

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6535687号
(P6535687)

(45) 発行日 令和1年6月26日(2019.6.26)

(24) 登録日 令和1年6月7日(2019.6.7)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 D 498/10	(2006.01)	C O 7 D 498/10	C S P S
C O 7 D 519/00	(2006.01)	C O 7 D 519/00	3 O 1
A 6 1 K 31/5386	(2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	

請求項の数 19 (全 259 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-570824 (P2016-570824)
 (86) (22) 出願日 平成27年6月2日(2015.6.2)
 (65) 公表番号 特表2017-516819 (P2017-516819A)
 (43) 公表日 平成29年6月22日(2017.6.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/001113
 (87) 国際公開番号 W02015/185207
 (87) 国際公開日 平成27年12月10日(2015.12.10)
 審査請求日 平成30年5月7日(2018.5.7)
 (31) 優先権主張番号 14382207.0
 (32) 優先日 平成26年6月2日(2014.6.2)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(73) 特許権者 500031124
 エステベ ファーマシューティカルズ、ソ
 シエダッド アノニマ
 ESTEVE PHARMACEUTIC
 ALS, S. A.
 スペイン国, 08038 バルセロナ, ク
 アルタ プランタ, 109, パスィーグ
 デラ ゾーナ フランカ
 Passeig de la Zona
 Franca, 109, 4a Plant
 a, 08038 Barcelona, S
 pain
 (74) 代理人 100080089
 弁理士 牛木 護

最終頁に続く

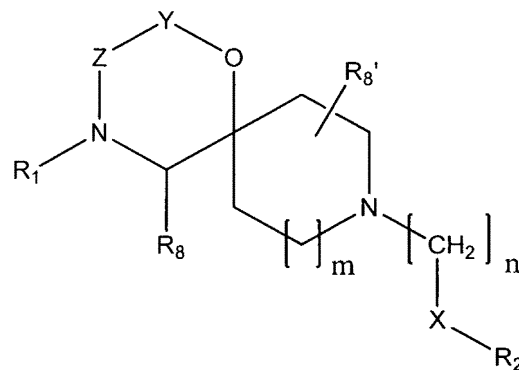
(54) 【発明の名称】 疼痛に対する多様な活性を有する 1-オキサー-4, 9-ジアザスピロウンデカン化合物のアルキルおよびアリール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

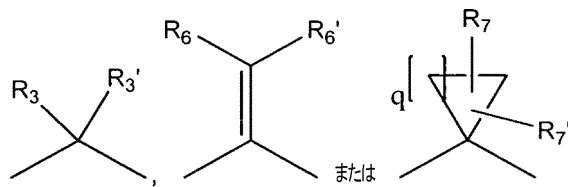
【化 1】



(I)

(式中、
Yが、

【化2】



であり、

Zが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{CHR}_9-$ であり；

mが、0または1であり；

nが、1、2または3であり；

qが、1、2、3、4、5または6であり；

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(\text{CH}_2)_r-\text{W}-R_1$ であり；

rが、0、1または2であり；

Wが、結合、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_5-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ であり；

R_1 が、H、 $-\text{CN}$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

ここで、置換される場合、 R_1 または R_1 中の前記アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル（アルキルアリールまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、 $-\text{R}_5$ 、 $-\text{OR}_5$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_5\text{R}_5$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ から選択される置換基で置換され；

Xが、結合、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{C}(\text{R}_4\text{R}_4)$ であり；

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim_6$ アルケニルまたは置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim_6$ アルキニルであり；

ここで、置換される場合、 R_2 中の前記アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル（アルキルアリール、アルキルシクロアルキルまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、 $-\text{R}_5$ 、 $-\text{OR}_5$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_5\text{R}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_5\text{R}_5$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ から選択される置換基で置換され；

R_3 および R_3 が、独立して、H、置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim_6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim_6$ アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリル、および置換もしくは非置換アルキルシクロアルキルから選択され；

ここで、置換される場合、 R_3 中で定義される前記アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル（アルキルアリール、アルキルシクロアルキルまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、 $-\text{OR}_5$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ から選択される置換基で置換され；

10

20

30

40

50

R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 $C_1\sim_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2\sim_6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2\sim_6$ アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_{5'}$ 、 $-NR_5COR_{5'}$ 、 $-NR_5R_{5'}$ 、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルであり、

ここで、置換される場合、 R_4 中で定義される前記アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

R_4 が、H、置換もしくは非置換 $C_1\sim_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2\sim_6$ アルケニルまたは置換もしくは非置換 $C_2\sim_6$ アルキニルであり；

R_5 、 $R_{5'}$ および $R_{5''}$ が、独立して、H、非置換 $C_1\sim_6$ アルキル、非置換 $C_2\sim_6$ アルケニル、非置換 $C_2\sim_6$ アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

10

$R_{5''}$ が、H、非置換 $C_1\sim_6$ アルキル、非置換 $C_2\sim_6$ アルケニル、非置換 $C_2\sim_6$ アルキニルまたは $-Boc$ であり；

R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 および $R_{7'}$ が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 $C_1\sim_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2\sim_6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2\sim_6$ アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および $R_{8'}$ が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 $C_1\sim_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2\sim_6$ アルケニルまたは置換もしくは非置換 $C_2\sim_6$ アルキニルから選択され；

20

R_9 が、H、置換もしくは非置換 $C_1\sim_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2\sim_6$ アルケニルまたは置換もしくは非置換 $C_2\sim_6$ アルキニルから選択され；

ここで、

置換される場合、 R_1 、 $R_{1'}$ 、 R_2 、 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_4 、 $R_{4'}$ 、 R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 $R_{8'}$ および R_9 中で定義される前記アルキル、アルケニルおよびアルキニルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $C(O)OR_5$ または $C(O)NR_5R_{5'}$ から選択される置換基で置換される)の化合物であって；

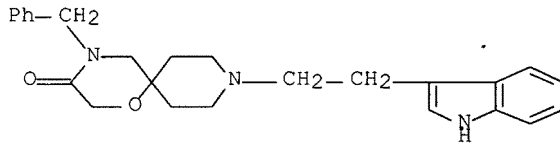
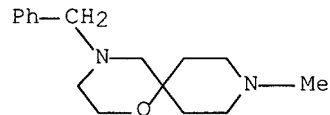
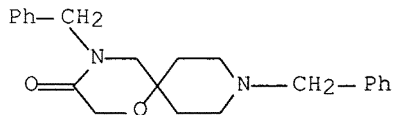
任意選択的に、立体異性体、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体のうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物であり、

30

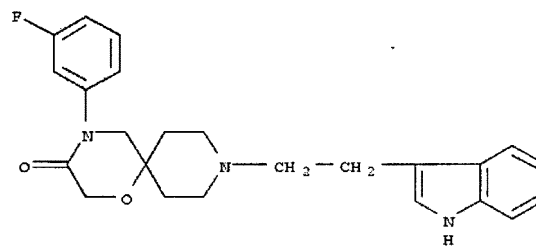
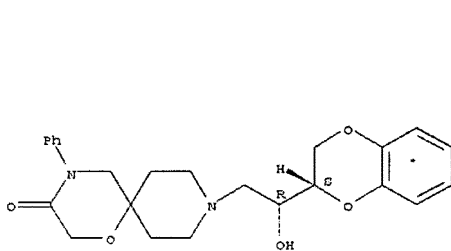
ただし、Wが結合である場合、 $R_{1'}$ は、H、非置換アルキル、非置換アルケニル、非置換アルキニルまたは置換もしくは非置換シクロアルキルであることはなく；

以下の化合物が、一般式 I :

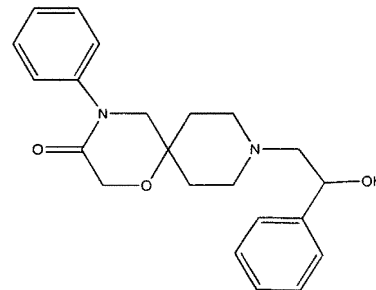
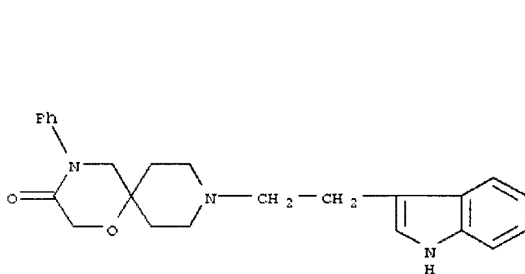
【化3】



10



20



30

から除外されている化合物。

【請求項2】

R_1 が、 $-(CH_2)_r-W-R_1$ であり、
または、ここで、

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、または置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Xが結合であり；

またはここで、

Xが $-C(R_4R_4)$ であり；

またはここで、

Xが、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ である、請求項1

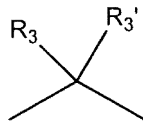
または2に記載の式Iで表される化合物。

【請求項4】

Yが、

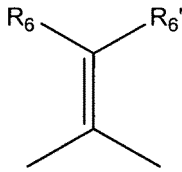
40

【化 4】



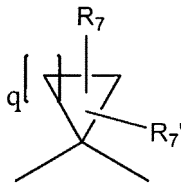
であり；
 またはここで、
 Y が、
 【化 5】

10



であり；
 またはここで、
 Y が、
 【化 6】

20



である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物。

【請求項 5】

Z が、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CH(CH_3)-$ であり、
 m が 1 であり、
 n が 2 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 6】

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1$ であり、ここで、

前記アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；
 および/または

前記ヘテロシクリルは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、オキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、カルバゾール および キナゾリン から選択され、

40

および/または

前記アルキルが、 $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物

【請求項 7】

50

R_1 が、H、-CN、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリー
ル、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；ここで、

前記アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；
および/または

前記ヘテロシクリルは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、
ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾー
ル、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒド
ロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾ
ール、チオフエン、ベンゾチオフエン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジ
ン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、イン
ドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベン
ゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択され、
および/または

前記シクロアルキルが、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に
記載の化合物。

【請求項 8】

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換
もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置
換 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたは置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルであり；ここで、

前記アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；
および/または

前記ヘテロシクリルは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、
ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾー
ル、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒド
ロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾ
ール、チオフエン、ベンゾチオフエン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジ
ン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、イン
ドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベン
ゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択され；
および/または

前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イ
ソプロピル、または 2-メチルプロピルから選択され；

および/または

前記 $C_2 \sim 6$ - アルケニルが、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキ
シレンから選択され；

および/または

前記 $C_2 \sim 6$ - アルキニルが、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシ
ンから選択され；

および/または

前記シクロアルキルが、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に
記載の化合物。

【請求項 9】

R_3 および R_3' が、独立して、H、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは
非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、置換もしくは非置換シ
クロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換
もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリル、および
置換もしくは非置換アルキルシクロアルキルから選択され、ここで、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イ
ソプロピル、または 2-メチルプロピルから選択され；

および/または

10

20

30

40

50

前記 $C_2 \sim 6$ - アルケニルが、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

前記 $C_2 \sim 6$ - アルキニルが、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択され；

および/または

前記シクロアルキルが、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；

および/または

前記アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；

および/または

前記ヘテロシクリルは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフエン、ベンゾチオフエン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択される、請求項1~8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5'$ 、 $-NR_5COR_5'$ 、 $-NR_5R_5''$ または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルであり、

R_4 が、Hまたは置換もしくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたは置換もしくは非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル)であり；ここで、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、

および/または

前記 $C_2 \sim 6$ - アルケニルが、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

前記 $C_2 \sim 6$ - アルキニルが、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択され；

および/または

前記シクロアルキルが、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルであり；

および/または

前記アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；

および/または

前記ヘテロシクリルは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフエン、ベンゾチオフエン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択される、請求項1~9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R_5 、 R_5' および R_5'' が、独立して、H、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケ

10

20

30

40

50

ニル、非置換 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

$R_{5\cdot}$ が、H、非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、非置換 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、非置換 $C_{2\sim 6}$ アルキニルまたは - B o c であり、ここで、

前記 $C_{1\sim 6}$ アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または 2 - メチルプロピルから選択され；

および/または

前記 $C_{2\sim 6}$ - アルケニルが、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

前記 $C_{2\sim 6}$ - アルキニルが、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択され；

前記アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R_6 、 $R_{6\cdot}$ 、 R_7 および $R_{7\cdot}$ が、独立して、H、ハロゲン、-OR₅、置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；ここで、

前記 $C_{1\sim 6}$ アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または 2 - メチルプロピルから選択され、

および/または

前記 $C_{2\sim 6}$ - アルケニルが、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

前記 $C_{2\sim 6}$ - アルキニルが、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択され；

および/または

前記シクロアルキルが、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルであり；

および/または

前記アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；

および/または

前記ヘテロシクリルは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフエン、ベンゾチオフエン、ピロール、ピラジン、ピロロ [2 , 3 b] ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ - 1 , 2 , 5 - チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R_8 および $R_{8\cdot}$ が、独立して、H、-OR₅、ハロゲン、置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{2\sim 6}$ アルケニルまたは置換もしくは非置換 $C_{2\sim 6}$ アルキニルから選択され、ここで、

前記 $C_{1\sim 6}$ アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または 2 - メチルプロピルから選択され、

