任意に割り当てた。

【0588】

実施例129に類似の方式で、表1（下記）中の実施例105を、0.216mmol 反応スケールで、中間体26および市販の3, 5-ジフルオロヨードベンゼンから作製した。

【0589】

実施例129に類似の方式で、表1（下記）の実施例106および110～112を、0.097～0.233mmol 反応スケールで、それぞれ中間体28および市販の4-フルオロヨードベンゼン、3, 5-ジフルオロヨードベンゼン、2-クロロ-5-フルオロピリジン、4-クロロ-2-メチルピリミジンから作製した。

【0590】

実施例129に類似の方式で、表1（下記）中の実施例107～109を、0.093～0.233mmol 反応スケールで、それぞれ中間体27および市販の3-フルオロヨードベンゼン、4-クロロ-2-メチルピリミジン、2-クロロ-5-フルオロピリジンから作製した。

【0591】

実施例129に類似の方式で、表1（下記）中の実施例128を、0.214mmol 反応スケールで、中間体29および市販の4-クロロ-2-メチルピリミジンから作製した。

【0592】

実施例103および104に類似の方式で、表1（下記）中の実施例110、109、および128を、キラルHPLCによって、これらの対応する鏡像異性体、すなわち、それぞれ実施例113（第1のピーク）および114（第2のピーク）、120（第1のピーク）および121（第2のピーク）、ならびに127（第1のピーク）に分離した。

【0593】

実施例103：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 5.0, 1H), 7.94 (d, J = 8.2, 1H), 7.83 (d, J = 5.0, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.35-1.74 (m, 6H), 1.69 (t, J = 12.8, 1H). ESI-MS m/z: 404 (M+H)⁺.

【0594】

実施例104：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 5.0, 1H), 7.94 (d, J = 8.2, 1H), 7.83 (d, J = 5.0, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.35-1.74 (m, 6

H), 1.69 (t, J = 12.8, 1H). ESI-MS m/z: 404 (M+H)⁺.

【0595】

実施例105: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J = 5.0, 1H), 8.57 (d, J = 5.0, 1H), 7.84 (d, J = 5.0, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.59-6.51 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.40-1.97 (m, 8H). ESI-MS m/z: 437 (M+H)⁺.

【0596】

実施例106: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58-8.55 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 4.57-4.43 (m, 1H), 3.92-3.75 (m, 2H), 2.70-1.81 (m, 7H), 1.73 (t, J = 12.8, 1H). ESI-MS m/z: 404 (M+H)⁺.

【0597】

実施例107: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 3.93-3.78 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.45-1.84 (m, 6H), 1.75 (t, J = 12.7 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 418 (M+H)⁺.

【0598】

実施例108: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.19-3.95 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.40-1.82 (m, 6H), 1.72 (t, J = 12.7 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 416 (M+H)⁺.

【0599】

実施例109: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (dd, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.43-1.83 (m, 6H), 1.76 (t, J = 12.8 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 419 (M+H)⁺.

【0600】

実施例110: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.64 (tt, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.46-1.82 (m, 6H), 1.71 (t, J = 12.7 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 422 (M+H)⁺.

【0601】

実施例111: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.17-3.98 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.42-1.81 (m, 6H), 1.74 (t, J = 12.7 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 405 (M+H)⁺.

【0602】

実施例112: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58-8.51 (m, 2H), 8.22-8.16 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 4.22-3.97 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.43-1.82 (m, 6H), 1.71 (t, J = 12.6 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 402 (M+H)⁺.

【0603】

実施例113: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.64 (tt, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 3.89

-3.76 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.46-1.82 (m, 6H), 1.71 (t, J = 12.7 Hz, 1H).
ESI-MS m/z: 422 (M+H)⁺.

【0604】

実施例 114: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 6.64 (tt, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.46-1.82 (m, 6H), 1.71 (t, J = 12.7 Hz, 1H).
ESI-MS m/z: 422 (M+H)⁺.

【0605】

実施例 120: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.19-4.01 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.40-2.07 (m, 5H), 1.96-1.78 (m, 1H), 1.67 9t, J = 12.3, 1H). ESI-MS m/z: 419 (M+H)⁺.

【0606】

実施例 121: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.19-4.01 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.40-2.07 (m, 5H), 1.96-1.78 (m, 1H), 1.67 9t, J = 12.3, 1H). ESI-MS m/z: 419 (M+H)⁺.

【0607】

実施例 127: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (dd, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.43-1.83 (m, 6H), 1.76 (t, J = 12.8 Hz, 1H). ESI-MS m/z: 419 (M+H)⁺.

【0608】

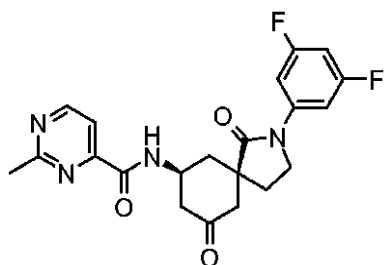
実施例 128: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.19-4.01 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.40-2.07 (m, 5H), 1.96-1.78 (m, 1H), 1.67 9t, J = 12.3, 1H). ESI-MS m/z: 419 (M+H)⁺.

【0609】

実施例 115: シス-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,9-ジオキソ-2-アザスピロ [4.5]デク-7-イル]-アミド

【0610】

【化139】



【0611】

実施例 115を、前述のスキーム23の方法によって中間体30から、以下の通り調製した。

シス-13-アミノ-9-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-9-アザスピロ [4.1.4.3]テトラデカン-8-オン (300mg、0.887mmol) および 2-メチルピリミジン-4-カルボン酸 (128mg、1.05mmol) のDCM (6mL) 溶液に、PYBOP (508mg、0.975mmol) および

10

20

30

40

50

トリエチルアミン (0.27 mL、1.95 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌し、濃縮した。残留物を、シリカゲル (ヘキサン中の 0 から 70 % EtOAc) のクロマトグラフィーを行って中間体 (300 mg) を得、これを、THF (5 mL) に溶解し、それに続いて、水 (5 mL) 中で 3.0 M HCl を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌し、濃縮した。残留物を、DCM (20 mL) に懸濁し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で急冷した。水層を DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を、シリカゲル (ヘキサン中の 0 から 80 % EtOAc) のクロマトグラフィーを行って、表題化合物、シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,9-ジオキソ-2-アザスピロ [4.5] デク-7-イル]-アミド 190 mg (2つのステップに対して 49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.65 (tt, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.62-4.50 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 2H), 2.96-2.76 (m, 5H), 2.59 (dd, J = 13.6, 11.4 Hz, 1H), 2.44-2.09 (m, 5H). ESI-MS m/z: 415 (M+H)⁺.

【0612】

実施例 115 に類似の方式で、表 1 (下記) 中の実施例 124 を、1.15 mmol 反応スケールで中間体 31 および市販の 6-メチルピコリン酸から作製した。

【0613】

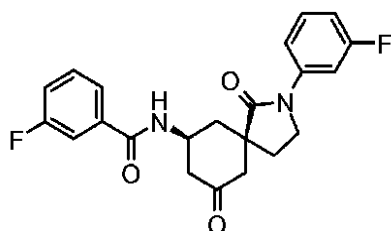
実施例 124: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 6.93-6.87 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.81 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.56 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.43-2.07 (m, 5H). ESI-MS m/z: 396 (M+H)⁺.

【0614】

実施例 123: シス-3-フルオロ-N-[2-(3-フルオロフェニル)-1,9-ジオキソ-2-アザスピロ [4.5] デク-7-イル]-ベンズアミド

【0615】

【化140】



【0616】

実施例 123 を、前述のスキーム 23 の方法によって中間体 31 から、以下の通り調製した。

シス-13-アミノ-9-(3-フルオロフェニル)-1,4-ジオキサ-9-アザジスピロ [4.1.4.3] テトラデカン-8-オン (370 mg、1.15 mmol) およびトリエチルアミン (0.40 mL、2.9 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、-78 °C で 3-フルオロベンゾイルクロリド (220 mg、1.38 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌し、DCM (50 mL) で希釈した。有機層を、飽和 NaHCO₃ および食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル (勾配: ヘキサン中の 0 から 70 % EtOAc) のクロマトグラフィーを行って、中間体 (300 mg) を得、これを THF (5 mL) に溶解し、それに続いて、水 (5 mL) 中の 3.0 M HCl を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌し、濃縮した。残留物を、DCM (20 mL) に懸濁し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で急冷した。水層を DCM (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残留物を、シリカゲル (ヘキサン中の 0 から 80 % EtOAc) のクロマトグラフィーを行って、表題化合物

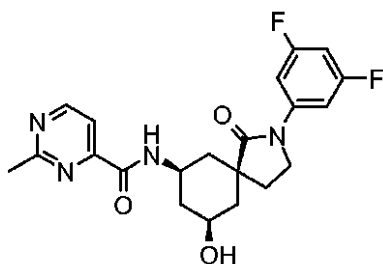
、シス-3-フルオロ-N-[2-(3-フルオロフェニル)-1,9-ジオキソ-2-アザースピロ[4.5]デク-7-イル]-ベンズアミド 162 mg (2つのステップに対して21%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.51 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.33-2.11 (m, 4H). ESI-MS m/z: 399 (M+H)⁺.

【0617】

実施例116: シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオルフェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デク-7-イル]-アミド

【0618】

【化141】

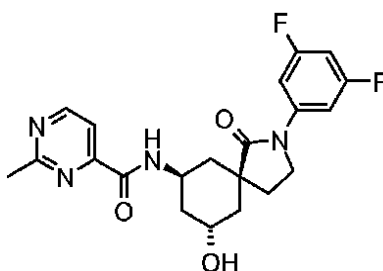


【0619】

実施例117: トランス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオルフェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザースピロ[4.5]デク-7-イル]-アミド

【0620】

【化142】



【0621】

経路1: 実施例116および117を、前述のスキーム23の方法によって実施例115から、以下の通り調製した。

THF (3 mL) 中のシス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,9-ジオキソ-2-アザースピロ[4.5]デク-7-イル]-アミド (40 mg, 0.0965 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (7.3 mg, 0.193 mmol) の反応混合物を、室温で4時間攪拌した。反応混合物を、水で急冷し、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、HPLCによって精製して、2つのジアステレオマーを得た。HPLCから得られた第1のピーク (逆相液体クロマトグラフィー/質量分析 (RP-HPLC/MS) 精製系で精製した。勾配: 水中のアセトニトリル、サイクル時間5分に対して3.6分で18~95%。アセトニトリル23~46%の間の緩やかな勾配を、0.6~3.0分の間で用いて近接して溶出する不純物を分離した。流速: 100 mL/分。移動相添加物: ギ酸アンモニウム 48 mM。カラム: Inertsil C8、30 × 50 mm、5 μm 粒径) を、実施例116、シス-2-メチル-ピリミジン-4

10

20

30

40

50

ーカルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド (4 mg) として割り当て、HPLC から得られた第2のピークを実施例117、トランス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド (6 mg) として割り当てた。

【0622】

実施例116: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.67-6.60 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 4.01-4.17 (m, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 2H), 2.01-1.44 (m, 5H). ESI-MS m/z : 417 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0623】

実施例117: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 6.67-6.58 (m, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.16-1.72 (m, 6H). ESI-MS m/z : 417 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0624】

経路2: 実施例117をやはり、以下の通り作製した。

シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1, 9-ジオキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド (20 mg, 0. 048 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、-78°C で THF (0. 1 mL, 0. 1 mmol) 中で L-セレクトリド 1. 0 M を加えた。反応混合物を、-78°C で 1 時間攪拌し、氷で急冷した。水層を、DCM (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、HPLC によって精製して、表題化合物 5 mg (25%) を得た。

20

【0625】

実施例117に類似の方式 (経路2) で、表1 (下記) 中の実施例125を、0. 176 mmol 反応スケールで実施例123から作製した。

【0626】

実施例125: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (br s, 1H), 7.62-7.46 (m, 3H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.89-3.70 (m, 2H), 2.26-2.01 (m, 4H), 1.81 (dq, $J=14.4, 4.6$ Hz, 2H), 1.64 (dq, $J=9.7, 4.0$ Hz, 1H), 1.45 (dq, $J=13.4, 9.4$ Hz, 1H). ESI-MS m/z : 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0627】

実施例117に類似の方式 (経路2) で、表1 (下記) 中の実施例126を、0. 114 mmol 反応スケールで実施例124から作製した。

【0628】

実施例126: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.21-2.00 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 3H). ESI-MS m/z : 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

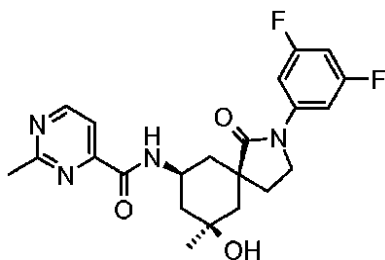
40

【0629】

実施例119: シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-9-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド

【0630】

【化 1 4 3】



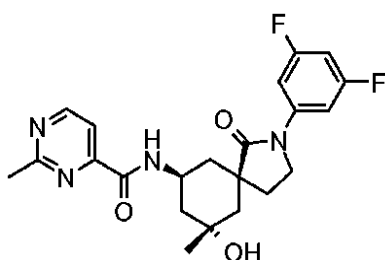
【0 6 3 1】

10

実施例 118：トランス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-9-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4.5] デカ-7-イル]-アミド

【0 6 3 2】

【化 1 4 4】



20

【0 6 3 3】

実施例 119 および 118 を、前述のスキーム 23 の方法によって実施例 115 から調製した。

シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,9-ジオキソ-2-アザースピロ [4.5] デカ-7-イル]-アミド (30 mg、0.0724 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、エーテル (0.05 mL) 中で -78 °C でメチルマグネシウムブロミド 3.0 M を加えた。反応混合物を、-78 °C で 1 時間攪拌し、水で急冷した。水層を、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、RP-HPLC/MS 精製系 (勾配：水中のアセトニトリル、サイクル時間 5 分に対して 3.6 分で 24 ~ 95 %。アセトニトリル 26 ~ 56 % の間の緩やかな勾配を、0.75 ~ 3.4 分の間で用いて近接して溶出する不純物を分離した。流速：100 mL/分。移動相添加物：ギ酸アンモニウム 48 mM。カラム：Inertsil (登録商標) C8、30 × 50 mm、5 μm 粒径) によって精製し 2 つのジアステレオマーを得た。HPLC から得られた第 1 のピークを、実施例 119、シス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-9-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4.5] デカ-7-イル]-アミド (2 mg) として割り当て、HPLC から得られた第 2 のピークを、実施例 118、トランス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3,5-ジフルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-9-メチル-1-オキソ-2-アザースピロ [4.5] デカ-7-イル]-アミド (3 mg) として割り当てた。

30

40

【0 6 3 4】

実施例 118：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.65-6.58 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.92 (d, J = 14.2, 1H), 1.74-1.54 (m, 3H), 1.38 (s, 3H). ESI-MS m/z: 431 (M+H)⁺.