および/または

前記 $C_{2\sim 6}$ - アルケニルが、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

10

20

30

40

50

および/または

前記 C₂ ~ C₆ - アルキニルが、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

式 I で表される前記化合物が、

【表 1】

実施例	化学名	
1	4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
2	9-ベンジル-4-(2-メトキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
3	9-ベンジル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
4	4-(2-メトキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
5	9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
6	9-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
7	2-ベンジル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン	
8	4-(3-メトキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
9	2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
10a	(R)-2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
10b	(S)-2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
11	2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
12a	(S)-2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
12b	(R)-2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
13	2-エチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
14	メチル 2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)アセテート	
15	4-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
16	9-ベンジル-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
17	2-イソプロピル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
18	2,2-ジメチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
19	2-(ベンジロキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
20	2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
21	2-メチレン-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
22	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチレン-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
23	2-メチル-9-(2-(5-ニトロピリジン-2-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
24	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(5-ニトロピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
25	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(3-ニトロピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 2】

26	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
27	2-メチル-9-(2-(2-ニトロピリジン-3-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
28	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
29	9-(2-(6-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
30	9-(2-(4-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
31	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
32	9-(2-(2-アミノピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
33	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
34	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
35	9-(2-(4-メトキシピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
36	6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ニコチノトリル	
37	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
38	9-(2-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
39	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-(2-(2-ニトロピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
40	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
41	2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)イソニコチノトリル	
42	9-(2-(6-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
43	2-メチル-9-(2-(2-ニトロピリジン-3-イル)エチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
44	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
45	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
46	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
47	9-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
48	9-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
49	4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表3】

50	9-(2-(3-クロロピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
51	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
52	9-(4-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
53	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
54	9-(3-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
55	9-(4-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
56	9-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
57	9-(2-メトキシフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
58	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
59	2-メチル-4-フェニル-9-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
60	2-メチル-4-フェニル-9-(3-フェニルプロピル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
61	2-メチル-9-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
62	9-(2-(1H-インドール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
63	9-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
64	メチル 3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)プロパノエート	
65	2-メチル-9-(2-ホルホルノエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
66	2-メチル-9-(4-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
67	2-メチル-9-(3-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
68	2-メチル-9-(2-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
69	9-(2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
70	メチル 4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾエート	40
71	2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-N-フェニルアセトアミド	
72	2-メチル-9-(2-フェノキシエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
73	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表4】

74	3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	
75	3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾニトリル	
76	4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾニトリル	
77	9-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
78	2-メチル-9-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
79	9-(2-メトキシフェネチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
80	(Z)-4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチレン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
81	4-(2-フルオロフェニル)-9-イソペンチル-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
82	9-(シクロプロピルメチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
83	4-(2-フルオロフェニル)-9-(3-メトキシフェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
84	9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
85	4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-2-(プロパン-2-イリデン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
86	9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
87	4-ベンジル-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
88	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
89	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
90	12-フェニル-8-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
91	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
92	8-(3-ニトロフェネチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
93	N-メチル-3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
94	9-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
95	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(チアゾール-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
96	9-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
97	8-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	

【表5】

98	9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
99	9-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
100	<i>N</i> -メチル-3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)- <i>N</i> -フェニルプロパンアミド	
101	2-メチル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
102	9-(2-(6-メトキシピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
103	9-(3-ニトロフェネチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
104	4-((6-アミノピリジン-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
105	4-((5-クロロピリジン-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
106	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(3-オキソ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
107	<i>N</i> -メチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	20
108	4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
109	12-(4-メトキシベンジル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン塩酸塩	
110	2-メチル-9-(2-(3-ニトロ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
111	9-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
112	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
113	9-(2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
114	9-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
115	9-(2-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
116	<i>tert</i> -ブチル(1-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)カルバメート	
117	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
118	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	40
119	8-(3-ニトロフェネチル)-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
120	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(13-オキソ-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	

【表 6】

121	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキ サ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
122	9-(2-イソプロポキシエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウン デカン-3-オン	
123	6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イ ル)エチル)ピコリノニトリル	
124	2-メチル-9-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル) メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
125	9-(2-イソプロポキシエチル)-2-メチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチ ル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
126	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキ サ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
127a	(<i>S</i>)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オ キサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	
127b	(<i>R</i>)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1- オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	
128	2-メチル-9-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジ ン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
129	2-メチル-9-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザ スピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
130	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキ サ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
131	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジ アスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
132	9-(3-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
133	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウ ンデカン-3-オン	
134	4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
135	4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジ アスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
136	9-(2-フルオロフェネチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-1-オキサ-4,9-ジ アスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
137	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジ アスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
138	4-ベンジル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
139	4-(2-フルオロフェニル)-2-(プロパン-2-イリデン)-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキ サ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
140	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピ ロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
141	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチル)-2-(プロパン-2-イリ デン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
142	(<i>Z</i>)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシプロピリデン)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジ アスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
143	エチル 3-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピ ロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾエート	

【表7】

144	3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-N-フェニルプロパンアミド	
145	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
146	2-メチル-9-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
147	9-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
148	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(4-メトキシベンジル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	10
149	2-フェネチル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン	
150	9-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
151a	(R)-9-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
151b	(R)-9-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
151c	(S)-9-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
151d	(S)-9-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
152	4-ベンジル-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
153	4-ベンジル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
154	4-(2-フルオロベンジル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
155	4-(3-フルオロベンジル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
156	2-メチル-4,9-ジフェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
157	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
158	4-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
159	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
160	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
161	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-5-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
162	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
163	2-メチル-9-フェネチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
164	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
165	9-フェネチル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
166	4-(3-メトキシベンジル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 8】

167	9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
168	4-((1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
169	9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
170	2-メチル-4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
171	2-メチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
172	2-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
173	4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
174	2-メチル-9-フェネチル-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
175	2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
176	4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
177	9-フェネチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
178	9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
179	4-(3-ニトロベンジル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
180	12-(3-メトキシプロピル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
181	3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンニトリル	
182	<i>N,N</i> -ジメチル-3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンアミド	30
183	4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
184	12-(2-メトキシエチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
185	12-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
186	メチル 3-(13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル)プロパノエート	
187	8-フェネチル-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	40
188	9-ベンジル-4-(4-フルオロフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
189	4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
190	4-(4-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 9】

191	4-(3-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
192	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
193	4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
194	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
195	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピラジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
196	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
197	エチル 3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)ベンゾエート	
198	3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)ベンゾニトリル	
199	2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
200	2-メチル-4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
201	2-メチル-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
202	4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
203	4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
204	4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
205	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
206	4-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
207	2-メチル-9-フェネチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
208	4-(3-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
209	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
210	2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
211	4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
212	2-メチル-9-フェネチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
213	4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 10】

214	2-メチル-9-フェネチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
215	2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
216	4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
217	2-メチル-9-フェネチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
218	2-メチル-9-フェネチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
219	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
220	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン 塩酸塩	
221	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
222a	(R)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン 塩酸塩	
222b	(S)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン 塩酸塩	20
223	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン 塩酸塩	
224	12-(2-フルオロフェニル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
225	8-フェネチル-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
226	9-(3-アミノフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
227	4-(3-アミノフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
228	9-(4-アミノフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
229	9-(2-アミノフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
230	9-(2-(5-アミノピリジン-2-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
231	8-(3-アミノフェネチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
232	9-(2-(3-アミノピリジン-2-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
233	4-(3-アミノベンジル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
234	9-(2-(2-アミノピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
235	9-(3-アミノフェネチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
236	9-(2-(5-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 1 1】

237	9-(2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
238	9-(2-(2-アミノピリジン-3-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
239	8-(3-アミノフェネチル)-12-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
240	9-(2-(2-アミノピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
241	<i>N</i> -(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	10
242	<i>N</i> -(3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェニル)アセトアミド	
243	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
244a	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
244b	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
245	<i>N</i> -(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	20
246	<i>N</i> -[3-(2-{13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル}エチル)フェニル]アセトアミド	
247	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)イソ酪酸アミド	
248	1,1-ジメチル-3-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)尿素	
249	<i>N</i> -(3-((3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)メチル)フェニル)アセトアミド	
250	<i>N</i> -(2-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	30
251	<i>N</i> -(3-(2-(3-オキソ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
252	<i>N</i> -(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	
253	<i>N</i> -(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-4-イル)アセトアミド	
254	<i>N</i> -(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	
255	<i>N</i> -(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	
256	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	40
257	<i>N</i> -(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	
258	<i>N</i> -(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	
259	<i>N</i> -(3-((3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)メチル)フェニル)メタンスルホンアミド	

【表 1 2】

260	<i>N</i> -[3-(2-{13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル}エチル)フェニル]メタンスルホンアミド	
261	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)プロパン-2-スルホンアミド	
262	1-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)尿素	
263	{3-[2-(13-オキソ-12-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル]フェニル}尿素	
264	1-(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)尿素	10
265	<i>N</i> -[3-(2-{2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル}エチル)フェニル]アミノスルホンアミド	
266	3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド	
267	4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)安息香酸	
268	3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)安息香酸	
269	3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)プロパン酸	20
270	2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)酢酸	
271	<i>N,N</i> -ジメチル-3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)ベンズアミド	
272	<i>N,N</i> -ジメチル-2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)アセトアミド	
273	<i>N,N</i> -ジメチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド	
274	<i>N</i> -メチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド	
275	<i>N</i> -メチル-3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンアミド	30
276	3-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)- <i>N</i> -メチルベンズアミド	
277	8-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
278	9-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
279	12-(3-ヒドロキシプロピル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
280	9-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
281	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
282	4-(2-フルオロフェニル)-9-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 1 3】

283	2-(ヒドロキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
284	4-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
285	9-ベンジル-4-(2-ヒドロキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
286	4-(2-ヒドロキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
287	9-ベンジル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
288	4-(3-ヒドロキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
289	9-(2-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
290	9-(4-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
291	9-(3-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
292	4-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	20
293	4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
294	4-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
295	9-(2-ヒドロキシフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
296	4-(2-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
297	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-ヒドロキシフェネチル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
298	4-(2-フルオロフェニル)-9-(3-ヒドロキシフェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
299	2-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
300	9-(2-ヒドロキシフェネチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
301	4-(2-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-9-(2-ヒドロキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
302	4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
303	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
304	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
305	9-(2-(5-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
306	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 1 4】

307	8-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル]-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ [2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
308	8-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル]-12- {[5- (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] メチル}-4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
309	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン- 3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
310	12-(2-ヒドロキシエチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデ カン-13-オン	
311	4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1-オ キサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
312	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5] ウンデカン-3-オン	
313	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
314	4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシプロピル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピ ロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
315	<i>N</i> -メチル-2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン -9-イル)- <i>N</i> -フェニルアセトアミド	
316	3-(9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェノール	20
317	9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
318	3-(9-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェノール	
319	2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
320	9-(3-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
321	2-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
322	3-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
323	2-(9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)エタノ ール	
324	4-ベンジル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
325	9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
326	9-(2-メトキシフェネチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウ ンデカン	30
327	2-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジ アザスピロ[5.5]ウンデカン	
328	2-メチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジ アザスピロ[5.5]ウンデカン	
329	2-(2-(4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エ チル)フェノール	
330	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウ ンデカン	
331	2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5] ウンデカン	40
332	9-(4-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
333	4-(3-メトキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
334	9-(2-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
335	4-ベンジル-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
336	9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
337	4,9-ジフェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	

【表 15】

338	3-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)アニリン
339	N-(3-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド
340	3-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン
341	8-(2,5-ジフルオロフェネチル)-12-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン
342	8-(2,5-ジフルオロフェネチル)-12-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン
343	8-(2,5-ジフルオロフェネチル)-12-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン
344	12-ベンジル-8-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン
345	8-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-12-(3-メチルピリジン-2-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン
346	メチル 3-(12-ベンジル-13-オキソ-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)プロパノエート
347	メチル 3-(12-ベンジル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)プロパノエート
348	メチル 3-(13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)プロパノエート
349	(R)-2-ベンジル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン
350	(S)-2-ベンジル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン;

10

20

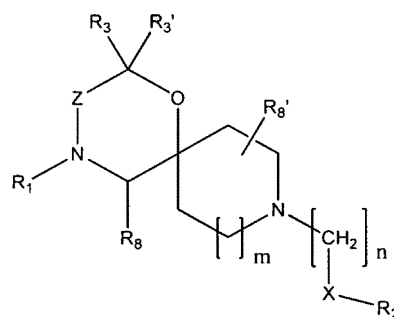
任意選択的に、立体異性体、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体のうちの少なくとも2つの混合物の形態の前記化合物、またはその対応する塩から選択される、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

一般式I a

【化7】

30



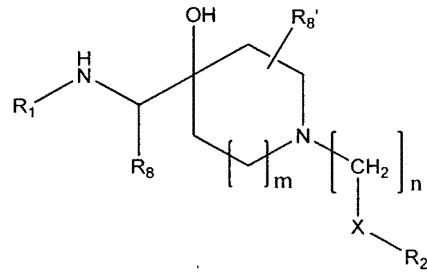
(1a)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 Z 、 m および n が、いかなるただし書きを含む、請求項1～14のいずれか一項に定義されるとおりである)の化合物の調製のための方法であって；

(a)式V a

40

【化 8】

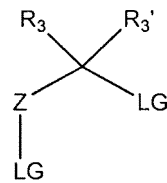


(Va)

10

の化合物を、式 V I

【化 9】



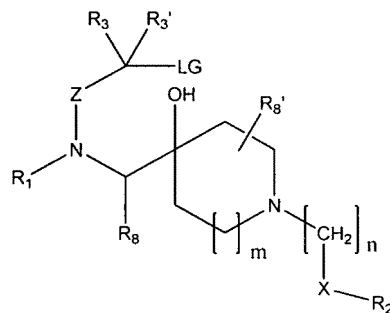
(VI)

20

(式中、L G が脱離基であり、R₃、R₃' および Z が、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に定義されるとおりである) の化合物と反応させて；

式 V I I a

【化 1 0】



(VIIa)

30

の化合物を得る工程と、

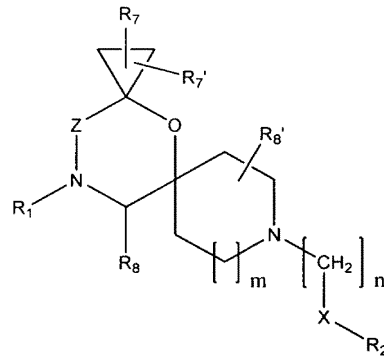
(b) - 7 8 から還流温度の間の温度で、強塩基の存在下で、好適な溶媒中で前記得られた化合物の環化を行う工程とを含む方法。

40

【請求項 1 6】

一般式 I f x

【化 1 1】



10

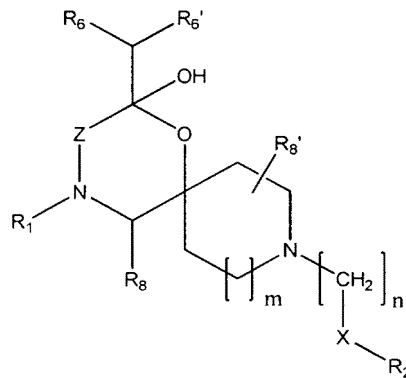
(Ifx)

(式中、
 R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 m 、 n 、 X および Z が、いかなるただし書きを含む、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に定義されるとおりであり、 R_7 および R_7' が水素である)の化合物の調製のための方法であって；

(a) 式 X I X x

20

【化 1 2】



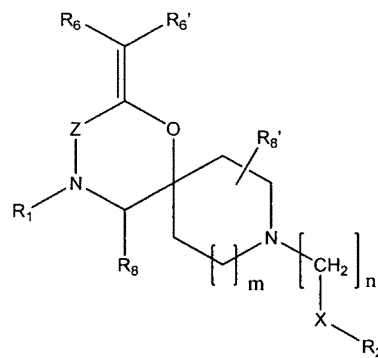
30

(XIXx)

(式中、
 R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 m 、 n および Z が、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に定義されるとおりであり、 R_6 および R_6' が水素である)の化合物の脱水；

続いて、(b) 式 I c x

【化 1 3】



(Icx)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_8 、 $R_{8'}$ 、 X 、 m 、 n および Z が、請求項1～15のいずれか一項に定義されるとおりであり、 R_6 および $R_{6'}$ が水素である)の化合物のシクロプロパン化を含む方法。

【請求項17】

請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体、補助剤またはピヒクルとを含む医薬組成物。

【請求項18】

疼痛の治療のための薬剤の製造における請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項19】

中程度ないし激しい疼痛、内臓痛、慢性疼痛、癌性疼痛、片頭痛、炎症性痛覚、急性疼痛または神経因性疼痛、異痛症または痛覚過敏の治療のための薬剤の製造における請求項1～14のいずれか一項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、シグマ()受容体、および μ -オピオイド受容体(MORまたは μ -オピオイド)の両方に対する二重の薬理的活性を有する化合物、より具体的には、この薬理的活性を有するジアザスピロ-ウンデカン誘導体、このような化合物の調製方法、それらを含む医薬組成物、および治療における、特に疼痛の治療のためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

疼痛の適切な管理は、重要な課題であり、これは、現在用いられている治療が、多くの場合、わずかな改善を提供するに過ぎず、多くの患者の疼痛が軽減されないままであるためである[Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. Lancet 377, 2226-2235(2011)]。疼痛は、約20%の推定有病率を有する集団のかなりの割合が罹患し、その発生率は、特に、慢性疼痛の場合、人口の高齢化により増加している。さらに、疼痛は、うつ病、不安症および不眠症などの併存症に明らかに関連しており、これらの併存症は、重大な生産性の損失および社会経済的負担につながる[Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. BMC Public Health. 11, 770(2011)]。既存の疼痛治療としては、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、

10

20

30

40

50

オピオイドアゴニスト、カルシウムチャネル遮断薬および抗うつ薬が挙げられるが、それらは、安全率に関して最適とはとても言えない。それらの全ては、限られた有効性および特に慢性期におけるそれらの使用を不可能にする様々な副作用を示す。

【0003】

上述されるように、疼痛の治療に利用できる治療法の種類は極めて少なく、オピオイドが、特に、重度の疼痛状態に対処する場合、最も有効なものの一つである。オピオイドは、膜貫通型Gタンパク質共役受容体(GPCR)である3つの異なるタイプのオピオイド受容体(μ 、 κ および δ)を介して作用する。さらに、主な鎮痛作用は、 μ -オピオイド受容体(MOR)の活性化に起因する。しかしながら、MORアゴニストの全身投与(general administration)は、便秘、呼吸抑制、耐性(tolerance)、嘔吐および身体的依存などのそれらの重大な副作用により制限される [Mel drum, M. L. (Ed.). *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective. Progress in Pain Research and Management, Vol 25. IASP Press, Seattle, 2003*]. さらに、MORアゴニストは、慢性疼痛状態に対するモルヒネの有効性の低下によって示されるように、慢性疼痛の治療に最適でない。これは、急性疼痛に対するその高い効力と比較して、神経障害または炎症に由来する慢性疼痛状態について特に証明されている。慢性疼痛がMORの下方制御を引き起こし得るといふ発見は、長期の治療設定におけるモルヒネの有効性の相対的な欠如に分子的根拠を与え得る [Dickenson, A. H., Suzuki, R. *Opioids in neuropathic pain: Clues from animal studies. Eur J Pain 9, 113-6 (2005)*]. さらに、モルヒネによる長期の治療は、おそらく、治療に誘発されるMORの下方制御、内在化および他の調節機構により、その鎮痛効果に対する耐性を生じさせ得る。結果として、長期の治療は、臨床的に十分な疼痛緩和を維持するために、投与量をかなり増加させ得るが、MORアゴニストの狭い治療域は、最終的に、許容できない副作用および低い患者コンプライアンスをもたらす。

【0004】

σ_1 (σ_1) 受容体は、35年前に発見され、当初は、オピオイドファミリーの新しいサブタイプに割り当てられたが、後に、SKF-10,047の鏡像異性体の研究に基づいて、その独立した性質が証明された。鎮痛との σ_1 受容体の第1の関連性は、ChienおよびPasternak [Chien CC, Pasternak GW. *Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats. Neurosci. Lett. 190, 137-9 (1995)*] によって証明され、彼らは、 σ_1 受容体アゴニストがオピオイド受容体に媒介される鎮痛を抑制した一方、ハロペリドールなどの σ_1 受容体アンタゴニストがそれを促進したという発見に基づいて、それを内在性の抗オピオイド系として説明した。

【0005】

多くのさらなる前臨床エビデンスが、疼痛の治療における σ_1 受容体の明確な役割を示している [Zamanillo D, Romero L, Merlos M, Vela JM. *Sigma 1 receptor: A new therapeutic target for pain. Eur. J. Pharmacol, 716, 78-93 (2013)*]. 明白な表現型を示さず、通常感覚刺激を知覚する σ_1 受容体ノックアウトマウスの開発は、この試みにおける画期的な出来事であった。生理学的条件において、機械的刺激および熱刺激に対する σ_1 受容体ノックアウトマウスの応答は、野生型(WT)マウスと区別できないことが分かったが、 σ_1 受容体ノックアウトマウスは、過敏性が作用し始めたとき、野生型(WT)マウスよりはるかに高い、疼痛行動の発現に対する抵抗性を有することが示された。したがって、 σ_1 受容体ノックアウトマウスにおいて、カプサイシンは、機械的過敏性を誘発せず、両方の段階の、ホルマリンに誘発される疼痛が軽減され、寒冷過敏性および機械的過敏性が、坐骨神経部分損傷後またはパクリタキセル

10

20

30

40

50

による処理後（これらは神経因性疼痛のモデルである）、非常に軽減された。これらの作用の多くは、 δ_1 受容体アンタゴニストの使用によって確認され、1つの化合物、S 1 R Aの、様々な疼痛状態の治療のための臨床試験への発展につながった。化合物S 1 R Aは、神経因性疼痛および神経損傷後の快感消失状態（すなわち、神経因性疼痛状態）をかなり軽減し、オペラント自己投与モデルで実証されるように、神経損傷マウスは、それを得るように（おそらく疼痛緩和を得るように）自発的応答を取得したが、偽手術マウスは取得せず、このことは、 δ_1 受容体拮抗作用が、神経因性疼痛を軽減し、また、疼痛状態に関連する併存症（すなわち、うつ病の中核症状である無快感症）のいくつかに対処することを示す。

【0006】

10

ほぼ全ての疼痛状態では、いくつかのメディエータ、シグナル伝達経路および分子機構が関与するため、疼痛は、性質が多様である。結果として、単一の治療は、完全な疼痛緩和を提供することができない。現在、既存の治療法を組み合わせることは、一般的な臨床業務であり、臨床研究において利用可能な薬剤の最良の組合せを評価するために多くの労力が払われている [Mao J, Gold MS, Backonja M. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. J. Pain 12, 157-166 (2011)]。したがって、この満たされていない医学的必要性に対処する革新的な治療法に対する差し迫った必要性がある。

【0007】

20

上述されるように、オピオイドは、最も強力な鎮痛薬の一つであるが、それらの使用を著しく制限する様々な副作用の原因にもなる。

【0008】

したがって、有効であり、かつ所望の選択性を示し、良好な「ドラuggability」特性、すなわち、投与、分布、代謝および排泄に関連する良好な薬学的特性を有する、疼痛の治療における代替的なまたは改良された薬理的活性を有する化合物を見出すことが依然として必要とされている。

【0009】

したがって、技術的課題は、疼痛の治療における代替的なまたは改良された薬理的活性を有する化合物を見出すこととして説明することができる。

30

【0010】

現在利用可能な治療法および臨床業務の既存の結果を考慮して、本発明は、疼痛の治療に関連する2つの異なる受容体に結合する単一の化合物を組み合わせることによって、解決策を提供する。これは、 μ -オピオイド受容体および δ_1 受容体の両方に結合する本発明に係る化合物を提供することによって主に達成された。

【0011】

先行技術文献である独国特許出願公開第10 2005 030051 A1号明細書には、 μ -オピオイド受容体の阻害剤であり、二環式コアの性質によって本発明の化合物と異なる化合物が開示されている。

【0012】

40

国際公開第2008/155132 A1号パンフレットには、 δ_1 受容体の阻害剤であり、二環式コアの性質によって本発明の化合物と異なる化合物が開示されている。

【0013】

国際公開第2012/125613 A1号パンフレットには、イオンチャネルのモジュレータであり、ペペリジンの窒素原子上のカルボキシ基の不変の存在によって本発明の化合物と異なる化合物が開示されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明において、シグマ()受容体、および μ -オピオイド受容体の両方に対する二

50

重の薬理的活性を有する構造的に異なるジアザスピロウンデカン誘導体のファミリーを特定し、それによって、このような二重の化合物を提供することによって代替的なまたは改良された疼痛治療を特定するという上記の課題を解決する。

【課題を解決するための手段】

【0015】

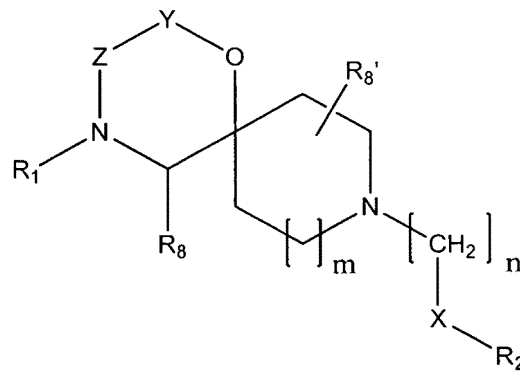
本発明は、一態様において、疼痛の治療に使用するための、 σ_1 受容体および μ - オピオイド受容体に結合する二重の活性を有する化合物に関する。

【0016】

本発明は、 σ_1 受容体および μ - オピオイド受容体の二重のリガンドとして働く化合物または化学的に関連する一連の化合物を提供することを目的としているため、化合物が、
10
両方の受容体について好ましくは1000 nM未満、より好ましくは500 nM未満、さらにより好ましくは100 nM未満である K_i として表される結合を有する場合は非常に好ましい実施形態である。

【0017】

本発明は、主な態様において、一般式 (I)、
【化1】



(I)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 m および n が、詳細な説明において以下に定義されるとおりである)の化合物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明は、シグマ () 受容体および μ - オピオイド受容体の両方に対する二重の薬理的活性を有する構造的に異なるジアザスピロウンデカン誘導体のファミリーに関し、それによって、このような二重の化合物を提供することによって、代替的なまたは改良された疼痛の治療を特定するという上記の課題を解決する。