【0 6 3 5】

50

実施例 1 1 9 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.65-6.58 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.92 (d, $J = 14.2$, 1H), 1.74-1.54 (m, 3H), 1.38 (s, 3H). ESI-MS m/z : 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

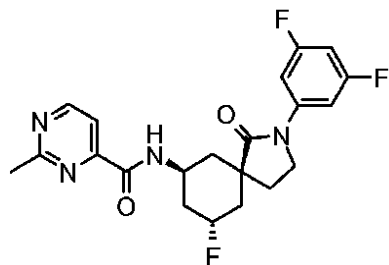
【0636】

実施例 1 2 2 : トランス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-9-フルオロ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド

【0637】

【化145】

10



【0638】

実施例 1 2 2 を、前述のスキーム 2 3 の方法によって実施例 1 1 7 から、以下の通り調製した。

トランス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド (粗、 <0.121 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、 0°C で DAST (20.3 μL 、0.154 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で終夜攪拌し、飽和 NaHCO_3 水溶液で急冷した。水層を、DCM で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル (ヘキサン中の 0 から 70% EtOAc) のクロマトグラフィーを行って、表題化合物、トランス-2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-9-フルオロ-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -アミド 2 mg を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.54 (tt, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 1H), 3.79-3.66 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 3H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.74-1.54 (m, 2H). ESI-MS m/z : 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0639】

実施例 1 3 1 : シス-3-フルオロ-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デク-7-イル] -ベンズアミド

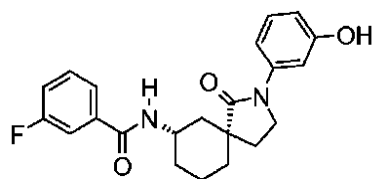
【0640】

【化146】

20

30

40



【0641】

実施例 1 3 1 を、前述のスキーム 2 2 (ステップ c) の方法によって実施例 1 3 0 から、以下の通り作製した。

シス-3-フルオロ-N-[2-(3-メトキシフェニル)-1-オキソ-2-ア

50

ザースピロ [4. 5] デクー7-イル] -ベンズアミド (150 mg、0.38 mmol) を含むバイアルに、ジクロロメタン 20 mL を加えた。溶液を -70 °C で冷却した。ジクロロメタン中の 2 M 三臭化ホウ素 2 mL を加え、混合物を r t までゆっくりと加温し、r t で 40 時間攪拌した。

【0642】

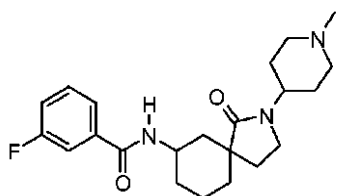
反応を冷水で急冷し、有機層を分離した。沈殿物を、DCM および酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、逆相液体クロマトグラフィー/質量分析 (RP-HPLC/MS) 精製系 (勾配: 水中のアセトニトリル、サイクル時間 5 分に対して 3.6 分で 25~95%。アセトニトリル 27~56% の間の緩やかな勾配を、0.75~3.4 分の間で用いて、近接して溶出する不純物を分離した。流速: 100 mL/分。移動相添加物: 酢酸アンモニウム 48 mM。カラム: Inertsil (登録商標) C18、30×50 mm、5 μm 粒径 (ジエールサイエンス株式会社)) で精製して表題化合物 50 mg (26%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 6.58 (s, br, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 2.24 - 1.44 (m, 10H). ESI-MS m/z: 383.0 (M+H)⁺.

【0643】

実施例 157: 3-フルオロ-N-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デクー7-イル] -ベンズアミド

【0644】

【化147】



【0645】

実施例 157 を、前述のスキーム 24 の方法によって中間体 35 から、以下の通り作製した。

4-[7-(3-フルオロベンゾイルアミノ)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デクー2-イル] -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.135 g、0.285 mmol) を、CH₂Cl₂ (2.0 mL) に溶解した。1,4-ジオキサン (1.0 mL) 中の塩化水素 4 M を加え、混合物を終夜 r t で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、2つのジアステレオマーの混合物 (シス/トランス: 3/2; LC-MS 方法 C で、0.77 分の RT を有する第 1 のピークをシスとして割り当て、0.81 分の RT を有する第 2 のピークをトランスとして割り当てた。) を得た。ESI-MS m/z: 374 (M+H)⁺。これをさらに精製せずに次のステップに用いた。3-フルオロ-N-(1-オキソ-2-ピペリジン-4-イル)-2-アザースピロ [4. 5] デクー7-イル] -ベンズアミド (0.050 g、0.13 mmol) を CH₂Cl₂ (2.3 mL) に溶解し、ホルムアルデヒド (0.011 g、0.13 mmol, 37% 水溶液) を加え、それに続いて、ナトリウムトリアセトキシボロンヒドリド (0.043 g、0.20 mmol) を加えた。混合物を終夜 r t で攪拌し、次いで、氷で急冷した。混合物を、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈した。有機層を、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し減圧下で濃縮した。得られた残留物を、RP-HPLC/MS (勾配: 水中のアセトニトリル、サイクル時間 5 分に対して 2.5 分で 5~95%。アセトニトリル 5~20% の間の緩やかな勾配を 0.5~2.0 分の間で用いた。流速: 77 mL/分。移動相添加物: ギ酸アンモニウム 84 mM。カラム: SunFire C18、19×50 mm、5 μm 粒径) で精製して、表題化合物 3-フルオロ-N-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デクー7-イル] -

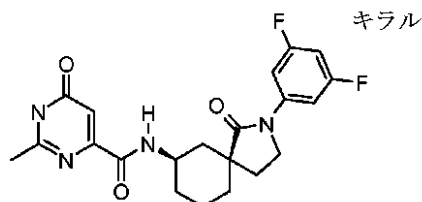
ベンズアミド 0.011 g (21%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.5 (s, 0.6 H), 7.60-7.69 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 1H), 5.92 (d, J = 6.8 Hz, 0.4 H), 4.55-4.65 (m, 0.4 H), 4.27-4.37 (m, 0.6 H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.21-3.34 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.29 (s, 1.8 H), 2.28 (s, 1.2H), 1.30-2.24 (m, 16H). ESI-MS m/z: 388 (M+H)⁺.

【0646】

実施例 159: 2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-4-カルボン酸 [(5R, 7R)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] アミド

【0647】

【化148】



【0648】

実施例 159 を、前述のスキーム 1 の方法によって中間体 36 から、以下の通り作製した。

中間体 36 (5R, 7R)-7-アミノ-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-アザースピロ [4. 5] デカ-1-オン (80 mg, 0.28 mmol)、トリエチルアミン (0.16 mL, 1.14 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に、6-ヒドロキシ-2-メチル-ピリミジン-4-カルボキシリックス酸 (49 mg, 0.32 mmol)、HOBt (51 mg, 0.38 mmol) および EDCI (73 mg, 0.38 mmol) を加えた。混合物を終夜 rt で攪拌した。溶媒を、Genevac で除去し、得られた残留物をスペクトロメトリー (RP-HPLC/MS) 精製系 (勾配: 水中のアセトニトリル、サイクル時間 5 分に対して 3.9 分で 25~95%)。流速: 100 mL/分。移動相添加物: ギ酸アンモニウム 48 mM。カラム: Inertsil C18、30 × 50 mm、5 μm 粒径) で精製して、表題化合物 2-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリミジン-4-カルボン酸 [(5R, 7R)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-2-アザースピロ [4. 5] デカ-7-イル] アミド 26 mg (22%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.0 (bs, 1 H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.56-6.63 (m, 1H), 4.02-4.12 (m, 1 H), 3.73-3.80 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.04-2.26 (m, 3H), 1.86-1.95 (m, 2H), 1.34-1.80 (m, 5H). ESI-MS m/z: 417 (M+H)⁺.

【0649】

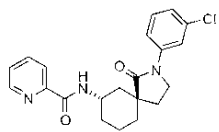
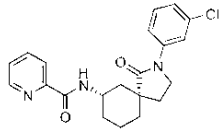
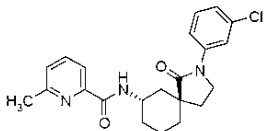
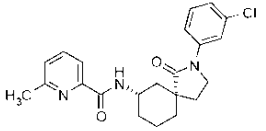
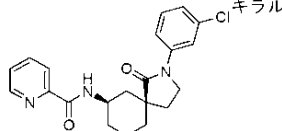
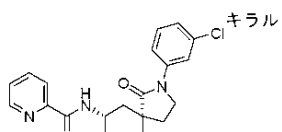
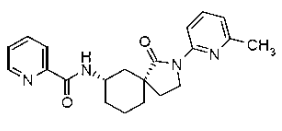
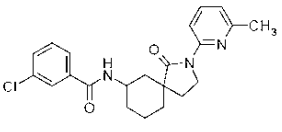
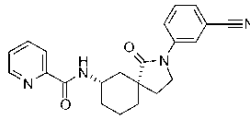
10

20

30

【表 1】

表1: スピロラクタム誘導体

実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
1		<i>trans</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-クロロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.46 質量計算値: 383 m/z (M+H): 384
2		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-クロロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.39 質量計算値: 383 m/z (M+H): 384
3		<i>trans</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-クロロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.54 質量計算値: 397 m/z (M+H): 398
4		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-クロロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.47 質量計算値: 397 m/z (M+H): 398
5		ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3-クロロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.38 質量計算値: 383 m/z (M+H): 384
6		ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-(3-クロロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.38 質量計算値: 383 m/z (M+H): 384
7		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.26 質量計算値: 364 m/z (M+H): 365
8		3-クロロ-N-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.49 質量計算値: 397 m/z (M+H): 398
9		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-シアノ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.20 質量計算値: 374 m/z (M+H): 375

10

20

30

40

実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
10		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-シアノ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.30 質量計算値: 388 m/z (M+H): 389
11		<i>cis</i> -6-メチル-ピラジン-2-カルボン酸[2-(3-シアノ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.15 質量計算値: 389 m/z (M+H): 390
12		<i>cis</i> -6-メチル-ピラジン-2-カルボン酸[2-(3-クロロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.33 質量計算値: 398 m/z (M+H): 399
13		<i>cis</i> -ピラジン-2-カルボン酸[2-(3-クロロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.23 質量計算値: 384 m/z (M+H): 385
14		<i>cis</i> -1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸[2-(3-クロロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.21 質量計算値: 386 m/z (M+H): 387
15		<i>cis</i> - <i>N</i> -[2-(3-シアノ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド	方法:C RT: 1.30 質量計算値: 391 m/z (M+H): 392
16		<i>cis</i> - <i>N</i> -[2-(3-シアノ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-3-クロロ-ベンズアミド	方法:C RT: 1.40 質量計算値: 407 m/z (M+H): 408
17		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:B RT: 1.00 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382
18		<i>trans</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:B RT: 1.10 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382

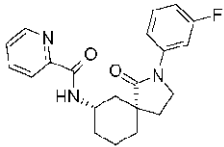
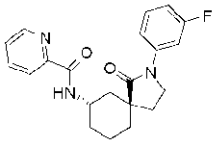
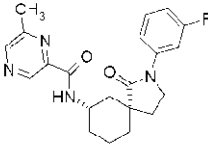
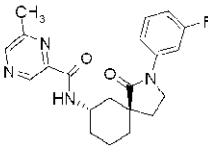
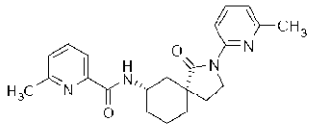
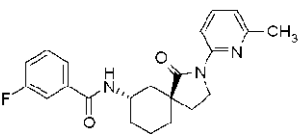
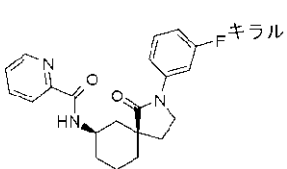
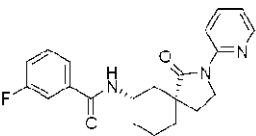
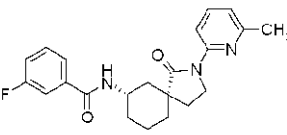
10