【0019】

本発明は、一態様において、疼痛の治療に使用するための、 σ_1 受容体および μ - オピオイド受容体に結合する二重の活性を有する化合物に関する。

【0020】

本発明は、 σ_1 受容体および μ - オピオイド受容体の二重のリガンドとして働く化合物または化学的に関連する一連の化合物を提供することを目的としているため、化合物が、
40
両方の受容体について好ましくは1000 nM未満、より好ましくは500 nM未満、さらにより好ましくは100 nM未満である K_i として表される結合を有する場合は好ましい実施形態である。

【0021】

本出願人は、本発明が基づいている課題が、単一の薬剤中に2つの異なる相乗活性を組み合わせて(すなわち、二機能を有し、 μ - オピオイド受容体および σ_1 受容体に結合す
50

る二重のリガンド)、それによって、望ましくない副作用を増大させずに μ_1 活性化によってオピオイド鎮痛作用を促進する多様なバランスの取れた鎮痛法を用いることによって、解決することができることを意外にも見出した。このことは、二重の MOR / μ_1 受容体化合物(ここで、 μ_1 受容体結合成分は、MOR 結合成分の固有の補助剤として働く)の治療的価値を裏付ける。

【0022】

この解決策は、鎮痛の増強に基づいて必要とされるより少ないより良好な耐性用量を用いるが、 μ オピオイド受容体アゴニストの有害事象を回避して、疼痛および慢性疼痛を治療するために、2つの機構が、互いに補完し合うという利点を提供した。

【0023】

μ - オピオイド受容体および μ_1 受容体の両方への結合を有する二重の化合物は、既存のオピオイド治療法と比べて減少した副作用プロファイル(オピオイド成分単独のものと比較して増大された安全域)で、傑出した鎮痛(オピオイド成分単独の効力に対して向上された)を実現することによって、非常に有用な治療可能性を示す。

【0024】

有利には、本発明に係る二重の化合物は、以下の機能： μ_1 受容体拮抗作用および μ - オピオイド受容体作動作用の1つまたは複数をさらに示すであろう。しかしながら、両方の機能「拮抗作用」および「作動作用」はまた、それらの効果が、部分作動作用(partial agonism)または逆作動作用(inverse agonism)のようなサブ機能(subfunctionalities)に細分類されることに留意する必要がある。したがって、二重の化合物の機能は、比較的広い帯域内で考えられるべきである。

【0025】

指定の受容体の1つにおけるアンタゴニストが、アゴニストに媒介される応答を阻害または抑制する。公知のサブ機能は、ニュートラルアンタゴニストまたはインバースアゴニストである。

【0026】

指定の受容体の1つにおけるアゴニストが、その基底レベルを超えて受容体の活性を高める。公知のサブ機能は、フルアゴニスト、またはパーシャルアゴニストである。

【0027】

さらに、MORアゴニストが、神経因性疼痛の治療にわずかに有効であるに過ぎない一方、 μ_1 受容体アンタゴニストが、前臨床神経因性疼痛モデルにおいて傑出した効果を示すため、2つの機構は、互いに補完し合う。したがって、 μ_1 受容体成分は、オピオイド耐性の疼痛に独特の鎮痛作用を加える。最後に、二重の手法は、鎮痛の増強に基づいてより少ないより良好な耐性用量が必要とされるであろうが、MORアゴニストの有害事象を伴わないため、慢性疼痛の治療においてMORアゴニストを超える明らかな利点を有する。

【0028】

設計された多重リガンドを用いるさらなる利点は、混合物または多成分薬剤と比較して薬剤同士の相互作用のより低いリスクであり、ひいては、より単純な薬物動態および患者間のより低い変動性を含む。さらに、この手法は、患者コンプライアンスを向上させ、より複雑な病因に対処することによって、単一機構の(monomechanistic)薬剤と比べて治療用途を拡大することができる。それはまた、過去数年にわたって疑問視されてきた「1つの標的に1つの薬剤(one drug - one target)」の手法を用いて得られる研究開発成果(R&D output)を向上させる方法と見なされる[Bornot A, Bauer U, Brown A, Firth M, Hellawell C, Engkvist O. Systematic Exploration of Dual-Acting Modulators from a Combined Medicinal Chemistry and Biology Perspective. J. Med. Chem, 56, 1197 - 1210 (2013)]。

10

20

30

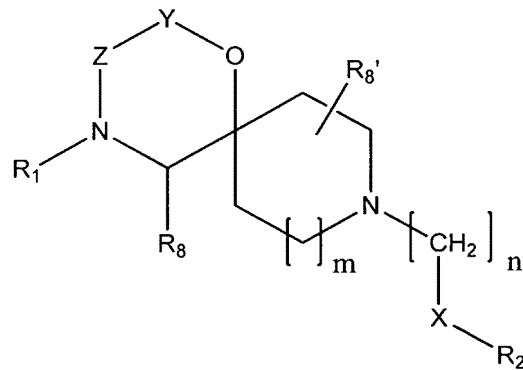
40

50

【 0 0 2 9 】

特定の態様において、本発明は、一般式 (I) :

【 化 2 】



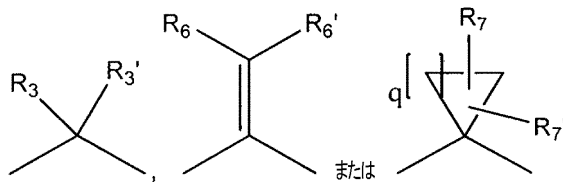
10

(I)

(式中、

Yが、

【 化 3 】



20

であり、

Zが、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ であり、

30

mが、0または1であり、

nが、1、2または3であり、

qが、1、2、3、4、5または6であり、

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1$ であり；

rが、0、1または2であり；

Wが、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；

R_1 が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

40

Xが、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_4)$ であり；

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり、

R_3 および R_3' が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび $-CH_2R_4$ から選択され；

R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換C

50

C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 R_5 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、または非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換シクロアルキルであり；

R_4 が、Hまたは置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_5 、 R_5 および R_5 が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

R_5 が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり；

R_6 、 R_6 、 R_7 および R_7 が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および R_8 が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択される) の化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物に関する。

【0030】

「またはその対応する塩」は、「またはその対応する薬学的に許容できる塩」も意味することに留意されたい。これは、全ての後述される実施形態に適用され、したがって、「塩」の使用は、「薬学的に許容できる塩」に相当する。

【0031】

一実施形態において、以下の条件(P1)が適用されている：
Wが結合である場合、 R_1 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルであることはない。

【0032】

別の実施形態において、上記の条件P1の代替の以下の条件が適用されている：
Wが結合である場合、 R_1 は、水素、非置換アルキル、非置換アルケニル、非置換アルキニルまたは非置換シクロアルキルであることはない。

【0033】

別の実施形態において、上記の条件P1の代替の以下の条件が適用されている：
Wが結合である場合、 R_1 は、水素、非置換アルキル、非置換アルケニル、非置換アルキニルまたは置換もしくは非置換シクロアルキルであることはない。

【0034】

別の実施形態において、以下の化合物の1つまたは複数さらさら除外されている：

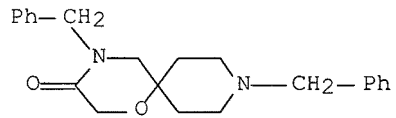
10

20

30

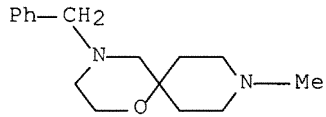
40

【化4】



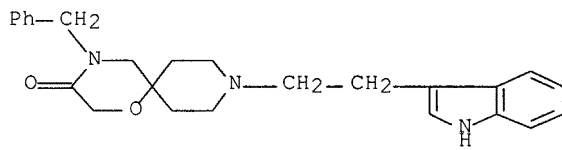
および/または

10



および/または

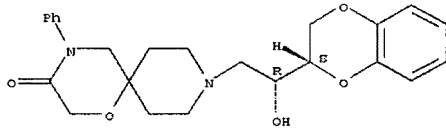
20



および/または

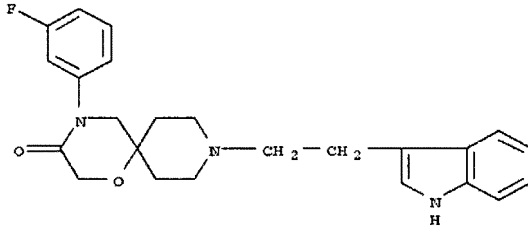
30

【化5】



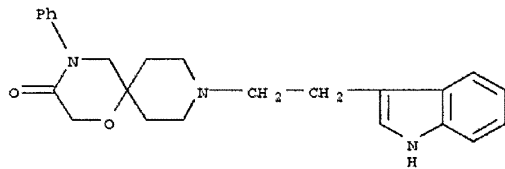
および/または

10



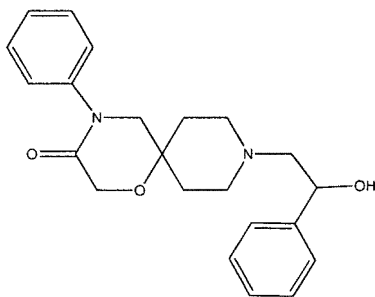
および/または

20



および/または

30



40

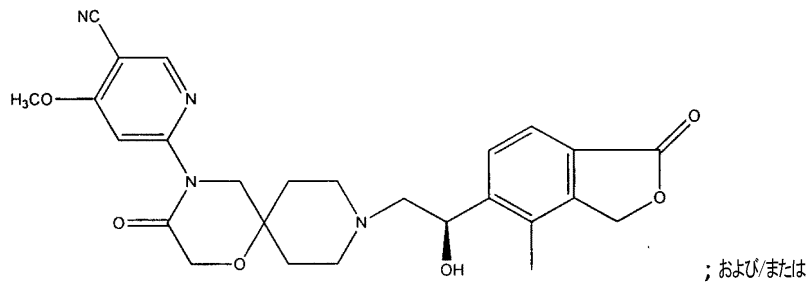
【0035】

非常に好ましい実施形態において、上記の除外項目 (d i s c l a i m e r) の全て (条件 P 1 またはその 2 つの代替例のいずれかによる、除外されることが上述される化合物の全てを含む) が適用される。これは、ひいては、全ての後述される実施形態 (まだ該当する場合) にも適用されるであろう。

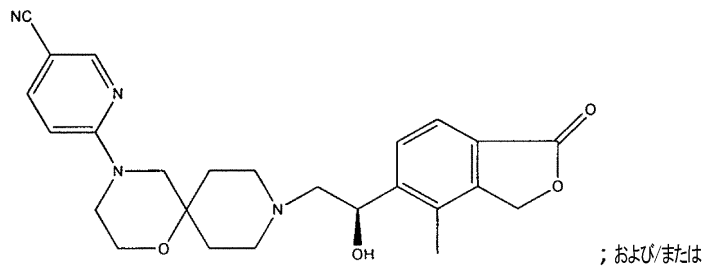
【0036】

上記および本明細書に記載される一般式 (I) で表される本発明の化合物の別の実施形態において、以下の 1 つまたは複数、以下の化合物の - 好ましくは全て - が除外される :