20

30

40

50

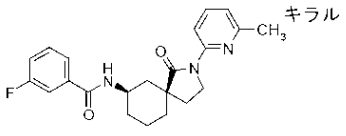
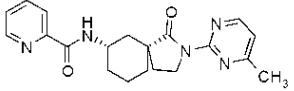
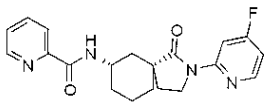
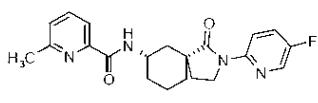
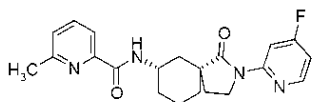
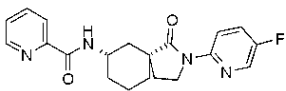
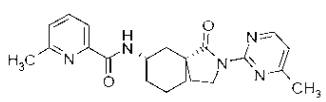
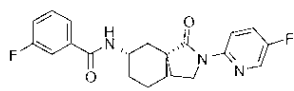
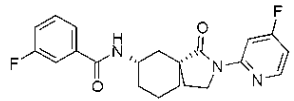
実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
19		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:B RT: 0.82 質量計算値: 367 m/z (M+H): 368
20		<i>trans</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:B RT: 0.95 質量計算値: 367 m/z (M+H): 368
21		<i>cis</i> -6-メチル-ピラジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:B RT: 0.84 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
22		<i>trans</i> -6-メチル-ピラジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:B RT: 0.89 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
23		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.38 質量計算値: 378 m/z (M+H): 379
24		<i>trans</i> -3-フルオロ-N-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.43 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382
25		ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.30 質量計算値: 367 m/z (M+H): 368
26		3-フルオロ-N-(1-オキソ-2-ピリジン-2-イル-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-ベンズアミド	方法:C RT: 1.26 質量計算値: 367 m/z (M+H): 368
27		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.39 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382

10

20

30

40

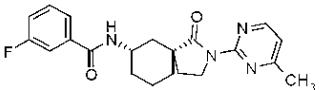
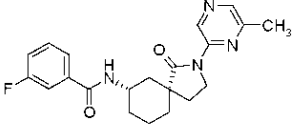
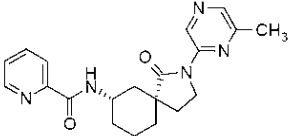
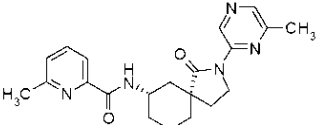
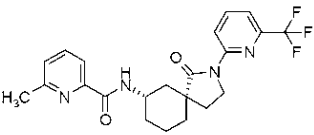
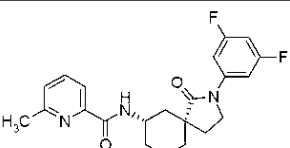
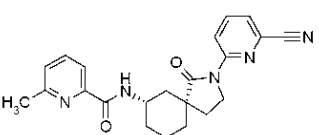
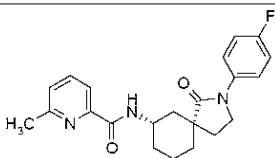
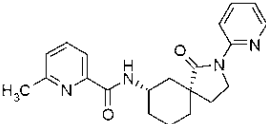
実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
28		3-フルオロ-N-[(5R,7R)-2-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.38 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382
29		cis-ピリジン-2-カルボン酸[2-(4-メチル-ピリミジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 0.75 質量計算値: 365 m/z (M+H): 366
30		cis-ピリジン-2-カルボン酸[2-(4-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.16 質量計算値: 368 m/z (M+H): 369
31		cis-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.28 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
32		cis-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(4-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.30 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
33		cis-ピリジン-2-カルボン酸[2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.15 質量計算値: 368 m/z (M+H): 369
34		cis-6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(4-メチル-ピリミジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 0.88 質量計算値: 379 m/z (M+H): 380
35		cis-3-フルオロ-N-[2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:A RT: 1.28 質量計算値: 385 m/z (M+H): 386
36		cis-3-フルオロ-N-[2-(4-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:A RT: 1.28 質量計算値: 385 m/z (M+H): 386

10

20

30

40

実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
37		<i>cis</i> -3-フルオロ- <i>N</i> -[2-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:A RT: 0.92 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
38		<i>cis</i> -3-フルオロ- <i>N</i> -[2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.25 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
39		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.10 質量計算値: 365 m/z (M+H): 366
40		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.25 質量計算値: 379 m/z (M+H): 380
41		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[1-オキソ-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.59 質量計算値: 432 m/z (M+H): 433
42		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.48 質量計算値: 399 m/z (M+H): 400
43		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(6-シアノ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.38 質量計算値: 389 m/z (M+H): 390
44		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(4-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.36 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382
45		6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸(1-オキソ-2-ピリジン-2-イル-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-アミド	方法:C RT: 1.26 質量計算値: 364 m/z (M+H): 365

10

20

30

40

実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
46		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸(1-オキソ-2-フェニル-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-アミド	方法:C RT: 1.32 質量計算値: 363 m/z (M+H): 364
47		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸(1-オキソ-2-m-トリル-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-アミド	方法:C RT: 1.41 質量計算値: 377 m/z (M+H): 378
48		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(4-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.33 質量計算値: 378 m/z (M+H): 379
49		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(5-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.33 質量計算値: 378 m/z (M+H): 379
50		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.10 質量計算値: 378 m/z (M+H): 379
51		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(2-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.27 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382
52		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.15 質量計算値: 378 m/z (M+H): 379
53		<i>cis</i> -N-[2-(6-シアノ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド	方法:C RT: 1.34 質量計算値: 392 m/z (M+H): 393
54		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.39 質量計算値: 385 m/z (M+H): 386

実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
55		<i>cis</i> -6-メチル-ピラジン-2-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.34 質量計算値: 400 m/z (M+H): 401
56		<i>cis</i> -ピラジン-2-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.26 質量計算値: 386 m/z (M+H): 387
57		<i>cis</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.04 質量計算値: 383 m/z (M+H): 384
58		<i>cis</i> -3-クロロ-N-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.32 質量計算値: 398 m/z (M+H): 399
59		<i>cis</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.04 質量計算値: 380 m/z (M+H): 381
60		<i>cis</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3-シアノ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.13 質量計算値: 389 m/z (M+H): 390
61		<i>cis</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[1-オキソ-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.43 質量計算値: 433 m/z (M+H): 434
62		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.21 質量計算値: 379 m/z (M+H): 380
63		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 0.90 質量計算値: 378 m/z (M+H): 379

10

20

30

40

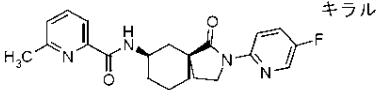
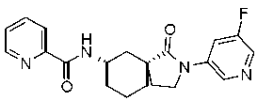
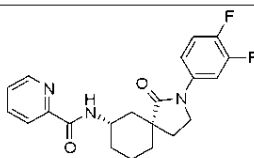
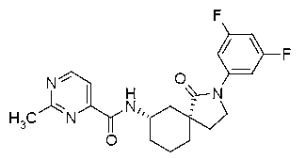
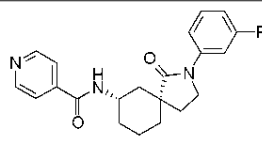
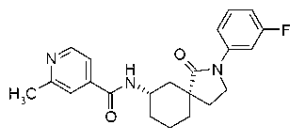
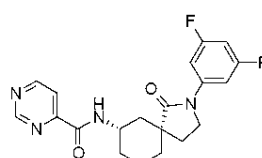
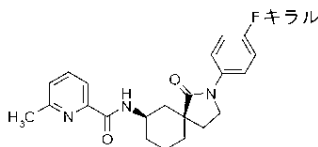
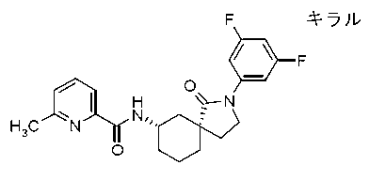
実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
64		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.04 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
65		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.21 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
66		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-[2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.15 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382
67		6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.42 質量計算値: 399 m/z (M+H): 400
68		<i>cis</i> -5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.36 質量計算値: 385 m/z (M+H): 386
69		<i>cis</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.23 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
70		<i>cis</i> -ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.16 質量計算値: 368 m/z (M+H): 369
71		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.14 質量計算値: 378 m/z (M+H): 379
72		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.34 質量計算値: 393 m/z (M+H): 394

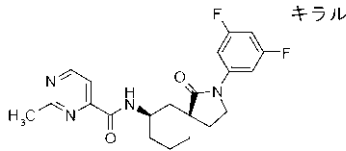
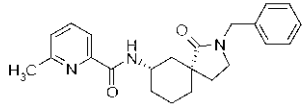
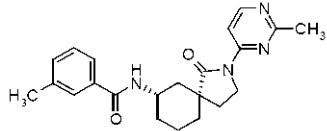
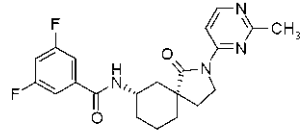
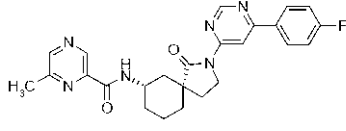
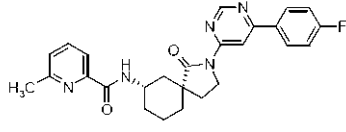
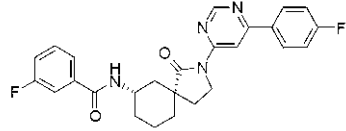
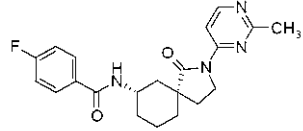
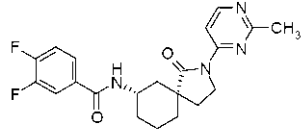
10

20

30

40

実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
73		6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(5-フルオロ-ピリジン- 2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.28 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
74		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(5- フルオロ-ピリジン-3-イル)-1-オキ ソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イ ル]-アミド	方法:A RT: 0.94 質量計算値: 368 m/z (M+H): 369
75		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-1-オキ ソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イ ル]-アミド	方法:C RT: 1.33 質量計算値: 385 m/z (M+H): 386
76		<i>cis</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボ ン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニ ル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デ カ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.31 質量計算値: 400 m/z (M+H): 401
77		<i>cis</i> -N-[2-(3-フルオロ-フェニル)-1- オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7- イル]-イソニコチンアミド	方法:C RT: 1.13 質量計算値: 367 m/z (M+H): 368
78		<i>cis</i> -N-[2-(3-フルオロ-フェニル)-1- オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7- イル]-2-メチルイソニコチンアミ ド	方法:C RT: 1.19 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382
79		<i>cis</i> -ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキ ソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]- アミド	方法:C RT: 1.24 質量計算値: 386 m/z (M+H): 387
80		6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(4-フルオロ-フェニ ル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デ カ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.34 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382
81		6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-(3,5-ジフルオロ-フェ ニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5] デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.46 質量計算値: 399 m/z (M+H): 400

実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
82		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.30 質量計算値: 400 m/z (M+H): 401
83		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸(2-ベンジル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-アミド	方法:C RT: 1.29 質量計算値: 377 m/z (M+H): 378
84		<i>cis</i> -3-メチル- <i>N</i> -[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.24 質量計算値: 378 m/z (M+H): 379
85		<i>cis</i> -3,5-ジフルオロ- <i>N</i> -[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.29 質量計算値: 400 m/z (M+H): 401
86		<i>cis</i> -6-メチル-ピラジン-2-カルボン酸{2-[6-(4-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル}-アミド	方法:A RT: 1.31 質量計算値: 460 m/z (M+H): 461
87		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸{2-[6-(4-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル}-アミド	方法:A RT: 1.54 質量計算値: 459 m/z (M+H): 460
88		<i>cis</i> -3-フルオロ- <i>N</i> -{2-[6-(4-フルオロ-フェニル)-ピリミジン-4-イル]-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル}-ベンズアミド	方法:A RT: 1.52 質量計算値: 462 m/z (M+H): 463
89		<i>cis</i> -4-フルオロ- <i>N</i> -[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.20 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
90		<i>cis</i> -3,4-ジフルオロ- <i>N</i> -[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.25 質量計算値: 400 m/z (M+H): 401

実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
91		<i>cis</i> -2-フルオロ- <i>N</i> -[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.18 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
92		<i>cis</i> -2-メチル- <i>N</i> -[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-イソニコチンアミド	方法:C RT: 0.99 質量計算値: 379 m/z (M+H): 380
93		<i>cis</i> -6-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.14 質量計算値: 397 m/z (M+H): 398
94		<i>cis</i> -6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.51 質量計算値: 435 m/z (M+H): 436
95		<i>N</i> -[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-2-メチル-イソニコチンアミド	方法:C RT: 1.19 質量計算値: 381 m/z (M+H): 382
96		<i>cis</i> -6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.35 質量計算値: 433 m/z (M+H): 434
97		ピリジン-2-カルボン酸[9,9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.27 質量計算値: 403 m/z (M+H): 404
98		ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9,9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド(キラル HPLCの第3ピーク、任意に帰属)	方法:C RT: 1.34 質量計算値: 403 m/z (M+H): 404
99		ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9,9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド(キラル HPLCの第1ピーク、任意に帰属)	方法:C RT: 1.35 質量計算値: 403 m/z (M+H): 404

10

20

30

40

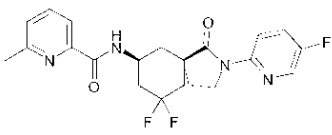
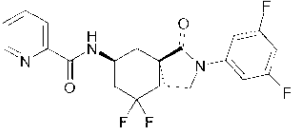
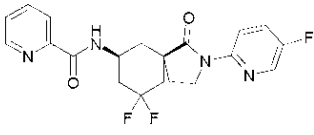
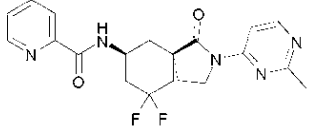
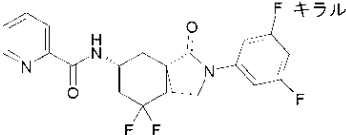
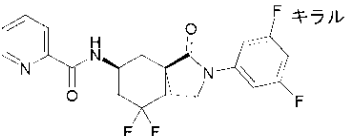
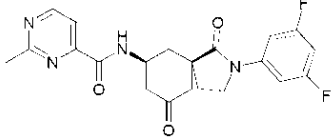
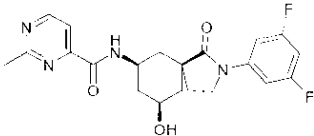
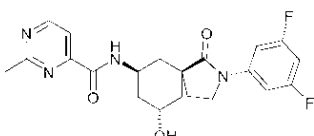
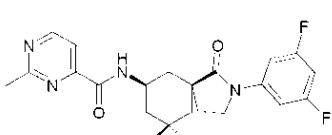
実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
100		<i>cis</i> -2-[2-(3-クロロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン(TLC上の比較的極性なスポット、任意に帰属)	方法:C RT: 1.41 質量計算値: 394 m/z (M+H): 395
101		ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-9,9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.37 質量計算値: 403 m/z (M+H): 404
102		ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9,9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.33 質量計算値: 403 m/z (M+H): 404
103		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9,9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.28 質量計算値: 418 m/z (M+H): 419
104		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9,9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.28 質量計算値: 418 m/z (M+H): 419
105		<i>trans</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.35 質量計算値: 436 m/z (M+H): 437
106		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[9,9-ジフルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.3 質量計算値: 403 m/z (M+H): 404
107		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[9,9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.45 質量計算値: 437 m/z (M+H): 438
108		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[9,9-ジフルオロ-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.28 質量計算値: 415 m/z (M+H): 416