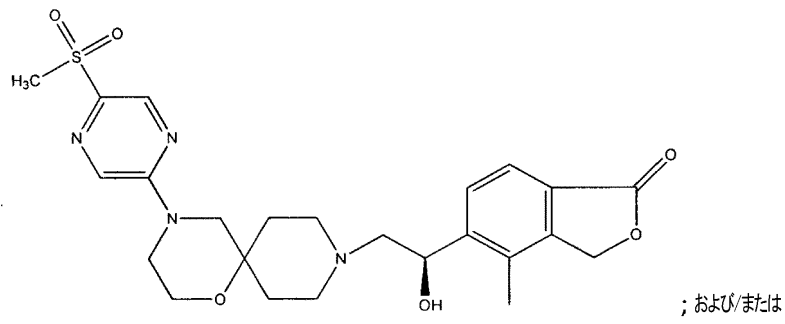
【化6】



10

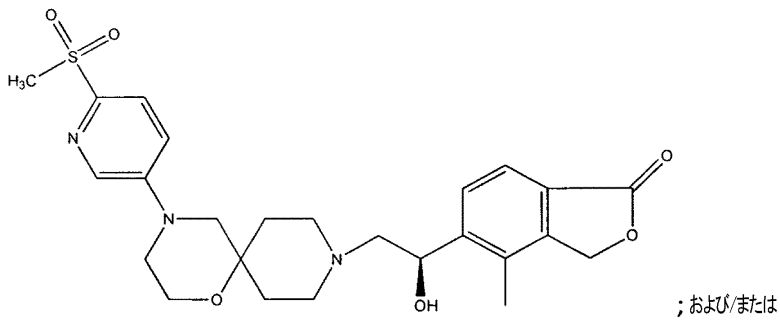


20

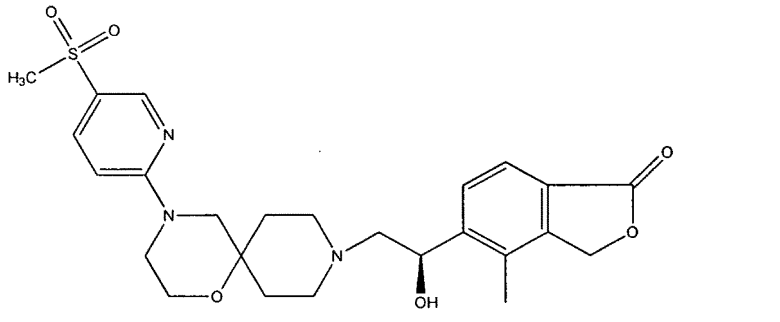


30

【化7】



10



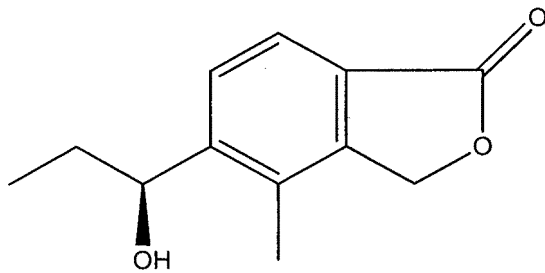
20

【0037】

上記および本明細書に記載される一般式(I)で表される本発明の化合物の別の実施形態において、以下の条件が適用される：

- [CH₂]_n - X - R₂ が、

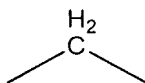
【化8】



30

であり、Yが、

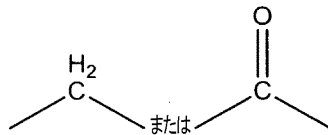
【化9】



40

であり、Zが、

【化10】



である場合、 R_1 は、 $-CN$ もしくは $-SO_2CH_3$ で置換されるピリジンまたはピラジンであることはない。

10

【0038】

本発明の文脈において、アルキルは、非置換であるかまたは1回もしくは数回置換され得る、飽和の、直鎖状または分枝鎖状炭化水素を意味するものと理解される。アルキルは、例えば、 $-CH_3$ および $-CH_2-CH_3$ を包含する。これらの基において、 C_{1-2} -アルキルは、 C_1 -または C_2 -アルキルを表し、 C_{1-3} -アルキルは、 C_1 -、 C_2 -または C_3 -アルキルを表し、 C_{1-4} -アルキルは、 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -または C_4 -アルキルを表し、 C_{1-5} -アルキルは、 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、 C_4 -、または C_5 -アルキルを表し、 C_{1-6} -アルキルは、 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -または C_6 -アルキルを表し、 C_{1-7} -アルキルは、 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 -または C_7 -アルキルを表し、 C_{1-8} -アルキルは、 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 -、 C_7 -または C_8 -アルキルを表し、 C_{1-10} -アルキルは、 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 -、 C_7 -、 C_8 -、 C_9 -または C_{10} -アルキルを表し、 C_{1-18} -アルキルは、 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 -、 C_7 -、 C_8 -、 C_9 -、 C_{10} -、 C_{11} -、 C_{12} -、 C_{13} -、 C_{14} -、 C_{15} -、 C_{16} -、 C_{17} -または C_{18} -アルキルを表す。アルキル基は、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、また、置換される場合、 CHF_2 、 CF_3 または CH_2OH などである。好ましくは、アルキルは、本発明の文脈において、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、またはオクチルのような C_{1-8} アルキルであるものと理解され；好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、またはヘキシルのような C_{1-6} アルキルであり；より好ましくは、メチル、エチル、プロピルまたはブチルのような C_{1-4} アルキルである。

20

30

【0039】

アルケニルは、非置換であるかまたは1回もしくは数回置換され得る、不飽和の、直鎖状または分枝鎖状炭化水素を意味するものと理解される。アルケニルは、例えば、 $-CH=CH-CH_3$ のような基を包含する。アルケニル基は、好ましくは、ビニル(エテニル)、アリル(2-プロペニル)である。好ましくは、本発明の文脈において、アルケニルは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレンまたはオクチレンのような、 C_{2-10} -アルケニルまたは C_{2-8} -アルケニルであり；またはエチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、またはヘキシレンのような C_{2-6} -アルケニルであり；またはエチレン、プロピレン、またはブチレンのような C_{2-4} -アルケニルである。

40

【0040】

アルキニルは、非置換であるかまたは1回もしくは数回置換され得る、不飽和の、直鎖状または分枝鎖状炭化水素を意味するものと理解される。アルキニルは、例えば、 $-C\equiv C-CH_3$ (1-プロピニル)のような基を包含する。好ましくは、アルキニルは、本発明の文脈において、エチン、プロピン、ブチン(butyne)、ペンチン、ヘキシニル、ヘプチン、またはオクチンのような、 C_{2-10} -アルキニルまたは C_{2-8} -アルキ

50

ニルであり；またはエチン、プロピン、ブチン、ペンチン、またはヘキシンのような C_{2-6} -アルキニルであり；またはエチン、プロピン、ブチン、ペンチン、またはヘキシンのような C_{2-4} -アルキニルである。

【0041】

本発明の文脈において、シクロアルキルは、非置換であるかまたは1回もしくは数回置換され得る、飽和および不飽和の（ただし芳香族でない）環状炭化水素（環中にヘテロ原子を含まない）であるものと理解される。さらに、 C_{3-4} -シクロアルキルは、 C_3 -または C_4 -シクロアルキルを表し、 C_{3-5} -シクロアルキルは、 C_3 -、 C_4 -または C_5 -シクロアルキルを表し、 C_{3-6} -シクロアルキルは、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -または C_6 -シクロアルキルを表し、 C_{3-7} -シクロアルキルは、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 -または C_7 -シクロアルキルを表し、 C_{3-8} -シクロアルキルは、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 -、 C_7 -または C_8 -シクロアルキルを表し、 C_{4-5} -シクロアルキルは、 C_4 -または C_5 -シクロアルキルを表し、 C_{4-6} -シクロアルキルは、 C_4 -、 C_5 -または C_6 -シクロアルキルを表し、 C_{4-7} -シクロアルキルは、 C_4 -、 C_5 -、 C_6 -または C_7 -シクロアルキルを表し、 C_{5-6} -シクロアルキルは、 C_5 -または C_6 -シクロアルキルを表し、 C_{5-7} -シクロアルキルは、 C_5 -、 C_6 -または C_7 -シクロアルキルを表す。例は、シクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、また、アダマンチルである。好ましくは、本発明の文脈において、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような C_{3-8} シクロアルキルであり；またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような C_{3-7} シクロアルキルであり；またはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、特に、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような C_{3-6} シクロアルキルである。

【0042】

アルキル、アルケニル、アルキニルおよびO-アルキルに関連して - 特に定義されない限り - 本発明の文脈における置換という用語は、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、 NR_5 、 R_5 、 SR_5 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 OR_5 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-CN$ 、 $C(O)NR_5$ 、 R_5 、ハロアルキル、ハロアルコキシまたは $-OC_{1-4}$ アルキル（非置換であるか、または OR_5 またはハロゲン（F、Cl、I、Br）のうちの1つまたは複数で置換される）による炭素原子上の少なくとも1つの水素ラジカルの置換を意味するものと理解され、 R_4 、 R_4 、 R_5 、 R_5 、 R_5 、および R_5 が上に定義されるとおりであり、異なる基 $R_1 \sim R_8$ が式 I ~ I' 中に同時に存在する場合、それらは同一であってもまたは異なってもよい。同じかまたは異なる置換基による、同じ分子上、また同じ炭素原子上の2つ以上の置換が可能である。これは、例えば、3つの水素が、 CF_3 の場合のように、同じC原子上で、または例えば、 $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ の場合のように、同じ分子の異なる箇所において置換されることを含む。異なる基 $R_1 \sim R_9$ が式 I、I'、I' または I' 中に同時に存在する場合、それらは同一であってもまたは異なってもよい。

【0043】

最も好ましくは、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはO-アルキルに関連して、置換は、本発明の文脈において、置換される任意のアルキル、アルケニル、アルキニルまたはO-アルキルが、ハロゲン（F、Cl、I、Br）、 NR_5 、 R_5 、 SR_5 、 $-OR_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-CN$ 、 $C(O)NR_5$ 、 R_5 、ハロアルキル、ハロアルコキシまたは $-OC_{1-4}$ アルキル（非置換であるか、または OR_5 またはハロゲン（F、Cl、I、Br）のうちの1つまたは複数で置換される）のうちの1つまたは複数で置換されるものと理解され、 R_4 、 R_4 、 R_5 、 R_5 、 R_5 、および R_5 が上に定義されるとおりであり、異なる基 $R_1 \sim R_9$ が式 I ~ I' 中に同時に存在する場合、それらは同一であってもまたは異なってもよい。

【0044】

同じかまたは異なる置換基による、同じ分子上、また同じ炭素原子上の2つ以上の置換が可能である。これは、例えば、3つの水素が、 CF_3 の場合のように、同じC原子上で、または例えば、 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ の場合のように、同じ分子の異なる箇所において置換されることを含む。

【0045】

本発明の文脈において、ハロアルキルは、アルキルが、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)で1回もしくは数回置換されていることを意味するものと理解される。ハロアルキルは、例えば、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ および $-\text{CH}_2-\text{CHI}_2$ を包含する。好ましくは、ハロアルキルは、本発明の文脈において、ハロゲン置換された C_{1-4} -アルキルが、ハロゲン置換された $\text{C}1-$ 、 $\text{C}2-$ 、 $\text{C}3-$ または $\text{C}4-$ アルキルを表すものと理解される。したがって、ハロゲン置換されたアルキル基は、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、およびブチルである。好ましい例としては、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CF}_3$ が挙げられる。

10

【0046】

本発明の文脈において、ハロアルコキシは、 $-\text{O}-$ アルキルが、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)で1回もしくは数回置換されていることを意味するものと理解される。ハロアルコキシは、例えば、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ および $-\text{OCH}_2-\text{CHI}_2$ を包含する。好ましくは、ハロアルキルは、本発明の文脈において、ハロゲン置換された $-\text{OC}_{1-4}$ -アルキルが、ハロゲン置換された $\text{C}1-$ 、 $\text{C}2-$ 、 $\text{C}3-$ または $\text{C}4-$ アルコキシを表すものと理解される。したがって、ハロゲン置換されたアルキル基は、好ましくは、 $\text{O}-$ メチル、 $\text{O}-$ エチル、 $\text{O}-$ プロピル、および $\text{O}-$ ブチルである。好ましい例としては、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、および $-\text{OCF}_3$ が挙げられる。

20

【0047】

アリールは、少なくとも1つの芳香環を有するが、ただ1つの環にもヘテロ原子を有さない環系を意味するものと理解される。例は、非置換であるか、または1回もしくは数回置換され得る、フェニル、ナフチル、フルオランテニル、フルオレニル、テトラリニルまたはインダニル、特に、 $9\text{H}-$ フルオレニルまたはアントラセニル基である。最も好ましくは、アリールは、本発明の文脈において、フェニル、ナフチルまたはアントラセニルであるものと理解され、好ましくは、フェニルである。

30

【0048】

本発明の文脈において、アルキル-アリールは、アリール基(上記を参照)が、1~4つの($-\text{CH}_2-$)基を介して別の原子に結合されていることを意味するものと理解される。最も好ましくは、アルキル-アリールは、ベンジル(すなわち $-\text{CH}_2-$ フェニル)である。

【0049】

本発明の文脈において、アルキルヘテロシクリルは、ヘテロシクリル基(下記を参照)が、1~4つの($-\text{CH}_2-$)基を介して別の原子に結合されていることを意味するものと理解される。最も好ましくは、アルキルヘテロシクリルは、 $-\text{CH}_2-$ ピリジンである。

40

【0050】

本発明の文脈において、アルキルシクロアルキルは、シクロアルキル基(上記を参照)が、1~4つの($-\text{CH}_2-$)基を介して別の原子に結合されていることを意味するものと理解される。最も好ましくは、アルキルシクロアルキルは、 $-\text{CH}_2-$ シクロプロピルである。

【0051】

一般的定義において、ヘテロシクリル基(radicalまたはgroup)は、環中

50

の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する少なくとも1つの飽和もしくは不飽和の環を有する複素環系を意味するものと理解される。また、複素環式基は、1回もしくは数回置換され得る。例としては、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサソール、カルバゾールおよびキナゾリンなどのヘテロアリアルが挙げられる。好ましくは、本発明の文脈において、ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系として定義される。好ましくは、ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系である。好ましい例としては、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキサピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサソール、カルバゾールおよびキナゾリンが挙げられ、特に、ピリジン、ピラジン、インダゾール、ベンゾジオキサソール、チアゾール、ベンゾチアゾール、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピラゾール、イミダゾール、ピペリジン、ピラゾール、チオフェン、インドール、ベンズイミダゾール、ピロロ[2,3b]ピリジン、ベンゾオキサゾール、オキサピロリジン、ピリミジンである。

【0052】

さらに詳細な定義において、ヘテロシクリル基 (radical または group) (以後、ヘテロシクリルとも呼ばれる) は、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する少なくとも1つの飽和もしくは不飽和の環を有する複素環系を意味するものと理解される。また、複素環式基は、1回もしくは数回置換され得る。

【0053】

例としては、テトラヒドロピラン、オキサゼパン (oxazepane)、モルホリン、ピペリジン、ピロリジンなどの非芳香族ヘテロシクリルならびにフラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、チアゾール、ベンゾチアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、カルバゾールおよびキナゾリンなどのヘテロアリアルが挙げられる。

【0054】

本明細書において理解されるヘテロシクリルの中の部分群は、ヘテロアリアルおよび非芳香族ヘテロシクリルを含む。

- ヘテロアリアル (複素環式芳香族基または芳香族ヘテロシクリルに相当する) は、少なくとも1つの芳香環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の環の芳香族複素環系であり; 好ましくは、少なくとも1つの芳香環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの環の芳香族複素環系であり、より好ましくは、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾチアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、キナゾリン、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、チオフェンおよびベンズイミダゾールから選択され;

- 非芳香族ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環 (ここで、この (またはこれらの) 環は、芳香族ではない) が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つ