10

20

30

40

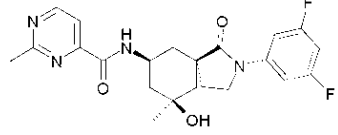
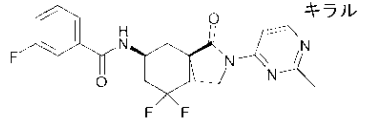
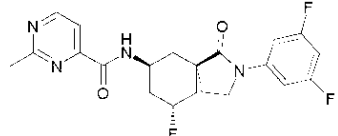
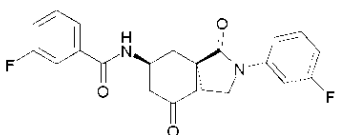
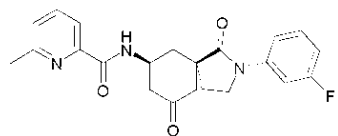
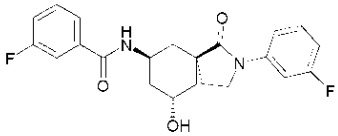
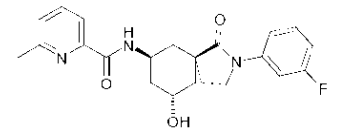
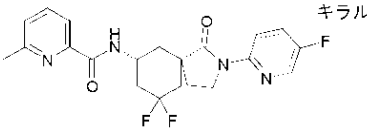
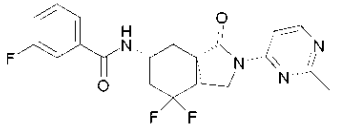
実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
109		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[9,9-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.4 質量計算値: 418 m/z (M+H): 419
110		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.43 質量計算値: 421 m/z (M+H): 422
111		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[9,9-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.3 質量計算値: 404 m/z (M+H): 405
112		<i>cis</i> -ピリジン-2-カルボン酸[9,9-ジフルオロ-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.18 質量計算値: 401 m/z (M+H): 402
113		ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.48 質量計算値: 421 m/z (M+H): 422
114		ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.47 質量計算値: 421 m/z (M+H): 422
115		<i>cis</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9,9-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.11 質量計算値: 414 m/z (M+H): 415
116		<i>cis</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 0.96 質量計算値: 416 m/z (M+H): 417
117		<i>trans</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.04 質量計算値: 416 m/z (M+H): 417
118		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)-2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9-ヒドロキシ-9-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.15 質量計算値: 430 m/z (M+H): 431

10

20

30

40

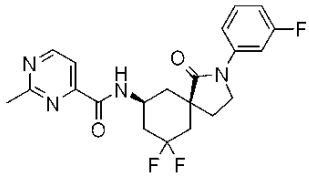
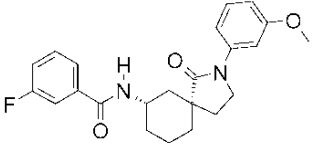
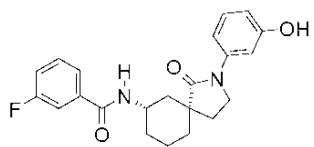
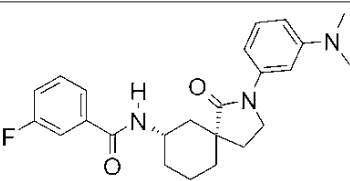
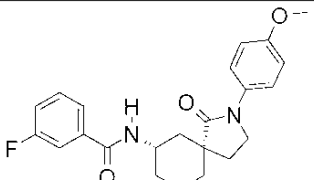
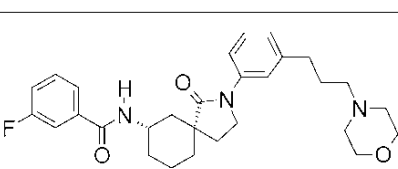
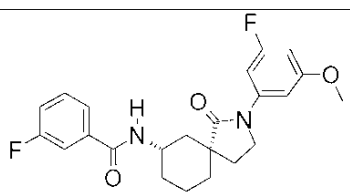
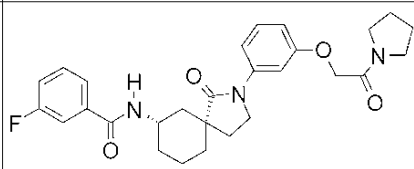
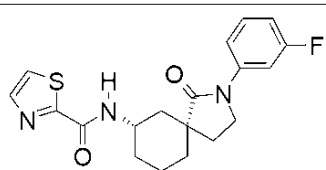
実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
119		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9-ヒドロキシ-9-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.02 質量計算値: 430 m/z (M+H): 431
120		<i>N</i> -[(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9,9-ジフルオロ-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド	方法:C RT: 1.38 質量計算値: 418 m/z (M+H): 419
121		<i>N</i> -[(5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-9,9-ジフルオロ-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド	方法:C RT: 1.38 質量計算値: 418 m/z (M+H): 419
122		<i>trans</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9-フルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.38 質量計算値: 418 m/z (M+H): 419
123		<i>cis</i> -3-フルオロ- <i>N</i> -[2-(3-フルオロ-フェニル)-1,9-ジオキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.33 質量計算値: 398 m/z (M+H): 399
124		<i>cis</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1,9-ジオキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.43 質量計算値: 395 m/z (M+H): 396
125		<i>trans</i> -3-フルオロ- <i>N</i> -[2-(3-フルオロ-フェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:A RT: 1.18 質量計算値: 400 m/z (M+H): 401
126		<i>trans</i> -6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-9-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.27 質量計算値: 397 m/z (M+H): 398
127		6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)-9,9-ジフルオロ-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.43 質量計算値: 418 m/z (M+H): 419
128		<i>cis</i> - <i>N</i> -[9,9-ジフルオロ-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド	方法:C RT: 1.39 質量計算値: 418 m/z (M+H): 419

10

20

30

40

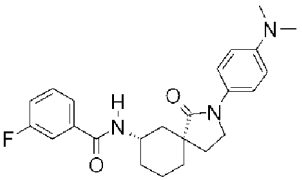
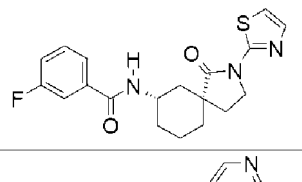
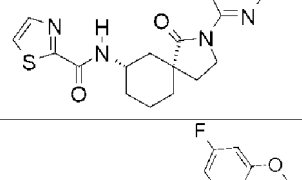
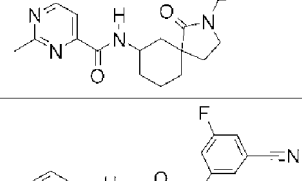
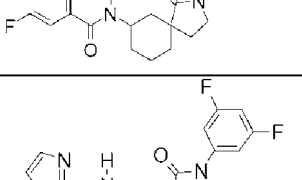
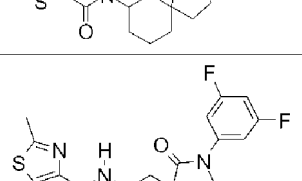
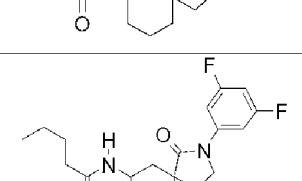
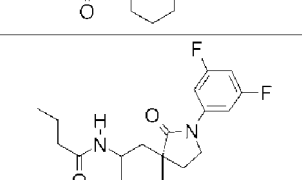
実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
129		<i>cis</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[9,9-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.21 質量計算値: 418 m/z (M+H): 419
130		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-[2-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:A RT: 1.29 質量計算値: 396 m/z (M+H): 397
131		<i>Cis</i> -3-フルオロ-N-[2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:A RT: 1.02 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
132		<i>Cis</i> -N-[(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-(3-ジメチルアミノ-フェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド	方法:A RT: 1.37 質量計算値: 400 m/z (M+H): 401
133		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-[(2-(4-メトキシ-フェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル)-ベンズアミド]	方法:A RT: 1.24 質量計算値: 396 m/z (M+H): 397
134		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-[2-{3-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-フェニル}-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:A RT: 1.09 質量計算値: 493 m/z (M+H): 494
135		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-[2-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:A RT: 1.36 質量計算値: 414 m/z (M+H): 415
136		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-[1-オキソ-2-[3-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニル]-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:A RT: 1.25 質量計算値: 493 m/z (M+H): 494
137		<i>cis</i> -チアゾール-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.33 質量計算値: 373 m/z (M+H): 374

10

20

30

40

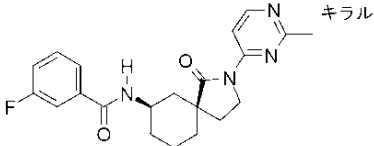
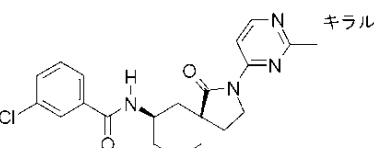
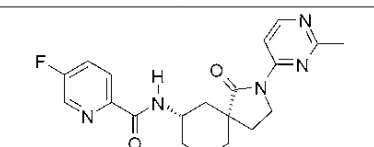
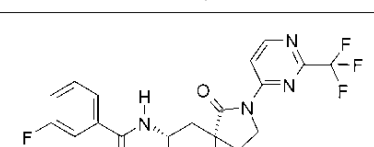
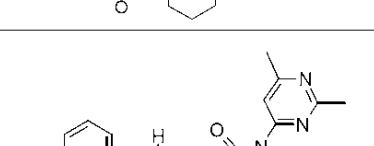
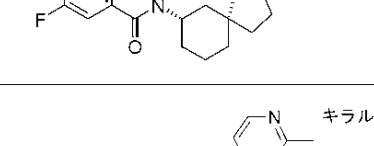
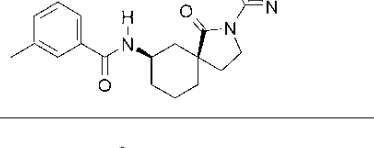
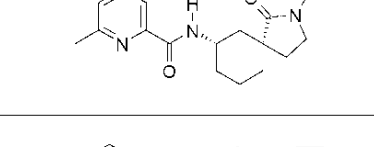
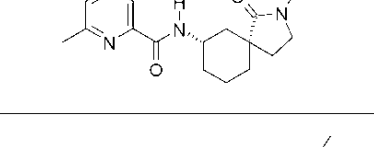
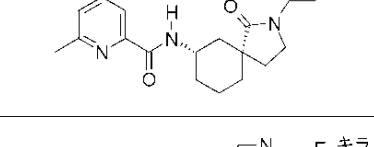
実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
138		<i>cis</i> -N-[2-(4-ジメチルアミノ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド	方法:A RT: 1.42 質量計算値: 409 m/z (M+H): 410
139		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-(1-オキソ-2-チアゾール-2-イル-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-ベンズアミド	方法:A RT: 1.21 質量計算値: 373 m/z (M+H): 374
140		<i>cis</i> -チアゾール-2-カルボン酸[(2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.05 質量計算値: 371 m/z (M+H): 372
141		<i>cis</i> -2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.30 質量計算値: 412 m/z (M+H): 413
142		<i>cis</i> -N-[2-(3-シアノ-5-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド	方法:A RT: 1.44 質量計算値: 409 m/z (M+H): 410
143		<i>cis</i> -チアゾール-2-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.43 質量計算値: 391 m/z (M+H): 392
144		<i>cis</i> -2-メチル-チアゾール-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.43 質量計算値: 405 m/z (M+H): 406
145		<i>cis</i> -ペンタン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:A RT: 1.43 質量計算値: 364 m/z (M+H): 365
146		<i>cis</i> -N-[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ブチルアミド	方法:A RT: 1.30 質量計算値: 350 m/z (M+H): 351

10

20

30

40

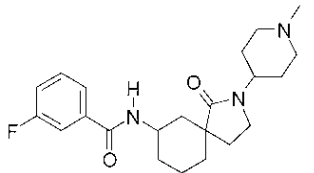
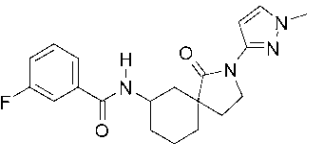
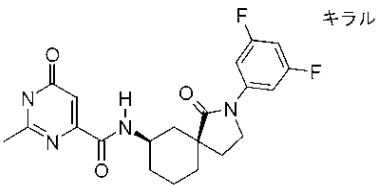
実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
147		3-フルオロ-N-[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.21 質量計算値: 382 m/z (M+H): 383
148		3-クロロ-N-[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.32 質量計算値: 398 m/z (M+H): 399
149		<i>cis</i> 5-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸[(2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.28 質量計算値: 383 m/z (M+H): 384
150		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-[1-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イル)-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.48 質量計算値: 436 m/z (M+H): 437
151		<i>cis</i> -N-[2-(2,6-ジメチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-3-フルオロ-ベンズアミド	方法:C RT: 1.34 質量計算値: 396 m/z (M+H): 397
152		3-メチル-N-[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-2-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.24 質量計算値: 378 m/z (M+H): 379
153		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-(2-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-ベンズアミド	方法:C RT: 1.03 質量計算値: 301 m/z (M+H): 302
154		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-(2-エチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-ベンズアミド	方法:C RT: 1.11 質量計算値: 315 m/z (M+H): 316
155		<i>cis</i> -3-フルオロ-N-(2-プロピル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル)-ベンズアミド	方法:C RT: 1.20 質量計算値: 329 m/z (M+H): 330
156		6-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-1-オキソ-2-(2-トリフルオロメチル-ピリミジン-4-イル)-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド	方法:C RT: 1.54 質量計算値: 432 m/z (M+H): 433

10

20

30

40

実施例 番号	構造	化学名	LC-MS
157		3-フルオロ-N-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 0.84, 0.87 質量計算値: m/z (M+H): 388
158		3-フルオロ-N-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-ベンズアミド	方法:C RT: 1.14 質量計算値: 370 m/z (M+H): 371
159		2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-カルボン酸 [(5R,7R)-2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]アミド	方法:C RT: 1.15 質量計算値: 416 m/z (M+H): 417

【0650】

実施例160～162は、本明細書中のスキーム23において概説された方法によって化合物23から作製することができ、前述のスキーム6において概説されたステップの方法によって市販の5-ヒドロキシ-イソフタル酸（化合物22）の還元から作製することができる。

【0651】

実施例163～177は、本明細書中のスキーム19において概説された方法によって化合物41（ $R^2 = 3$ -フルオロフェニルまたは3,5-ジフルオロフェニルまたは4-フルオロフェニル）から作製することができ、これを、本明細書中のスキーム8において概説された方法によって、市販の4-オキソ-シクロヘキサノン1,3-ジカルボン酸ジメチルエステル（化合物32）から作製することができる。

【0652】

実施例178～201は、本明細書中のスキーム20において概説された方法によって、化合物49（ $R^2 = 3$ -フルオロフェニルまたは3,5-ジフルオロフェニルまたは4-フルオロフェニル）から作製することができ、これを、本明細書中のスキーム9において概説された方法によって化合物8から作製することができ、これを、前述のスキーム4において概説されたステップの方法によって市販のシクロヘキサノン1,3-ジカルボン酸（化合物7）のエステル化によって容易に作製することができる。

【0653】

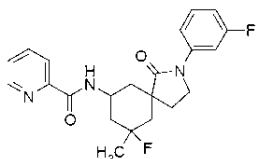
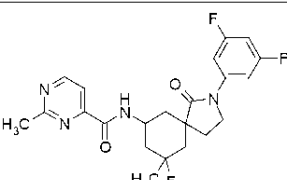
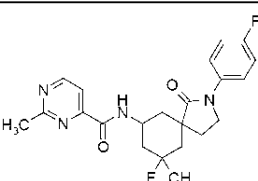
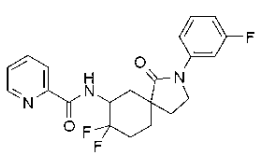
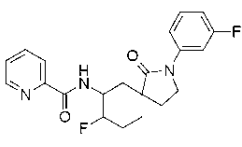
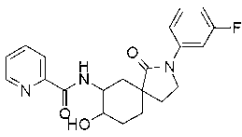
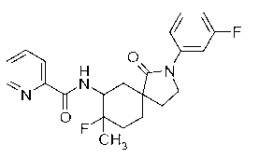
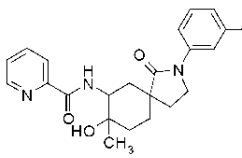
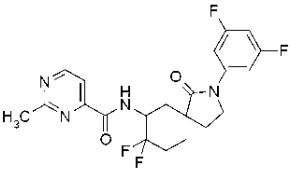
10

20

30

【表 2】

表2: 想定化合物

実施例 番号	構造	化学名
160		ピリジン-2-カルボン酸[9-フルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-9-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
161		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-9-フルオロ-9-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
162		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[9-フルオロ-2-(4-フルオロ-フェニル)-9-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
163		ピリジン-2-カルボン酸[8,8-ジフルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
164		ピリジン-2-カルボン酸[8-フルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
165		ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-8-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
166		ピリジン-2-カルボン酸[8-フルオロ-2-(3-フルオロ-フェニル)-8-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
167		ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-8-ヒドロキシ-8-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
168		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-8,8-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド

10

20

30

40

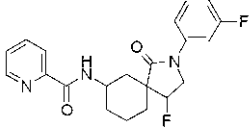
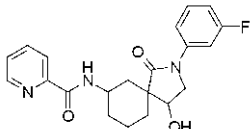
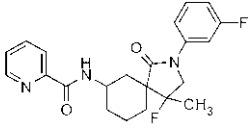
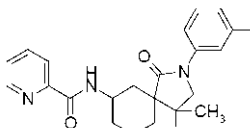
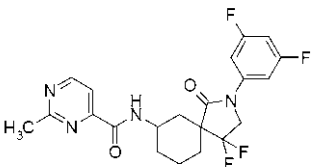
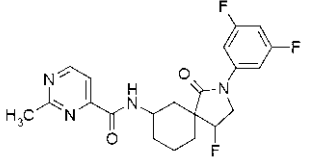
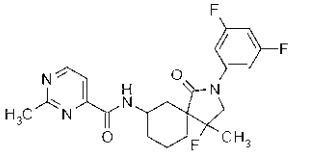
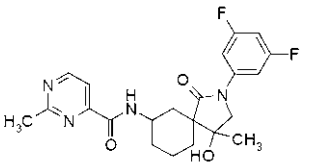
実施例 番号	構造	化学名
169		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフル オロ-フェニル)-8-フルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピ ロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
170		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフル オロ-フェニル)-8-フルオロ-8-メチル-1-オキソ-2-ア ザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
171		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフル オロ-フェニル)-8-ヒドロキシ-8-メチル-1-オキソ-2- アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
172		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフル オロ-フェニル)-8-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-ス ピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
173		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[8,8-ジフルオロ -2-(4-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5]デカ-7-イル]-アミド
174		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[8-フルオロ-2- (4-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5]デカ-7-イル]-アミド
175		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[8-フルオロ-2- (4-フルオロ-フェニル)-8-メチル-1-オキソ-2-アザ- スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
176		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(4-フルオロ- フェニル)-8-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5]デカ-7-イル]-アミド
177		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(4-フルオロ- フェニル)-8-ヒドロキシ-8-メチル-1-オキソ-2-アザ- スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド

10

20

30

40

実施例 番号	構造	化学名
178		ピリジン-2-カルボン酸[4,4-ジフルオロ-2-(3-フル オロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ- 7-イル]-アミド
179		ピリジン-2-カルボン酸[4-フルオロ-2-(3-フルオロ- フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イ ル]-アミド
180		ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-4- ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イ ル]-アミド
181		ピリジン-2-カルボン酸[4-フルオロ-2-(3-フルオロ- フェニル)-4-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5]デ カ-7-イル]-アミド
182		ピリジン-2-カルボン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-4- ヒドロキシ-4-メチル-1-オキソ-2-アザ-スピロ[4.5] デカ-7-イル]-アミド
183		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフル オロ-フェニル)-4,4-ジフルオロ-1-オキソ-2-アザ-ス ピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
184		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフル オロ-フェニル)-4-フルオロ-1-オキソ-2-アザ-スピ ロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
185		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフル オロ-フェニル)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソ-2-ア ザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
186		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフル オロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オキソ-2- アザ-スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド

10

20

30

40

実施例 番号	構造	化学名
187		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(3,5-ジフル オロ-フェニル)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-ス ピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
188		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[4,4-ジフルオロ -2-(4-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5]デカ-7-イル]-アミド
189		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[4-フルオロ-2- (4-フルオロ-フェニル)-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5]デカ-7-イル]-アミド
190		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[4-フルオロ-2- (4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-1-オキソ-2-アザ- スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド
200		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(4-フルオロ- フェニル)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-2-アザ-スピロ [4.5]デカ-7-イル]-アミド
201		2-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸[2-(4-フルオロ- フェニル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-オキソ-2-アザ- スピロ[4.5]デカ-7-イル]-アミド

【0654】

4. 本発明の化合物の薬理的評価

本発明の化合物を、インビトロおよびインビボで試験しており、後述の通りアッセイで
インビトロおよびインビボで試験することができる。

【0655】

インビトロアッセイ

放射性リガンド結合アッセイ

結合アッセイを [J.A.O'Brienら. Mol Pharmacol., 2003年、64巻、731～740頁] に記
載されている通りわずかに修正して実施した。簡単にいうと、解凍後、膜ホモジネートを
、pH 7.4 の 50 mM トリス-HCl、0.9% NaCl 結合緩衝液中で [³H] 2-
メチル-6-フェニルエチニル-ピリジン ([³H] MPEP) (American R
adiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO) ら
過結合のための 40 μg タンパク質/ウェルの最終アッセイ濃度まで再懸濁した。インキ

ュベーションには、5 nM [^3H] MPEP、メンブランおよび緩衝液または様々な濃度の化合物が含まれる。サンプルを、振とうしながら室温で60分間インキュベートした。非特異的な結合を10 μM MPEPで定義した。インキュベーション後、サンプルを(0.25%ポリエチレンイミン(PEI))に予浸した) GF/Cフィルターでろ過し、次いで、氷冷50 mM トリス-HCl 0.5 mL (pH 7.4) と共に Tomtec (登録商標) Harvester 96 (登録商標) Mach III cell harvester (Tomtec, Hamden, CT) を用いて4回洗浄した。

【0656】

IC₅₀ 値を、阻害曲線から導き、K_i 値を、[Y.Cheng and W.H.Prusoff Biochem.Pharmacol.1973年、22巻、3099~3108頁] に記載されている Cheng および Prusoff の方程式 $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$ (式中、[L] は、放射性リガンドの濃度であり、K_d は、その飽和等温式から導いた、受容体におけるその解離定数である)。実施例2、4、5、23、および25についてのK_i 値は、それぞれ250 nM、74、95、190、130であった。

【0657】

ネガティブまたはポジティブアロステリック活性について試験するためのカルシウム動員アッセイ

ラット代謝型グルタミン酸受容体5 (rmGluR5) についてのcDNAおよびヒト代謝型グルタミン酸受容体5 (hmGluR5) のcDNAは、S. Nakanishi (京都大学) から寛大にも寄贈された。rmGluR5またはhmGluR5は、HEK 293細胞系において安定して発現し、37℃、CO₂ 5%で補充(10%ウシ胎児血清、4 mM グルタミン、100単位/mL ペニシリン、100 $\mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシンおよび0.75 mM G418) したダルベッコ変法イーグル培地(DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中で増殖させた。アッセイより24時間前に、細胞を、ポリ-D-リシンでコーティングされた384ウェル黒壁マイクロタイタープレートに播種した。アッセイ直前に、培地を吸引し、細胞は、アッセイ緩衝液(ハanksの平衡塩類溶液(HBSS)): 150 mM NaCl、5 mM KCl、1 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、加えて20 mM N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(HEPES)、pH 7.4、0.1%ウシ血清アルブミン(BSA) および2.5 mM プロベニシド(probenicid) に3 μM Fluor-4 / 0.01% プルロン酸を用いて1時間CO₂ 5%で37℃で色素添加した(25 μL / ウェル)。過剰な色素を捨てた後、細胞を、アッセイ緩衝液中で洗浄し、30 μL / ウェルに等しい最終体積で積層した。基底の蛍光を、488 nmの励起波長および500から560 nmの発光範囲を有する蛍光測定画像解析用プレートリーダー(FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) でモニターした。レーザ励起エネルギーを、基底の蛍光読み取り値がおよそ10,000相対蛍光単位であるように調整した。細胞を、試験しようとする化合物の存在下でグルタマートのEC₂₀濃度またはEC₈₀濃度で刺激し、どちらもアッセイ緩衝液で希釈し、相対蛍光単位を、定義された間隔(曝露=0.6秒)で室温で3分間にわたって測定した。陰性対照から導いた基底の読み取り値を、すべてのサンプルから減算した。蛍光の最大変化を、各ウェルについて算出した。蛍光の最大変化から導いた濃度反応曲線を、非線形回帰(ヒル式)によって分析した。ネガティブモジュレーターは、化合物がEC₈₀グルタマート反応の濃度依存的阻害をもたらす場合、これらの濃度反応曲線から同定することができる。例証された化合物、実施例1~57を、rmGluR5を用いたネガティブアロステリック調節についての上記アッセイで試験した。すなわち、FLIPR最大の阻害は、81%から99%の範囲であり、FLIPR IC₅₀は、2.2 nMから5100 nMの範囲であった。実施例をまた、hmGluR5を用いた上記アッセイで試験した。実施例58~96の場合、FLIPR最大の阻害は、73%から95%の範囲であり、FLIPR IC₅₀は、3.3 nMから500 nMの範囲であり；実施例97~99の場合、FLIPR最大の阻害は、88%から93%の範囲であり、FLIPR IC₅₀は、4.3 nMから44

10

20

30

40

50

0 nMの範囲である。実施例100～160の場合について、FLIPR最大の阻害は、47%から93%の範囲であり、FLIPR IC₅₀は、4.3 nMから440 nMの範囲である。

【0658】

ポジティブモジュレーター（PAM）は、化合物がEC₂₀グルタマート反応の濃度依存性増加をもたらす場合、これらの濃度反応曲線から同定することができる。

【0659】

サイレントアロステリックモジュレーター（SAM）は、放射性リガンドアッセイおよびカルシウム動員アッセイから得られた結果に基づいて同定することができる。化合物が、放射性リガンドアッセイに基づいた受容体のアロステリック部位に活発に結合するが、カルシウム動員アッセイにおいて測定可能な内在性の効果を有さない場合、化合物はSAMである。

【0660】

インビボアッセイ

実施例5は、[K.Njung'e, K.and S.L.Handley, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 1991年、38巻、63～67頁]に記載されているものに類似のマウスのガラス玉覆い隠し（mMB）アッセイにおいて30 mpk（sc）で統計的に有意なインビボ抗不安効果を示した。図1を参照されたい。