10

20

30

40

50

または複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の環の複素環系であり；好ましくは、1つまたは両方の環（ここで、この1つまたは2つの環は、芳香族ではない）が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの環の複素環系であり、より好ましくは、オキサゼパム、ピロリジン、ペリジン、ペラジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、オキソピロリジン、ベンゾジオキササンから選択され、特に、ベンゾジオキササン、モルホリン、テトラヒドロピラン、ペリジン、オキソピロリジンおよびピロリジンである。

【0055】

好ましくは、本発明の文脈において、ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系として定義される。好ましくは、ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系である。

10

【0056】

ヘテロシクリルの好ましい例としては、オキサゼパン (oxazepan)、ピロリジン、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ペリジン、ペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフエン、ベンゾチオフエン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキササン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンが挙げられ、特に、ピリジン、ピラジン、インダゾール、ベンゾジオキササン、チアゾール、ベンゾチアゾール、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピラゾール、イミダゾール、ペリジン、チオフエン、インドール、ベンズイミダゾール、ピロロ[2,3b]ピリジン、ベンゾオキサゾール、オキソピロリジン、ピリミジン、オキサゼパンおよびピロリジンである。

20

【0057】

本発明の文脈において、オキソピロリジンは、ピロリジン-2-オンを意味するものと理解される。

30

【0058】

芳香族ヘテロシクリル（ヘテロアリール）、非芳香族ヘテロシクリル、アリールおよびシクロアルキルに関連して、環系が、上記の環の定義の2つ以上に同時にしたがる時、環系は、少なくとも1つの芳香環がヘテロ原子を含有する場合、まず芳香族ヘテロシクリル（ヘテロアリール）として定義される。芳香環が、ヘテロ原子を含有しない場合、環系は、少なくとも1つの非芳香環がヘテロ原子を含有する場合、非芳香族ヘテロシクリルとして定義される。非芳香環がヘテロ原子を含有しない場合、環系は、少なくとも1つのアリール環を含有する場合、アリールとして定義される。アリールが存在しない場合、環系は、少なくとも1つの非芳香族環状炭化水素が存在する場合、シクロアルキルとして定義される。

40

【0059】

好ましくは、アリールは、単環式アリールである。

【0060】

好ましくは、ヘテロアリールは、単環式ヘテロアリールである。

【0061】

好ましくは、非芳香族ヘテロシクリルは、単環式非芳香族ヘテロシクリルである。

【0062】

好ましくは、シクロアルキルは、単環式シクロアルキルである。

【0063】

50

アリール（アルキル - アリールを含む）、シクロアルキル（アルキル - シクロアルキルを含む）、またはヘテロシクリル（アルキル - ヘテロシクリルを含む）に関連して、置換は、 - 特に定義されない限り - ハロゲン（F、Cl、Br、I）、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5$ 、 R_5 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5$ 、 R_5 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ ； NR_xR_y による、アリールまたはアルキル - アリール、シクロアルキルまたはアルキル - シクロアルキル；ヘテロシクリルまたはアルキル - ヘテロシクリルの環系の置換を意味するものと理解され、 R_x および R_y が、独立して、Hまたは飽和もしくは不飽和、直鎖状もしくは分枝鎖状の、置換もしくは非置換 C_{1-6} -アルキル；飽和もしくは不飽和、直鎖状もしくは分枝鎖状の、置換もしくは非置換 C_{1-6} -アルキル；飽和もしくは不飽和、直鎖状もしくは分枝鎖状の、置換もしくは非置換 $-O-C_{1-6}$ -アルキル（アルコキシ）；飽和もしくは不飽和、直鎖状もしくは分枝鎖状の、置換もしくは非置換 $-S-C_{1-6}$ -アルキル；飽和もしくは不飽和、直鎖状もしくは分枝鎖状の、置換もしくは非置換 $-C(O)-C_{1-6}$ -アルキル - 基；飽和もしくは不飽和、直鎖状もしくは分枝鎖状の、置換もしくは非置換 $-C(O)-O-C_{1-6}$ -アルキル - 基；置換もしくは非置換アリールまたはアルキル - アリール；置換もしくは非置換シクロアルキルまたはアルキル - シクロアルキル；置換もしくは非置換ヘテロシクリルまたはアルキル - ヘテロシクリルのいずれかであり、 R_4 、 R_4 、 R_5 、 R_5 、 R_5 、および R_5 が上に定義されるとおりであり、異なる基 $R_1 \sim R_9$ が式I ~ I' ' '中に同時に存在する場合、それらは同一であってもまたは異なってもよい。

【0064】

最も好ましくは、アリール（アルキル - アリールを含む）、シクロアルキル（アルキル - シクロアルキルを含む）、またはヘテロシクリル（アルキル - ヘテロシクリルを含む）に関連して、置換は、本発明の文脈において、置換される任意のアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル（アルキルアリール、アルキルシクロアルキルまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5$ 、 R_5 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5$ 、 R_5 、ハロアルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキル（非置換であるか、または OR_5 またはハロゲン（F、Cl、I、Br）のうちの1つまたは複数で置換される）、 $-CN$ 、または $-C_{1-4}$ アルキル（非置換であるか、または OR_5 またはハロゲン（F、Cl、I、Br）のうちの1つまたは複数で置換される）のうちの1つまたは複数で置換されるものと理解され、 R_4 、 R_4 、 R_5 、 R_5 、 R_5 、および R_5 が上に定義されるとおりであり、異なる基 $R_1 \sim R_9$ が式I ~ I' ' '中に同時に存在する場合、それらは同一であってもまたは異なってもよい。

【0065】

最も好ましくは、アリール（アルキル - アリールを含む）、シクロアルキル（アルキル - シクロアルキルを含む）、またはヘテロシクリル（アルキル - ヘテロシクリルを含む）に関連して、置換は、本発明の文脈において、置換される任意のアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル（アルキルアリール、アルキルシクロアルキルまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5$ 、 R_5 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5$ 、 R_5 、ハロアルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキル（非置換であるか、または OR_5 またはハロゲン（F、Cl、I、Br）のうちの1つまたは複数で置換される）、 $-CN$ 、または $-C_{1-4}$ アルキル（非置換であるか、または OR_5 またはハロゲン（F、Cl、I、Br）のうちの1

10

20

30

40

50

つまたは複数で置換される)のうちの1つまたは複数で置換されるものと理解され、 R_4 、 $R_{4'}$ 、 R_5 、 $R_{5'}$ 、 $R_{5''}$ および $R_{5'''}$ が上に定義されるとおりであり、異なる基 $R_1 \sim R_9$ が式 I ~ I' ' ' 中に同時に存在する場合、それらは同一であってもまたは異なってもよい。

【0066】

上記の置換に加えて、シクロアルキル、またはヘテロシクリル、すなわち非芳香族ヘテロシクリルに関連して、置換はまた、-特に定義されない限り-

【化11】



10

または=Oによる、シクロアルキルまたは；非芳香族ヘテロシクリルの環系の置換を意味するものと理解される。

【0067】

「脱離基」という用語は、不均一結合開裂の際に一对の電子とともに脱離する分子断片を意味する。脱離基は、アニオンまたは中性分子であり得る。一般的なアニオン性脱離基は、 Cl^- 、 Br^- 、および I^- などのハロゲン化物、およびトシレート (TSO^-) またはメシレートなどのスルホン酸エステルである。

20

【0068】

「塩」という用語は、本発明にしたがって使用される任意の形態の活性化合物を意味するものと理解されるべきであり、それは、イオン形態を取り、または荷電しており、対イオン(カチオンまたはアニオン)と結合され、または溶液中である。これにより、他の分子およびイオンとの活性化合物の錯体、特に、イオン相互作用による錯体も理解されるべきである。

【0069】

「生理学的に許容できる塩」という用語は、本発明の文脈において、治療に適切に使用される場合、特に、ヒトおよび/または哺乳動物に使用されるかまたは適用される場合、生理学的に許容される任意の塩を意味する(ほとんどの場合、有毒でなく、特に、対イオンによって毒性を生じないことを意味する)。

30

【0070】

これらの生理学的に許容できる塩は、カチオンまたは塩基で形成され得、本発明の文脈において、特に、ヒトおよび/または哺乳動物に使用される場合、生理学的に許容される少なくとも1つの好ましくは無機カチオンと、アニオンとしての、本発明にしたがって使用される化合物の少なくとも1つの塩-通常(脱プロトン化された)酸-を意味するものと理解される。アルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩、さらには NH_4 を有するもの、特に、(モノ)-もしくは(ジ)ナトリウム、(モノ)-もしくは(ジ)カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩が特に好ましい。

【0071】

40

生理学的に許容できる塩はまた、アニオンまたは酸で形成され得、本発明の文脈において、特に、ヒトおよび/または哺乳動物に使用される場合、生理学的に許容される、少なくとも1つのアニオンとカチオンとしての、本発明にしたがって使用される化合物の少なくとも1つの塩を意味するものと理解される。これにより、特に、本発明の文脈において、生理学的に許容される酸で形成される塩、すなわち、特に、ヒトおよび/または哺乳動物に使用される場合、生理学的に許容される無機または有機酸と特定の活性化合物の塩が理解される。特定の酸の生理学的に許容される塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸またはクエン酸の塩である。

【0072】

50

本発明の化合物は、結晶形態または遊離塩基もしくは酸のような遊離化合物の形態で存在してもよい。

【0073】

上に定義される一般式 I で表される化合物のような本発明に係る化合物の溶媒和物である任意の化合物も、本発明の範囲に包含されるものと理解される。溶媒和の方法は、当該技術分野において一般に知られている。好適な溶媒和物は、薬学的に許容できる溶媒和物である。本発明に係る「溶媒和物」という用語は、非共有結合を介して別の分子（おそらく極性溶媒）に結合された、本発明に係る活性化合物の任意の形態を意味するものと理解されるべきである。特に好ましい例としては、水和物およびメタノレートまたはエタノレートのようなアルコールが挙げられる。

10

【0074】

上に定義される一般式 I で表される化合物のような本発明に係る化合物のプロドラッグである任意の化合物も、本発明の範囲に包含されるものと理解される。「プロドラッグ」という用語が、その最も広い意味で使用され、インピボで本発明の化合物に転化される誘導体を包含する。このような誘導体は、当業者が容易に思い付くものであり、分子中に存在する官能基に応じて、限定はされないが、本発明の化合物の以下の誘導体：エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩スルホン酸エステル、カルバメート、およびアミドを含む。所与の作用性化合物のプロドラッグを製造する周知の方法の例が、当業者に公知であり、例えば、Krogsgaard - Larsen et al. "Text book of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (April 2002) において見出すことができる。

20

【0075】

特に記載しない限り、本発明の化合物はまた、1つまたは複数の同位体濃縮された原子の存在のみが異なる化合物を含むことが意図される。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置換、または¹³C - または¹⁴C - 濃縮炭素による炭素のもしくは¹⁵N - 濃縮窒素による窒素の置換を除いて本発明の構造を有する化合物が、本発明の範囲内である。

【0076】

式 (I) の化合物ならびにそれらの塩またはこの化合物の溶媒和物が、好ましくは、薬学的に許容できるまたは実質的に純粋な形態である。薬学的に許容できる形態とは、特に、希釈剤および担体などの通常の医薬品添加物を除いて、薬学的に許容できるレベルの純度を有し、通常の投与量レベルで有毒であるとみなされる材料を含まないことを意味する。薬剤物質 (drug substance) の純度レベルは、好ましくは、50% 超、より好ましくは、70% 超、最も好ましくは、90% 超である。好ましい実施形態において、それは、95% 超の式 (I) の化合物、またはその塩である。これは、その溶媒和物またはプロドラッグにも適用される。

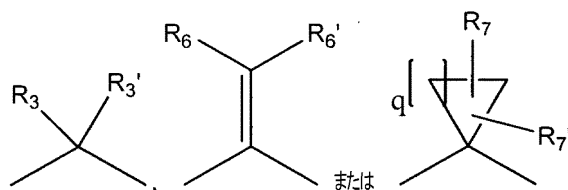
30

【0077】

さらなる実施形態において、一般式 I の本発明に係る化合物は、

Y が、

【化12】



40

であり、

Z が、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ であり、

m が、0 または 1 であり、

50

n が、1、2 または 3 であり、
q が、1、2、3、4、5 または 6 であり、
 R_1 が、 $-(CH_2)_r-W-R_{1'}$ であり、
r が、0、1 または 2 であり、
W が、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_{5'}$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；
 $R_{1'}$ が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリーール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；
X が、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_{5'}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_{4'})-$ であり；
 R_2 が、H、置換もしくは非置換アリーール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり、
 R_3 および $R_{3'}$ が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび $-CH_2R_4$ から選択され；
 R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_{5'}$ 、 $-NR_5COR_5'$ 、 $-NR_5R_5''$ 、または非置換ヘテロシクリル、非置換アリーール、非置換シクロアルキルであり；
 $R_{4'}$ が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；
 R_5 、 $R_{5'}$ および $R_{5''}$ が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリーールまたは非置換アルキルアリーールから選択され；
 $R_{5''}$ が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり；
 R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 および $R_{7'}$ が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリーールおよび非置換シクロアルキルから選択され；
 R_8 および $R_{8'}$ が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；
 R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択される) の化合物であって；
任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの 1 つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも 2 つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。この実施形態の非常に好ましい実施形態において、W が結合である場合、r は、1 または 2 である。

【0078】

別の好ましい実施形態において、一般式 I で表される本発明に係る化合物は、
Y が、

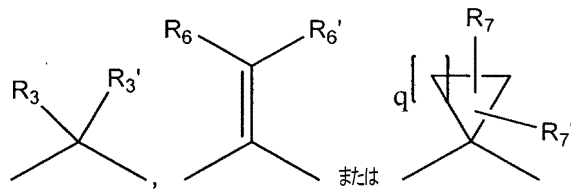
10

20

30

40

【化13】



であり、

Zが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{CHR}_9-$ であり、

mが、0または1であり、

nが、1、2または3であり、

qが、1、2、3、4、5または6であり、

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、または置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルであり、

Xが、結合、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{C}(\text{R}_4\text{R}_4')$ であり；

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり、

R_3 および R_3' が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび $-\text{CH}_2\text{R}_4$ から選択され；

R_4 が、H、 $-\text{OR}_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-\text{COOR}_5$ 、 $-\text{CONR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{COR}_5$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_5$ 、または非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換シクロアルキルであり；

R_4' が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_5 、 R_5' および R_5'' が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

R_5''' が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-\text{Boc}$ であり；

R_6 、 R_6' 、 R_7 および R_7' が、独立して、H、ハロゲン、 $-\text{OR}_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および R_8' が、独立して、H、 $-\text{OR}_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択される)の化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

10

20

30

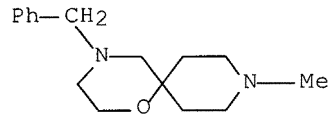
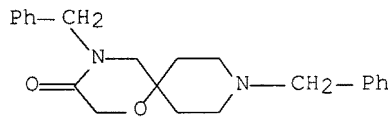
40

50

【0079】

－実施形態において、以下の化合物の1つまたは複数が除外される：

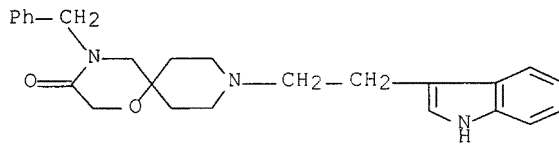
【化14】



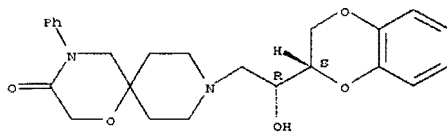
および/または

および/または

10

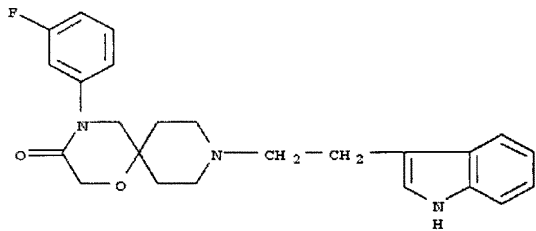


および/または



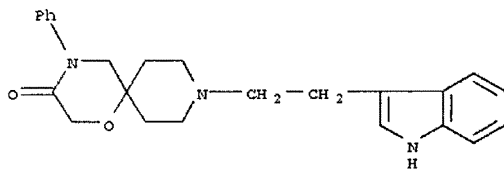
および/または

20

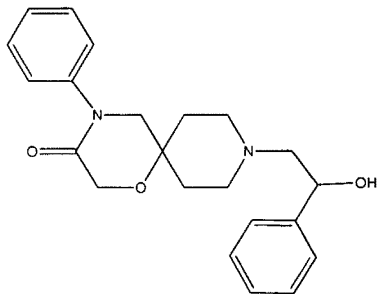


および/または

30



および/または

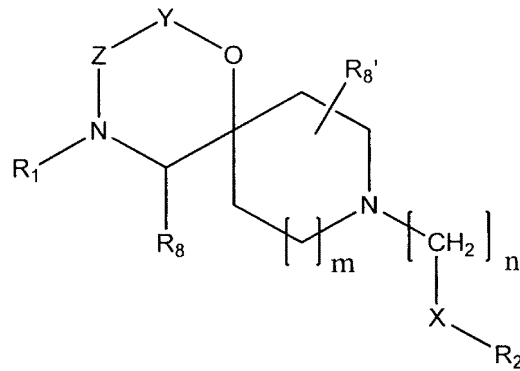


40

【0080】

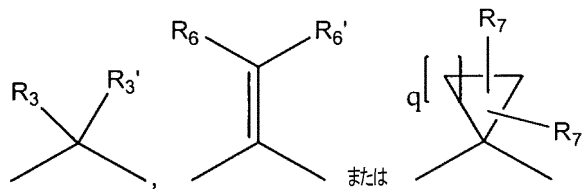
本発明に係る化合物の好ましい実施形態（実施形態DA）において、化合物は、式I

【化15】



(I)

(式中、
Yが、
【化16】



であり、

Zが、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ であり；

mが、0または1であり；

nが、1、2または3であり；

qが、1、2、3、4、5または6であり；

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1$ であり；

rが、0、1または2であり；
Wが、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5$ 、 $-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；

R_1 が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

ここで、置換される場合、 R_1 または R_1 中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル(アルキルアリールまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある)が、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_5$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_5$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

Xが、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_4)$ であり；

10

20

30

40

50

R_2 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

ここで、置換される場合、 R_2 中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル（アルキルアリールまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、 $-OR_5$ 、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_5$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_5$ 、ハロアルキル、 $-$ ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され、

10

R_3 および $R_{3'}$ が、独立して、 H 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルシクロアルキルおよび置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルから選択され、

置換される場合、 R_3 中で定義されるアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

R_4 が、 H 、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルであり、

20

置換される場合、 R_4 中で定義されるアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

$R_{4'}$ が、 H 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_5 、 $R_{5'}$ および $R_{5''}$ が、独立して、 H 、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

30

$R_{5''}$ が、 H 、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり；

R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 および $R_{7'}$ が、独立して、 H 、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および $R_{8'}$ が、独立して、 H 、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_9 が、 H 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

40

ここで、

置換される場合、 R_1 、 $R_{1'}$ 、 R_2 、 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_4 、 $R_{4'}$ 、 R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 $R_{8'}$ および R_9 中で定義されるアルキル、アルケニルおよびアルキニルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $C(O)OR_5$ または $C(O)NR_5R_5$ から選択される置換基で置換される）で表される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合

50

物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0081】

この実施形態DAにおいて、以下の条件が適用され得る：

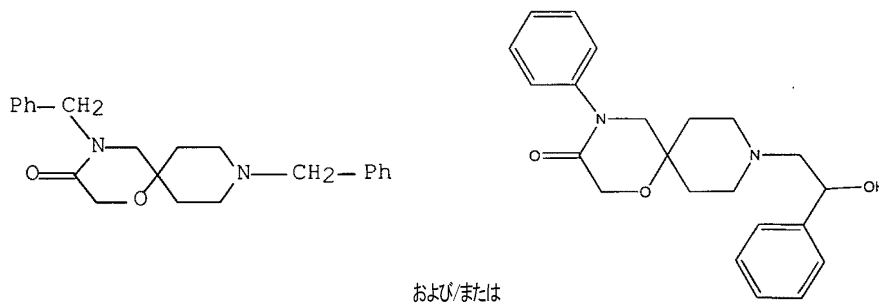
「Wが結合である場合、R₁は、H、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルであることはない」。

【0082】

この実施形態DAにおいて、以下の条件が適用され得る：

「以下の化合物が、一般式Iから除外されている：

【化17】



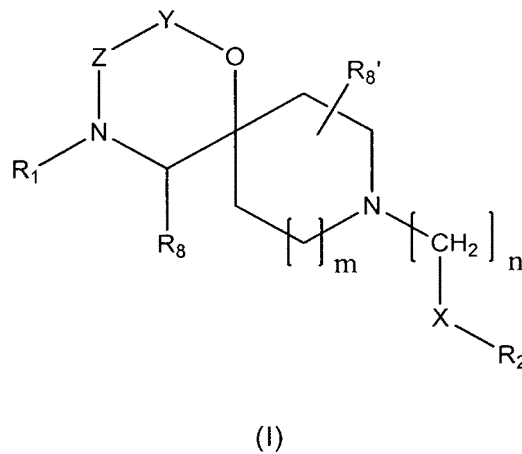
10

【0083】

本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態（実施形態DB）において、化合物は、式 I

20

【化18】

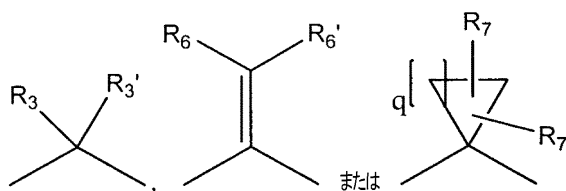


30

（式中、

Yが、

【化19】



40

50

であり、

Zが、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ であり；

mが、0または1であり；

nが、1、2または3であり；

qが、1、2、3、4、5または6であり；

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリル、 $-(CH_2)_r-W-R_{1'}$ 、または $-(CH_2)_r-R_{1''}$ であり；

rが、0、1または2であり；

Wが、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；

$R_{1'}$ が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

$R_{1''}$ が、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールであり；

ここで、置換される場合、 R_1 、 $R_{1'}$ または $R_{1''}$ 中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル（アルキルアリールまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_5$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_5$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

Xが、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_4')$ であり；

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

ここで、置換される場合、 R_2 中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル（アルキルアリールまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5R_5$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5R_5$ 、ハロアルキル、 $-$ ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され、

R_3 および R_3' が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリル、および置換もしくは非置換アルキルシクロアルキルから選択され、

ここで、置換される場合、 R_3 中で定義されるアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルであり、

ここで、置換される場合、 R_4 中で定義されるアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

R_4' が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} ア

10

20

30

40

50

ルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_5 、 $R_{5'}$ および $R_{5''}$ が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

$R_{5''}$ が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは -Boc であり；

R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 および $R_{7'}$ が、独立して、H、ハロゲン、-OR₅、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

10

R_8 および $R_{8'}$ が、独立して、H、-OR₅、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、

置換される場合、 R_1 、 $R_{1'}$ 、 R_2 、 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_4 、 $R_{4'}$ 、 R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 $R_{8'}$ および R_9 中で定義されるアルキル、アルケニルおよびアルキニルが、-OR₅、ハロゲン、-CN、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-SR₅、-S(O)R₅、-S(O)₂R₅、C(O)OR₅ または C(O)NR₅R_{5'} から選択される置換基で置換される)で表される化合物であって；

20

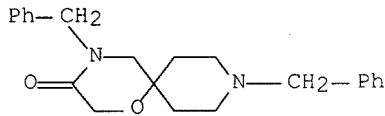
任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0084】

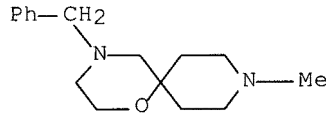
この実施形態DBにおいて、以下の条件が適用され得る：

「以下の化合物が、一般式Iから除外されている：

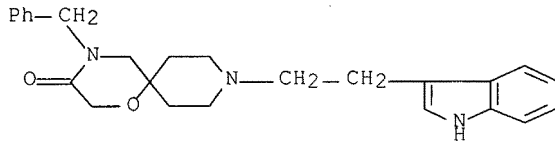
【化20】



および/または

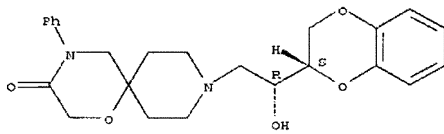


および/または



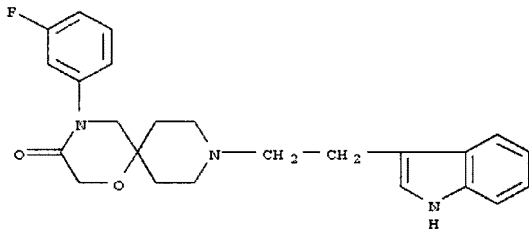
10

および/または

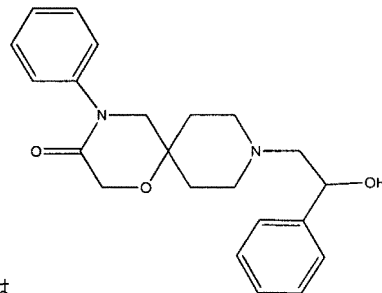


および/または

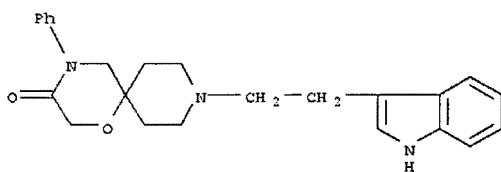
20



および/または



30



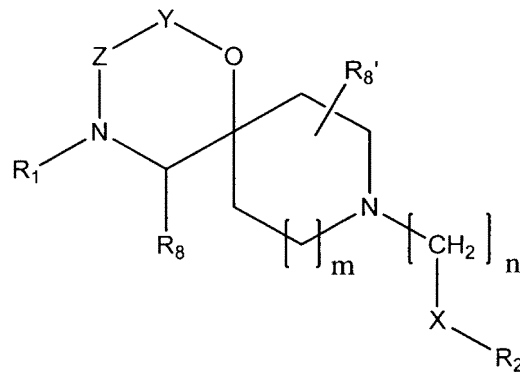
および/または

【0085】

本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態（実施形態DC）において、化合物は、式I

40

【化 2 1】



10

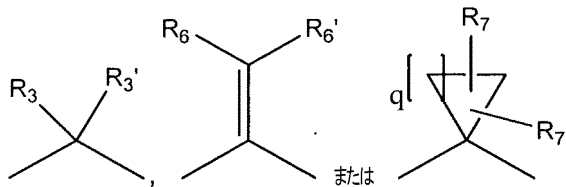
(I)