【0661】

mMB試験についてより具体的には、体重25から30 gの成体の雄CD1マウス（Charles River Laboratories（Kingston, NY））を用いた。すべての動物を、試験の少なくとも1週間前に12：12の明／暗サイクル（午前6：00に点灯する）の標準のコロニー室で群飼した。食物および水を自由に提供した。動物を秤量し、尾を標識し、試験前に治療群に無作為に割り当てた。

【0662】

各試験について、マウスを、ビヒクルもしくは試験化合物の注射の60分後、または陽性対照ブスピロンの注射の30分後に、1.5インチ（in）のAspen bedding（PWIブランド）および2列にした10個のガラス玉（試験ゲージ当たり合計で20個のガラス玉）を含む試験ゲージに個別に置いた。フィルタートップを用いて、各試験ゲージを覆った。30分後、マウスを試験ゲージから取り出し、マウスの飼育ケージに戻した。十分に可視可能な（床敷きで覆われた部分が2／3に満たない）ガラス玉の数をカウントし、20から減算して覆い隠したガラス玉の数を出す。1群当たり12匹のマウスを試験した。

【0663】

試験には多重検定が含まれ、各試験は塩酸ブスピロン（BUS；Sigma Aldrich）（陽性対照）および／または式（I）の化合物を評価するために実施した。各化合物を、試験直前に20%β-シクロデキストリン（式（I）の化合物）または蒸留水（BUS）に溶解し、指示された前処置時間（すなわち、30、60、または120分の前処理）で皮下（SC）または腹腔内（IP）注射によって、1種または複数の用量（3、10、および／または30 mg/kgなど）で投与した。用量は、体重1 kg当たりの薬物（塩の形態）のmg数で表した。データを、一元配置ANOVAを事後のダネット検定と共に用いて分析した。

【0664】

インビボにおける抗不安効果は、[N.A.Mooreら、Behavioural Pharmacology.1994年、5巻、196～202頁]に記載されている改変されたGeller-Seifter葛藤試験によって試験することもできる。例えば、より具体的には、げっ歯類のオペラントチャンバー（ENV-007CT、Med Associates Inc.（Georgia, VT））および防音チャンバー（ENV-018MD、Med Associates Inc.）を用い、各チャンバーは、室内照明、合図灯、プログラム可能なショッカー（ENV-414、Med Associates, Inc.）によってフットショック

を送るグリッド床および食物ホッパーを装備する。2つのレバーは、食物ホッパーのどちらかの側に設置する。ラットを、左側レバーにのみ応答するよう訓練する。食物強化を用いる（例えば、Dustless Precision Pellet、45mg、BioServ、(Frenchtown, NJ)）。MED-PCIVソフトウェア (Med Associates) を用いて実験セッションを行い、データを収集した。

【0665】

葛藤手順を開始する前に、動物を、最初に定率強化スケジュール (FR1、2、5、および10) でレバー押しするように訓練する。動物が連続2日間のFR10スケジュールで25の報酬を得てから、動物は、3つのコンポーネントの葛藤スケジュールで訓練し始める。3つのコンポーネントは以下の通りである。(1) 平均30秒の可変時間スケジュールでレバーを押すよう強化する、罰を与えない食物強化の可変間隔30秒 (VI30) スケジュール (この期間の持続時間は9分であり、後部の室内照明のイルミネーションによってのみ信号が送られる) ; (2) その直後に、全暗によって信号が送られる3分のタイムアウト期間 (TO) (応答は記録するが、報酬も罰も与えない) ; (3) 3分間の間に10回レバーを押すごとに食物およびフットショック (0.3mA、500ms) を同時に与える、罰を与える強化の定率強化10 (FR10) スケジュール (このコンポーネントは、各レバーの上側の後部の室内照明および合図灯のイルミネーションによって信号が送られる)。これらの3つのコンポーネントを毎日30分のセッションの間に同じ順序で2回繰り返す。

【0666】

応答が安定した割合で5日間観察された (有意な浮き沈みの傾向がない) 場合に試験を開始する。動物を、例えば、水曜日および金曜日にラテン方格デザインを用いて試験する。動物は、それ自体の対照として使用し、すべての処置を受けた。ベースライン能力を維持するために、動物を残りの平日3日間も訓練する。

【0667】

試験を、体重426~567g (Charles River Laboratories (Kingston, NY)) の12匹の成体の、雄Sprague-Dawleyラットを用いて行った。動物を、制御された温度 (68~72°F) および12時間の明/暗サイクル (06:00に点灯) で維持したコロニー室でペア飼育する。水については動物に自由に摂取させるが、月曜日から木曜日までの訓練/試験後の食物はBacon Lover's Treats (BioServ) 15gに制限する。金曜日から日曜日は、ケージを変え日曜日に食物を取り除くまで、動物にLab Diet 5012 Rat Diet (PMI Nutrition International, LLC, Brentwood, MO) を自由に摂取させる。

【0668】

試験には多重検定が含まれ、各試験は参照化合物または式 (I) の化合物を評価するために行う。参照抗不安薬としては、クロルジアゼポキシド、ジアゼパムおよびブスピロンが挙げられ、これらは食塩水または水に溶解し、sc、ip、および/またはp.oで投与する。試験化合物は20%β-シクロデキストリンに溶解し、pHをNaHCO₃で7に調整する。各試験について、評価しようとする化合物を、ビヒクル対照群と比較して2mL/kgの注射容量を用いて試験の60分前にp.o.投与によって1つまたは複数の用量 (10、20、30および/または50mg/kgなど) で試験する。用量は、体重1kg当たりの薬物 (塩の形態) のmg数として表す。データを、反復測定ANOVAを事後のダネット検定と共に用いて分析した。

【0669】

抗不安薬が罰を与える飲水を増加させるため、Vogelら [Psychopharmacologia, 1971年、21巻、1~7頁] によって記載される「フォーゲル葛藤試験 (Vogel Conflict Test)」を用いて式 (I) の化合物の抗不安活性を検出した。試験において、ラットにおよそ48時間水を与えず、次いで、ラットを1cmずつ間隔をあけたステンレス綱棒 (0.4cm) からなる床を有する透明なPlexiglas (登録商標) 封入容器 (15×32×3

10

20

30

40

50

4 cm) に別個に置いた。封入容器の背壁を、不透明な Plexiglas (登録商標) で作り、それによって、実験動物から観察者を隠した。反対の壁の中心で、床上 5 cm に、金属製の水注ぎ口をケージ内に突出させ、ショック発生装置 (Apelex: タイプ 011346) の一方の極に接続した。ショック発生装置の他方の極を金属製のグリッド床に接続した。

【0670】

ラットを、水注ぎ口を見つけるまで探索させた。次いで、飲水するたびに、ラットがなめ始めてから 2 秒後、わずかな電気ショック (1.7 mA、1 s) を与えた。罰を与える飲水の数を 3 分試験の間カウントした。試験を 1 群当たり 10 匹のラットで、盲検で行った。試験には、LES 試験で後述の通り調製し投与された参照化合物および式 (I) の化合物を用いた多重検定が含まれた。上記文献に記載の雄 Rj:Wistar (Hans) ラットを、環境順化条件が達成された後、用いた。データを、独立スチューデントの t 検定を用いて、治療された群を適当な対照と比較することにより分析した。

10

【0671】

実施例 82 はフォーゲル葛藤試験において 10 mpk (p.o.) で有意な活性を示し、実施例 25 は 30 mpk (p.o.) で有意な活性を示した。それぞれ図 2 および 3 を参照されたい。実施例 147 は、フォーゲル葛藤試験において 3、10 および 30 mpk (p.o.) で有意な活性を示した (図 4 参照)。

【0672】

式 (I) の化合物は、抗うつ効果についてインビボで評価することができる。うつ病様作用の評価を [J.F.Cryan ら、Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2005 年、29 巻、547~569 頁。] に記載されているものに類似の強制水泳試験を用いて測定した。試験のために用いられる動物は、体重 22 から 24 g の成体の雄 NIH Swiss Webster マウス (Harlan Laboratories (Frederick, MD)) であり、これを環境順化させ、mMB 試験に用いたマウスと共に前述のように収容した。

20

【0673】

マウス強制水泳試験 (mFST) の場合、マウスを、ビヒクルもしくは試験化合物の注射の 60 分後、または陽性対照であるイミプラミン塩酸塩 (IMI; Sigma Aldrich, St. Louis, MO) の注射の 30 分後に、深さ 11 cm の水道水 (23 ~ 25 °C) を含む透明な Pyrex (登録商標) シリンダー (直径 11 cm、高さ 16.5 cm) に個別に置いた。イミプラミンを等張食塩水で調製し、試験化合物を、mMB 試験で前述の通り調製した。用いた用量は、mMB 試験で前述の通りとすることができる。浮上、水泳、およびもがき反応 (「よじ登り」) にかかった時間の百分率を、6 分のセッションの間測定する。水泳セッションを、ビデオでモニターし、Bioobserve Automated FST 装置およびソフトウェア (Bioobserve GmbH, Bonn, Germany) を用いてリアルタイムで分析することができる。群サイズは、マウス 12 匹から 13 匹までの範囲とすることができる。用量は、体重 1 kg 当たりの薬物 (塩の形態) の mg 数で表す。データを、一元配置 ANOVA を事後のダネット検定と共に用いて分析した。

30

40

【0674】

本発明の化合物のインビボにおける効果は、インビボにおける行動性の動物モデルの以下の限定しない例を用いることによって評価することもできる。以下の行動性モデルを、対応する障害または疾患を治療するための本発明の化合物の効力を決定するために有用な唯一のモデルとして意図するものではない。

【0675】

本発明の化合物はまた、[Walker and Davis. Biol. Psychiatry, 1997 年、42 巻、461~471 頁] に記載されている光増強驚愕反応 (LES: light-enhanced startle) 反射方法を用いて、抗不安効果についてインビボで評価することもできる。驚愕反応は、高い強度の予想外の刺激に応答する骨格筋群の同調的な収縮である。大部分の感覚のモダリティは用

50

いることができるが、それが容易に制御されることから音を最も頻繁に使用する。したがって、十分な強度のショートバーストが起こる（例えば、115 dB）とき、不随意驚愕反応が起こる。高い光線レベルは、ラットなどの夜行性の種において驚愕反応を増加させ、この効果は、任意の前条件づけを必要としない。不安を和らげる薬剤である抗不安薬は、光照射による驚愕反応を減少させる。

【0676】

LES試験の場合、市販の防音の驚愕チャンバー（例えば、SR-LAB（商標）Startle Response System、San Diego Instruments、San Diego、CA）からなる装置は用いることができる。すべての実験上のイベントおよびデータ記録は、コンピュータプログラム（例えば、SR-LAB（商標）制御ユニット）により制御することができる。ラットを、ストレインゲージを含む底板に取り付けられる、ラットよりもわずかに大きい小型のPerspex（登録商標）シリンダー中の、驚愕チャンバー内に置く。驚愕反応中に起こるようなラットの垂直方向の運動により、底板を変形させ、運動のサイズ、すなわち、驚愕反応のサイズに比例するストレインゲージに電流を発生させる。拡声器を、ラットの頭上に直接置いて背音および刺激を与える。光源（2500～3500 Lux）を、各驚愕チャンバーに設置する。

【0677】

LES試験は、2つの20分セッション（最初に消灯して、次いで点灯する）からなり、そのうち最初の5分は習慣化のためであり、その間、強度70 dBの暗騒音をチャンバー内で生成する。各習慣化期間の終わりに、110 dBの10回の刺激を与えて動物を慣らす。その後、3種の試験タイプを、擬似ランダムで、それぞれ8回与える。試験を15～25秒毎に分ける。試験タイプは、100、105または110 dBの驚愕であり、その間、100、105または110 dBで白色雑音の40 msバーストを与え、その結果、驚愕反応をもたらす。照明もしくは雑音なしの5分間で、2つのセッションを区切る。用いることができる適当なラット種には、雄のRj:Wister (Hans) ラット（試験開始時体重180～280 gで、試験当たりの体重の最大の範囲が50 g）（Elevage Janvier、Le Genest-Saint-Isle、France）が含まれる。ラットは、試験の少なくとも5日に、食物および水を自由に摂取させ実験室条件に順応させるべきである。環境順化条件は、科学文献に記載されているものおよび／または当業者に公知のものと同等であるべきである。

【0678】

驚愕プラットフォームからの出力を、驚愕刺激の発生から開始して40 msの間記録する。3つの変数を各試験について記録する。すなわち、記録期間全体にわたる平均的な応答、ピーク応答およびピーク到達時間応答である。驚愕強度を、各ラットについて暗もしくは明条件下の各タイプの8つの試験を平均し、光（LES）によって引き起こされる驚愕振幅（平均値およびピーク値）における百分率の増加を算出することにより算出する。ピーク到達時間応答は、反応時間の尺度である。

【0679】

試験を、例えば、1群当たり12匹のラットを用いて非盲検で行う。各テストが参照化合物（例えば、クロルジアゼポキシド）、比較化合物（例えば、プレガバリン）および／または本発明の化合物を評価するために行われる場合、試験には多重検定が含まれる。例えば、試験1において、クロルジアゼポキシドおよびプレガバリンなどの公知の抗不安薬を用い、それに続いて、試験2は、mGluR5アンタゴニストの2-メチル-6-（フェニルエチニル）-ピリジン（MPEP）を用い、次いで、試験3を、本発明の化合物を用いて行う。あるいは、各試験は、同時に、または順次および同時のいくつかの組み合わせで、行うことができる。各試験について、評価しようとする化合物を、ビヒクル対照群と比較して試験の60分前にp.o投与によって1種または複数の用量（1、3、10、30および／または100 mg/kgなど）で試験する。試験前、試験化合物は、蒸留水中で10分間意図された最高用量を冷却攪拌することにより溶解性について試験することができる。可溶性の場合、蒸留水は、ビヒクルとして働くことができる。不溶性の場合、

試験化合物は、蒸留水中の0.2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）に懸濁することができる。用量は、溶液中の化合物については、重量対容積（W/V）原液として調製して、次いで、連続的に希釈（V/V）することができ、または懸濁液中の化合物については別々に計量してもよい（W/V）。

【0680】

各試験について、データを、独立スチューデントのt検定を用いて治療群をビヒクル対照と比較することにより分析する。各群のLESは、各治療群内で、対応スチューデントのt検定を用いて暗明条件下で驚愕反応の強度を比較することにより分析する。

【0681】

抗うつ効果は、FSTにおけるFlinders Sensitive Line（FSL）ラットおよび[D.H.Overstreet and G.Griebel Pharmacol Biochem Behav., 2005年、82巻、1号：223～227頁]に記載されている社会的相互作用試験を用いて評価することができる。より具体的には、本発明の化合物を、20%HP-β-シクロデキストリンにおいておよびビヒクル対照に対して調製することにより複数の用量（例えば、10mg/kg、30mg/kgなど）で試験する。FSLビヒクル対照群に加えて、Flinders Resistant Lineラットのビヒクル対照群を試験する。試験化合物を、14日間IP注射（2mg/kg注射容積）によって毎日投与する。動物を、Overstreet and Griebel 2005年に記載されている通り、15日目に、14日目における注射の22～24時間後に、社会的相互作用および強制水泳試験において試験する。1群当たり6から8匹の動物を試験する。

【0682】

抗不安および抗うつ効果は、HPA軸フィードバック（Davidら、2007年、San DiegoでのSFN meeting）を減少させるためのパラダイムを用いて評価することもできる。飲料水中のコルチコステロンの慢性送達に基づいたこのモデルは、マウスにおいて不安様およびうつ病様行動を引き起こす。このモデルは、4週間または7週間コルチコステロンの高用量（35μg/mL）の持続した投与からなるが、低用量（7μg/mL）の投与からはなっていない。このような治療は、30分のオープンフィールド試験（OF）の間の活動領域の中心に費やした時間およびそこへの侵入の数の減少によって示される通り、C57BL/6NTacマウス系統における不安様およびうつ病様行動を示し、全体の歩行は、変わらなかった。また、摂餌までの待ち時間が、新規性抑制摂餌（novelty suppressed feeding）（NSF）パラダイムに提起されたコルチコステロン治療マウスにおいて増加した。コルチコステロン治療が、飼育ケージ（見慣れた環境）における食餌摂取を変更しなかったため、食餌待ち時間の変化は、食欲の変化または根底にある代謝異常によるものではなかった。重要なことには、血漿濃度として測定した、急性のストレス要因（6分の強制水泳試験（FST））への副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）およびコルチコステロン（CORT）応答を、C57BL/6NTacマウスにおいて鈍らせた。これらの結果を、CD1系統マウスにおいて確認した。抗うつ薬イミプラミン（40mg/kg/日ip）およびフルオキセチン（18mg/kg/日ip）による3週間の治療は、OF、NSFおよびFSTにおける7週間のコルチコステロン治療によってもたらされた不安様およびうつ病様効果を後退させた。

【0683】

かかる試験において、8～10週齢のC57BL/6Ntac系統（Taconic Farms（Denmark））の成体の雄マウス240匹、これらを、試験前に（例えば、12時間（06：00～18：00）明暗周期で22℃でケージ当たり5匹）、自由に利用可能な食物および水と共に少なくとも1週間施設に環境順化させるために放置する。

【0684】

本発明の化合物（飼料中1日1kg当たり30もしくは60mg）、フルオキセチン（飲料水中1日1kg当たり18mg）またはビヒクル（飲料水中0.45%β-シクロデキストリン、βCD）を、ビヒクルまたはコルチコステロン（35μg/mL）と共に飲

料水によって治療したマウスに投与する。以下に示される治療の7週間後、マウスを以下の行動試験において試験した。すなわち、OF、NSF、FSTおよびスクロース吹きかけ毛づくろい (sucrose splash grooming) 試験である。治療を、3週間飲料水によって与える β CDまたはコルチコステロン ($35 \mu\text{g}/\text{mL}$) で開始した (1群当たりのマウス、 $n=200$)。その後、 β CDまたはコルチコステロンによる投与は継続し、マウスを以下の通りさらに4週間マウス30匹を8群に分ける。

【0685】

1～8週	3～7週	
ビヒクル (β CD)	ビヒクル	
ビヒクル (β CD)	フルオキセチン、 $18 \text{ mg}/\text{kg}$	10
ビヒクル (β CD)	試験化合物、 $30 \text{ mg}/\text{kg}$	
ビヒクル (β CD)	試験化合物、 $60 \text{ mg}/\text{kg}$	
$35 \mu\text{g}/\text{mL}/\text{日}$ コルチコステロン	ビヒクル	
$35 \mu\text{g}/\text{mL}/\text{日}$ コルチコステロン	フルオキセチン、 $18 \text{ mg}/\text{kg}$	
$35 \mu\text{g}/\text{mL}/\text{日}$ コルチコステロン	試験化合物、 $30 \text{ mg}/\text{kg}$	
$35 \mu\text{g}/\text{mL}/\text{日}$ コルチコステロン	試験化合物、 $60 \text{ mg}/\text{kg}$	

【0686】

マウスを、この順序で、すなわち、OF、NSF、スクロース吹きかけ試験、次いで、マウスFST (1群当たり動物15匹) で行動パラダイムにおいて試験する。

【0687】

オープンフィールド試験

運動活性をPlexiglas (登録商標) オープンフィールドボックス $43 \times 43 \text{ cm}^2$ (MED associates, Georgia, VT) 中で10分セッションで定量する。2組の16パルス変調赤外フォトビームを、2.5cm離れている反対側の壁に置いて、x-y歩行移動を記録する。部屋の中央に置いた40W白色電球は、床面高さで約200-1xのイルミネーションを提供した。活性チャンバーは、100ms分解能でデータサンプリングのためにインターフェースで接続したコンピュータである。コンピュータは、各オープンフィールドを中心および周囲領域に分けたグリッド線を定義し、4本の線のそれぞれは、各壁から11cmである。依存性の測定は、中心に費やした全時間、中心への侵入の数および全移動距離で割った中心の移動距離である。全運動活性を、全移動距離 (cm) として定量する。

【0688】

新規性抑制摂餌

新規性抑制摂餌 (NSF) は、競争する意欲、すなわち、食べる欲求および明るく点灯した活動領域の中心に踏み込む恐怖を引き出す葛藤試験である。食餌を開始する待ち時間を、古典的な抗不安薬が減少させるため、不安様行動の指数として用いる。NSFを、前述の通り5分間行う (Santarelliら、2003年)。簡単にいうと、試験装置は、プラスチックボックス $50 \times 50 \times 20 \text{ cm}$ からなるものであった。床を、およそ2cmの木製の床敷きで覆う。行動試験より24時間前に、すべての食物を、飼育ケージから取り除く。試験時に、食物 (規則的な飼料) の単一のペレットを、ボックスの中心に位置した白い紙のプラットフォーム上に置く。動物を迷路の隅に置き、ストップウォッチを直ちにスタートさせる。目的とする測定 (咀嚼) を、マウスが臀部で座り、前足を使って噛みついてるとき記録する。この試験の直後、マウスを飼育ケージに移し、5分で消費した食物の量を測定する (飼育ケージ摂餌量)。マウスを明期中試験する。抗うつ薬が、食欲に対する様々な効果を有することが知られているため、摂餌する欲求を、試験直後に動物を飼育ケージ (見慣れた環境) に戻すことにより評価する。次いで、5分間にわたって消費した食物の量を測定する。

【0689】

吹きかけ試験

毛づくろい待ち時間を、3週のフルオキセチン治療がある場合またはない場合でコルチ

10

20

30

40

50

コステロンレジメンの終了時（7週目の終わり）に評価する。この試験は、マウスの鼻部に10%スクロース溶液200 μ lを吹きかけることからなる。次いで、毛づくろい頻度を記録する。

【0690】

マウス強制水泳試験

[Dulawaら、Neuropsychopharmacol., 2004年、29巻、1321~1330頁; Holickら、Neuropsychopharmacol., 2008年、33巻、2号: 406~417頁] に記載されている改変された強制水泳試験手順を用いる。マウスを、23~25℃に維持される水18cmを含むガラスシリンダー（高さ: 25cm、直径: 10cm）に個別に置き、ビデオ撮影は、シリンダーの側面に直接位置させた三脚取付けカメラにより6分間である。水泳およびよじ登りの増加は、それぞれラット [例えば、Cryan and Lucki Pharmacol.&Exp.Therap., 2000年、295巻、3号: 1120~1126頁を参照のこと] およびマウス [例えば、Dulawaら（2004年）; Holickら（2008年）を参照のこと] におけるセロトニン作動性およびノルアドレナリン作動性の系の活性化に関連付けられる。したがって、支配的な行動（水泳、不動またはよじ登る）を、6分の試験期間のうちの終わりの4分間をここに記録する。

【0691】

抗不安様の特性はまた、これらの追加の試験を用いて評価することができる。すなわち、（1）[S.E.File and P.Seth European Journal of Pharmacology、2003年、463巻、35~53頁] に記載されている社会的相互作用、および（2）[S.M.Korte and S.F.De Boer European Journal of Pharmacology、2003年、463巻、163~175頁] に記載されている高架十字迷路である。

【0692】

パーキンソン病（PD）は、[E.H.Leeら、Chin.J.Physiol., 1992年、35巻、4号: 317~36頁] に記載されている通りラットにおいてMPTPの神経毒性を測定することによって評価することができる。また、動物における実験により誘導された線条体のDA欠乏は、[W.Schultz Prog.Neurobiol., 1982年、18巻、2~3号: 121~66頁] に記載されている通り、パーキンソニズムの妥当なモデルである。ある種の物質のカテコールアミン作動性ニューロンを損傷する能力は、[L.E.Annettら、Exp.Neurol., 1994年、125巻、2号: 228~46頁] に記載されている通り、動物におけるDA欠乏症をもたらすために広範に用いられている。PDは、[N.Breysseら、J.Neurosci., 2002年、22巻、13号: 5669~5678頁; D.Rylanderら、J.Pharmacol.Exp.Ther., 2009年、330巻、1号: 227~235頁; およびL.Chenら、「Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist in 6-hydroxydopamine partially lesioned rats reverses abnormal firing of dopaminergic neurons」、Brain Res., 2009年、1286巻、192~200頁] に記載されている通り、6-ヒドロキシドパミン（6-OHDA）により誘導される神経毒性を測定することにより評価することもできる。

【0693】

脆弱X症候群は、[Q.J.Yanら、Neuropharmacol., 2005年、49巻、1053~1066頁] に記載されているfmr1^{tm1Cgr}マウスモデルならびに[G.Dolenら、Neuron、2007年、56巻、955~962頁] に記載されているmGluR5発現を選択的に低減したFmr1ノックアウトマウスを用いて評価することができる。

【0694】

臨床前に、動物はまた、統合失調症に伴う症状の遮断/減弱について評価することができる。統合失調症の動物モデルにおける陽性症状は、[R.Depoortereら、Neuropsychopharmacology、2003年、28巻、11号: 1889~902頁] に記載されている歩行運動活性の同時の平行な変化を伴うドーパミン（DA）活性の全レベルの変化、[W.J.Freedら、Neuropharmacology、1984年、23、2A: 175~81頁; F.Sams-Dodd Neuropsychopharmacology、1998年、19巻、1号: 18~25頁] に記載されている精神病または歩行運動機能亢進モデルの誘導によるD-アンフェタミン（AMPH）およびフェンシクリジン（PCP）を測定することにより評価することができる。例えば、Depoortereら、2003年は、典型的および非定型

的な抗精神病効果を有する化合物を特徴付けることによる、陽性の総体的症状および副作用プロファイルに関する、歩行運動活性、カタレプシー、よじ登りおよび常同症を評価するための試験を記載している。アポモルフィン誘導よじ登り、常同症およびカタレプシー（A I C）の減弱は、[Y.K.Fungら、Pharmacol.Biochem.Behav.、1986年、24巻、1号：139～41頁およびY.K.Fungら、Steroids、1987年、49巻、4～5：287～94頁]に記載されている通り評価することができる。さらに、統合失調症の陰性症状は、前述のF.Sams-Dodd、1998年に記載されている通り、PCPなどのNMDAアンタゴニストの影響下で社会的相互作用を測定することにより評価することができる。

【0695】

アルツハイマー病のものを含めた記憶の認知症状は、[T.J.Gouldら、Behav.Pharmacol.、2002年、13巻、4号：287～94頁およびA.O.Hammら、Brain、2003年、126巻、Pt2：267～75頁]に記載されている恐怖条件づけパラダイムおよび[J.P.Aggletonら、Behav.Brain Res.、1996年、19巻、2号：133～46頁]に記載されているラジアルアーム試験としてのかかるモデルによって評価することができ、空間的基準の記憶および学習は、[Morris.Learn.Motiv.、1981年、12巻、239～260頁；B.Bontempiら、Eur.J.Neurosci.1996年、8巻、11号：2348～60頁]に記載されているモーリス水迷路試験において評価することができる。より具体的には、モーリス水迷路試験において、円形の水槽（直径150cmおよび高さ45cm）を、水約30cmで満たし、26～28℃で、脱出プラットフォーム（直径15cm）が周辺の長さから18cmでおよび常に水面下1.5cmの同じ位置に維持する。水は、非毒性の着色剤（例えば、粉乳）を加えて不透明にすることにより、プラットフォームが見えないようにする。動物に、1日にわたって単回の訓練セッションを行う。訓練セッションは、水迷路における連続する4つの試験からなり、それぞれは、60秒で分けた。各試験の場合、動物を、水迷路における脱出プラットフォームから等距離の2ヵ所のうちの1ヵ所の出発点に置き、脱出プラットフォームを見出させる。動物を、新たな試験を開始する前に60秒間脱出プラットフォームに残す。動物が、120秒以内にプラットフォームを見出さない場合、動物をその水から取り出し、プラットフォームに60秒間置く。4つの試験の間、動物は、動物当たり無作為に決定した順序で各出発点から2回水迷路を出発する。環境順化条件で試験するための適当な動物は、例えば、LES試験について前述した通り雄のRj：Wistar（Hans）ラットである。

【0696】

試験をビデオ撮影し、動物の行動を、ビデオトラッキングシステム（SMART、Panlab、S.L.、Cornella（Barcelona）、Spain）を用いて分析する。各試験で取られた主要な尺度は、プラットフォームを見出す移動距離である。取られた第2の尺度は、水泳尺度および脱出の待ち時間である。試験を、試験群当たり、例えば、12匹のラットを用いて盲検で行った。試験には、参照化合物およびLES試験の前述の通り調製され投与される本発明の化合物を用いた多重検定が含まれる。各試験について、データを、一元配置ANOVAを用いて、その後、ダネットt検定を用いて、治療群をビヒクル対照と比較することによって分析する。すべての試験における前述のフォーゲル葛藤試験との比較性を増大させるために、ラットを、試験のおよそ24時間前に脱水状態にさせる（1日目）が、試験を水欠乏させないラットで行う（2日目）。

【0697】

さらに、認知に関して、記憶および海馬の機能低下は、[M.Day and M.Good Neurobiol.Learn.Mem.、2005年、83巻、1号：13～21頁]に記載されている卵巣切除した（OVX）雌ラットにおけるシナプス可塑性の回復を測定することにより評価することができる。さらに、統合失調症による注意機能の変化は、[J.L.Muirら、Psychopharmacology（Berl）1995年、118巻、1号：82～92頁およびRobbinsら、Ann.N.Y.Acad.Sci.、1998年、846巻、222～37頁]に記載されているFive（5）Choice Serial Reaction Time Test（5CSRT：5選択連続反応時間試験）によって試験することができる。

【0698】

ヒトの患者は、当技術分野の範囲内の試験のいずれかによって認知性の疾患または障害について評価することができる。

【0699】

鎮痛薬活性は、[Kim and Chung, Pain、1992年、50巻、355～363頁]に記載されている神経障害性疼痛モデル（「チャン（Chung）モデル」）によって評価することができる。ラットにおける脊髄神経の緊密な結紮は、痛覚過敏、異痛症および自発痛を伴い、したがって、ヒトにおける末梢神経障害性疼痛のモデルを構成する。抗痛覚過敏（Antihyperalgesics）は、疼痛過敏症のこれらの慢性的な徴候を減らす。したがって、Chungモデルにおいて、ラットを麻酔し（ペントバルビタールナトリウム50mg/kg i.p.）、L4-S2レベルでの切開を行って、側腹部をスプレー剤のクロルヘキシジンで浄化してから左のL5神経を曝露する。純粋なアルコールで消毒した木綿糸（標準、非手術品質）を、L5神経の周囲に置き、単純な結紮によりL5神経の周囲できつく結ぶ。次いで、創傷を縫合し、Cotthi Vet（登録商標）（hydrocotyle（チドメグサ属）チンキスプレー）（Neogen（登録商標）Corp.、Lexington、KY）で噴霧する。ラットにクラモキシル（Clamoxyl）（0.67mL/kg）のs.c.注射を1回与え、放置して回復させる。手術の少なくとも2週間後、慢性疼痛状態が十分に導入されるとき、ラットを、両方の後足の触覚刺激および熱刺激を継続的に与える。

10

【0700】

触覚刺激の場合、動物を、グリッド床の上に逆さにしたアクリル製プラスチックボックス（18×11.5×13cm）の下に置く。次いで、電子Von Freyプローブ（Model 1610、BIOSEB、Vitrolles Cedex、France）の先端を、まず障害のない後足、次いで、障害のある後足に力を増大させながら適用し、足を引っ込めるよう誘導するために必要な力を自動的に記録する。この手順を、3回行い、足当たりの平均の力を算出する。

20

【0701】

熱刺激の場合、装置（No. 7371、Ugo Basile、Comerio VA、Italy）は、高架のガラス床に置いた個別のアクリル製プラスチックボックス（17×11×13cm）からなる。ラットをそのボックスに置き、10分間自由にして慣れさせた。次いで、可動式の赤外線輻射源（96±10mW/cm²）を、まず障害のない後足、次いで、障害のある後足に焦点を合わせ、足を引っ込める待ち時間を自動的に記録する。組織損傷を防止するために、熱源を45秒後に自動的に切る。

30

【0702】

化合物治療を受ける前に、すべての動物を、後足の触覚刺激を与え、障害のある後足の疼痛応答に基づいて一致した治療群に割り当てる。試験を、例えば、1群当たり10匹の水欠乏したラットを用いて盲検で行う。試験用の適当な動物は、例えば、LES試験について前述した通り、雄のRj:Wistar（Hans）ラットである。試験には、参照化合物および本発明の化合物を用いた多重検定が含まれる。LES試験について前述したプレガバリンおよびMPEPに加えて、デュロキセチンは、糖尿病および線維筋痛症に伴う神経障害性疼痛に関して抗痛覚過敏であるから、参照化合物として用いることができる。化合物をLES試験について前述した通り調製し投与する。試験は、治療間で1週間の最小限の洗い出しをし、同じバッチの手術されたラットを繰り返し用いて行うことができる。また、前述のフォーゲル葛藤試験との比較性を高めるために、すべての試験において、ラットを各試験のおよそ48時間前に脱水させる。それぞれのChungモデル試験の場合、データは、独立スチューデントのt検定を用いて適当な対照と治療群を比較することによって分析する。

40

【0703】

さらに、鎮痛/抗炎症活性は、[Wheeler-Acetoら、Psychopharmacology、1991年、104巻、35～44頁]によって記載されるマウスにおけるホルマリン足試験（Formalin Paw Test）を用いてインビボで評価することができる。この試験の場合、マウスを、5%ホルマ

50

リン（ $25\mu\text{l}$ ）の足底内（intraplantar）注射を左足後部に投与する。この治療は、対照動物において足をなめるように促す。なめるのに費やす時間をホルマリン注射直後に開始し5分間カウントし（初期相）、ホルマリン注射の15分後に開始する15分間カウントする（遅延相）。

【0704】

試験を、例えば、1群当たり10匹のマウスを用いて盲検で行う。試験のための適当な動物は、例えば、試験の開始時に体重20～30g（実験当たり最大の範囲＝5g）の雄のRj：NMRIマウス（Elevage Janvier）である。動物を、LES試験において用いた動物について記載している通り環境順化する。試験には、参照化合物（例えば、モルヒネ）、比較化合物（例えば、ガバペンチンおよびデュロキセチン）、および本発明の化合物を用いた多重検定が含まれる。本発明の化合物は、LES試験において前述のように複数の用量で評価することができ、ビヒクル対照群と比較してホルマリンの60分前にs.c.で投与することができ、モルヒネ（ 64mg/kg p.o. ）、ガバペンチン（ 300mg/kg p.o. ）およびデュロキセチン（ 10mg/kg p.o. ）を、ホルマリンの60分前にp.o.で投与する。データを、独立マンホイットニーのU検定を用いて治療群をビヒクル対照群と比較することによって分析する。

【0705】

多発性硬化症は、[H.Y.Liuら、J.Neurosci.Res.、2002年、70巻、2号：238～48頁]に記載されている実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルによって評価することができる。

【0706】

当業者は、様々な変形形態および／または修正形態が、本発明の態様もしくは実施形態に対して作製できることおよびかかる変形形態および／または修正形態が、本発明の精神から逸脱することなく作製できることを認識している。したがって、添付した特許請求の範囲が本発明の精神および範囲内に属する通り、すべてのかかる同等の変形形態を包含するものとする。

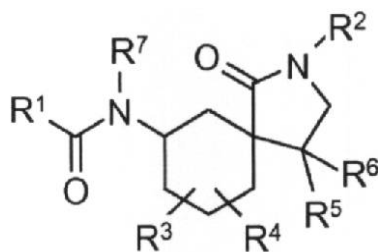
【0707】

参考文献、書物、特許および特許出願を含めた、本出願において引用した各参考資料参照文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

また、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以下も包含し得る。

（1）式（I）の化合物：

【化149】



(I)

[式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキル、ケトシクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、これは場合により、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロアルキル、アミノ、アシル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NHR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{R}^{31}$ 、または $-\text{OR}^{30}$ で独立に一置換、二置換

、または三置換されており（式中、

R^{30} および R^{31} は、それぞれ独立に、アシル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-N$ $(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-N$ $(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_3$ アルキルカルバマート、 $-C(O)NH$ $(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N$ $(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)-C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-N$ $(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})-C(O)-C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 OH 、または $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルで場合により置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

上記 R^1 および R^2 における各アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル置換基は、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロアルキル、またはアミノで場合により置換されている）；

R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、ハロゲン、またはヒドロキシであり；

R^7 は、 H であり；または

R^1 および R^7 はそれらが結合している $-C(O)N-$ と一緒にあって、1～3個の追加のヘテロ原子を場合により含む単環式または二環式の4から12員ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成する]；または薬学的に許容されるその塩。

(2) R^1 および R^2 が両方ともアリールである、上記(1)に記載の化合物。

(3) R^1 および R^2 が両方ともヘテロアリールである、上記(1)に記載の化合物。

(4) R^1 がアリールであり、 R^2 がヘテロアリールである、上記(1)に記載の化合物

。 (5) R^1 がヘテロアリールであり、 R^2 がアリールである、上記(1)に記載の化合物

。 (6) R^1 または R^2 のいずれかがヘテロアリールである、上記(1)に記載の化合物。

(7) R^1 または R^2 のいずれかがアリールである、上記(1)に記載の化合物。

(8) 少なくとも1つのアリールが、フェニルである、上記(1)に記載の化合物。

(9) R^1 がアリールまたはヘテロアリールであり、 R^2 がシクロアルキル、ケトシクロアルキルまたはヘテロシクリルである、上記(1)に記載の化合物。

(10) 前記一置換、二置換、または三置換された基が、メチル、メトキシ、ジメチルアミノ、エトキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シアノ、クロロ、シアノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノ、エトキシ、メチル、メチルアミノ、メトキシ、フルオロ、 $-C(O)NHCH_3$ 、フェニル、フラニル、ピロリジニル、チオフェニルおよびトリフルオロメチルからなる群から独立に選択される、上記(1)に記載の化合物。

(11) フェニルが、フッ素で場合により置換されている、上記(10)に記載の化合物

。

10

20

30

【図 1】

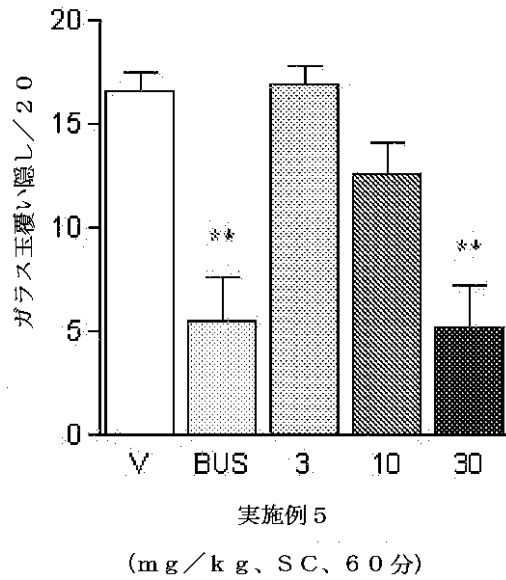


Figure 1

【図 2】

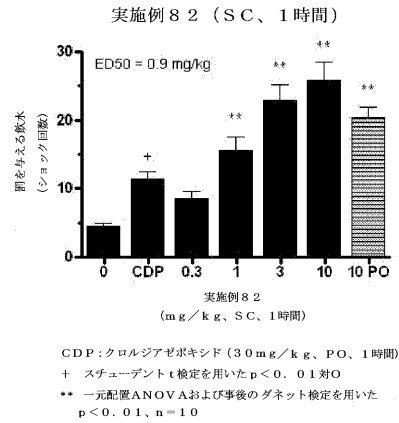


Figure 2

【図 3】

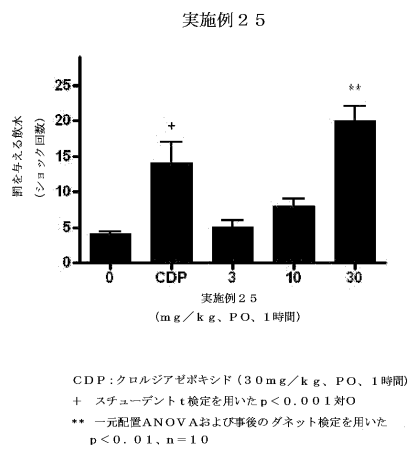


Figure 3

【図 4】

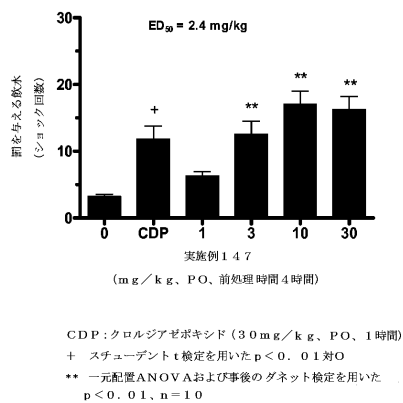


Figure 4

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/403	(2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 チョウ, ハオ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 6 5 2, パラムス, エフエルアール. 2, プロスペクト ストリート 7 3

(72)発明者 リー, ギイリー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 6 6 1, リバー エッジ, エイピーティー. ナンバー 1, ラトガーズ プレイス 7 6

(72)発明者 ダラー, ダリオ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 8 7 1, スパルタ, クォーターホース クロッシング 1 5

(72)発明者 マ, ギル

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 6 3 1, エングルウッド, ウィンザー パーク シーティー. 2 3 0 6

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 0 3 2 1 9 1 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 1 7 3 0 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)