(式中、

Yが、

【化 2 2】

20



であり、

Zが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{CHR}_9-$ であり；

30

mが、0または1であり；

nが、1、2または3であり；

qが、1、2、3、4、5または6であり；

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリル、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{W}-R_{1\cdot}$ 、または $-(\text{CH}_2)_r-R_{1\cdot}$ であり；

rが、0、1または2であり；

Wが、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{5\cdot}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ であり；

$R_{1\cdot}$ が、H、 $-\text{CN}$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

40

$R_{1\cdot}$ が、 $-\text{CN}$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリールであり；

ここで、置換される場合、 R_1 、 $R_{1\cdot}$ または $R_{1\cdot}$ 中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル(アルキルアリールまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある)が、 $-\text{R}_5$ 、 $-\text{OR}_5$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_5\text{R}_{5\cdot}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{R}_{5\cdot}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_{5\cdot}$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{5\cdot}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_{5\cdot}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_5\text{R}_{5\cdot}$ 、 $-\text{NR}_5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_5\text{R}_{5\cdot}$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-\text{SR}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_5$ または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$ から選択される置換基で置換され；

50

Xが、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_4\cdot)-$ であり；

R_2 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換単環式ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

ここで、置換される場合、 R_2 中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル（アルキルアリールまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5\cdot\cdot\cdot$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5\cdot\cdot\cdot$ 、 $-C(O)NR_5R_5\cdot\cdot\cdot$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5\cdot\cdot\cdot$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5\cdot R_5\cdot\cdot\cdot$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5\cdot\cdot\cdot$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5\cdot R_5\cdot\cdot\cdot$ 、ハロアルキル、 $-$ ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され、

R_3 および $R_3\cdot$ が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルおよび置換もしくは非置換アルキルシクロアルキルから選択され；

置換される場合、 R_3 中で定義されるアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5\cdot\cdot\cdot$ 、 $-NR_5COR_5\cdot\cdot\cdot$ 、 $-NR_5R_5\cdot\cdot\cdot$ または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルであり、

ここで、置換される場合、 R_4 中で定義されるアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

$R_4\cdot$ が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_5 、 $R_5\cdot$ および $R_5\cdot\cdot\cdot$ が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

$R_5\cdot\cdot\cdot$ が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり；

R_6 、 $R_6\cdot$ 、 R_7 および $R_7\cdot$ が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および $R_8\cdot$ が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、

置換される場合、 R_1 、 $R_1\cdot$ 、 R_2 、 R_3 、 $R_3\cdot\cdot\cdot$ 、 R_4 、 $R_4\cdot$ 、 R_6 、 $R_6\cdot\cdot\cdot$ 、 R_7 、 $R_7\cdot\cdot\cdot$ 、 R_8 、 $R_8\cdot$ および R_9 中で定義されるアルキル、アルケニルおよびアルキニルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $C(O)OR_5$ または $C(O)NR_5R_5\cdot$ から選択される置換基で置換される）で表される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセ

10

20

30

40

50

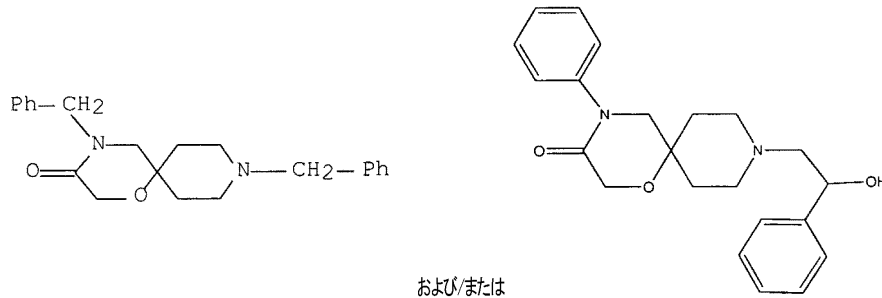
ミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0086】

この実施形態DCにおいて、以下の条件が適用され得る：

「以下の化合物が、一般式Iから除外されている：

【化23】



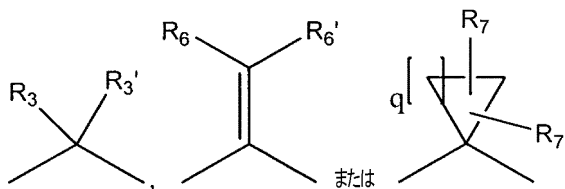
10

【0087】

別の好ましい実施形態において、一般式Iで表される本発明に係る化合物は、

Yが、

【化24】



20

であり、

Zが、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ であり、

mが、0または1であり、

nが、1、2または3であり、

qが、1、2、3、4、5または6であり、

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1$ であり；

rが、0、1または2であり、

Wが、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；

R_1 が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール(-)、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

ただし、Wが結合である場合、 R_1 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルであることはなく；

Xが結合であり；

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_3 および R_3' が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくはは

30

40

50

非置換シクロアルキルおよび $-CH_2R_4$ から選択され；

R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、または非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換シクロアルキルであり；

R_5 、 R_5 、および R_5 が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

R_5 が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり、

R_6 、 R_6 、 R_7 および R_7 が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および R_8 が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

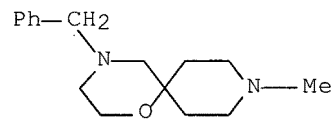
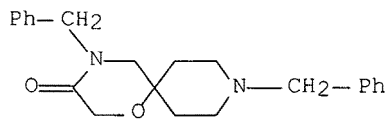
【0088】

—実施形態において、以下の化合物が除外される：

10

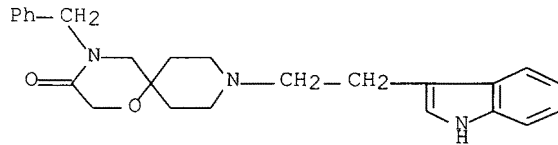
20

【化25】



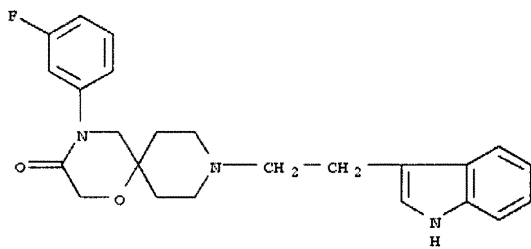
および/または

および/または



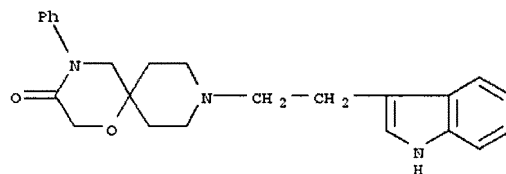
10

および/または



20

および/または



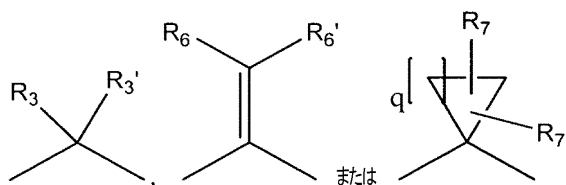
30

【0089】

一般式 I の本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、

Y が、

【化26】



40

であり、

Z が、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ であり；

m が、0 または 1 であり；

n が、1、2 または 3 であり；

q が、1、2、3、4、5 または 6 であり；

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もし

50

くは非置換アルキルアリアル、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは - (C H 2) _r - W - R ₁ , であり ;

r が、0、1または2であり、

W が、結合、- C H 2 O -、- C H 2 C (O) N R ₅ , -、- C H 2 C (O) O -、- C H 2 C (O) - または - C (C H 3) 2 O - であり ;

R ₁ , が、H、- C N、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリアル (-)、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R ₅ であり ;

ただし、W が結合である場合、R ₁ , は、H、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルであることはなく ;

X が - C (R ₄ R ₄ ,) - であり ;

R ₂ が、H、置換もしくは非置換アリアル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C ₁ ~ 6 アルキル、置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルケニルまたは置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルキニルであり ;

R ₃ および R ₃ , が、独立して、H、置換もしくは非置換 C ₁ ~ 6 アルキル、置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルケニル、置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび - C H 2 R ₄ から選択され ;

R ₄ が、H、- O R ₅、置換もしくは非置換 C ₁ ~ 6 アルキル、置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルケニル、置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルキニル、- C O O R ₅、- C O N R ₅ R ₅ ,、- N R ₅ C O R ₅ ,、- N R ₅ R ₅ , , または非置換ヘテロシクリル、非置換アリアル、非置換シクロアルキルであり ;

R ₄ , が、H、置換もしくは非置換 C ₁ ~ 6 アルキル、置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルケニルまたは置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルキニルであり ;

R ₅、R ₅ , および R ₅ , , が、独立して、H、非置換 C ₁ ~ 6 アルキル、非置換 C ₂ ~ 6 アルケニル、非置換 C ₂ ~ 6 アルキニル、非置換アリアルまたは非置換アルキルアリアルから選択され ;

R ₅ , , が、H、非置換 C ₁ ~ 6 アルキル、非置換 C ₂ ~ 6 アルケニル、非置換 C ₂ ~ 6 アルキニルまたは - B o c であり、

R ₆、R ₆ ,、R ₇ および R ₇ , が、独立して、H、ハロゲン、- O R ₅、置換もしくは非置換 C ₁ ~ 6 アルキル、置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルケニル、置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリアルおよび非置換シクロアルキルから選択され ;

R ₈ および R ₈ , が、独立して、H、- O R ₅、ハロゲン、置換もしくは非置換 C ₁ ~ 6 アルキル、置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルケニルまたは置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルキニルから選択され ;

R ₉ が、H、置換もしくは非置換 C ₁ ~ 6 アルキル、置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルケニルまたは置換もしくは非置換 C ₂ ~ 6 アルキニルから選択される化合物であって ;

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【 0 0 9 0 】

—実施形態において、以下の化合物が除外される :

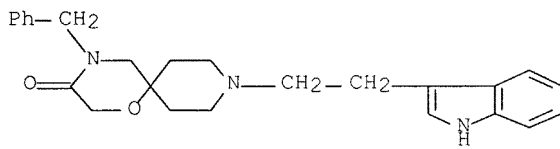
10

20

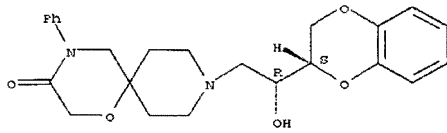
30

40

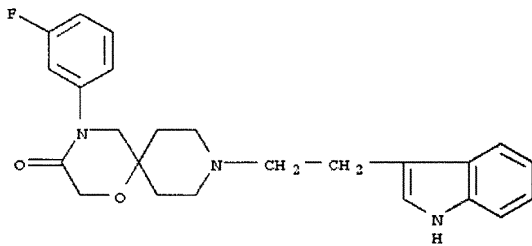
【化27】



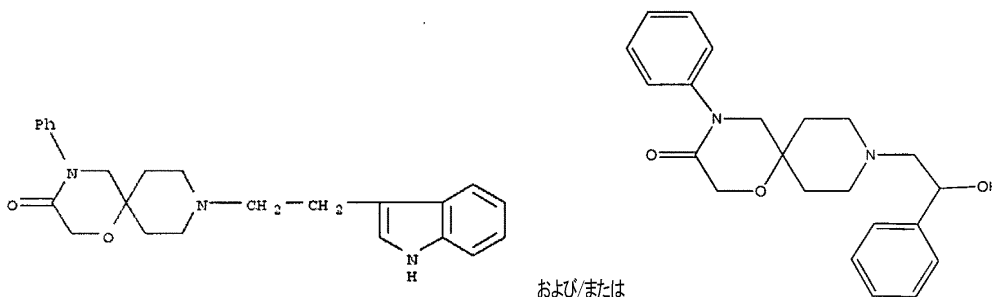
および/または



および/または



および/または



および/または

10

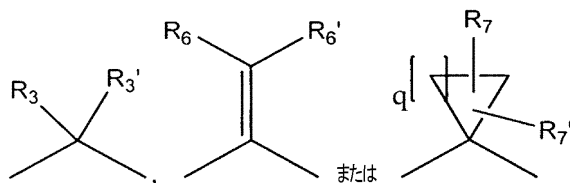
20

30

【0091】

一般式 I の本発明に係る化合物の別の実施形態において、
Y が、

【化28】



40

であり、

Z が、 -CH₂-、 -C(O)- または -CHR₉- であり；

m が、 0 または 1 であり；

n が、 1、 2 または 3 であり；

q が、 1、 2、 3、 4、 5 または 6 であり；

R₁ が、 置換もしくは非置換アリール、 置換もしくは非置換ヘテロシクリル、 置換もしくは非置換アルキルアリール、 置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは - (C

50

H₂)_r - W - R₁、であり；

rが、0、1または2であり、

Wが、結合、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅、-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-または-C(CH₃)₂O-であり；

R₁が、H、-CN、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたはR₅であり；

ただし、Wが結合である場合、R₁は、H、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキルであることはなく；

Xが、-C(O)O-、-C(O)NR₅-、-C(O)-または-O-であり；

R₂が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニルまたは置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニルであり；

R₃およびR₃が、独立して、H、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび-CH₂R₄から選択され；

R₄が、H、-OR₅、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニル、-COOR₅、-CONR₅R₅、-NR₅COR₅、-NR₅R₅、または非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換シクロアルキルであり；

R₄が、H、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニルまたは置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニルであり；

R₅、R₅およびR₅が、独立して、H、非置換C₁₋₆アルキル、非置換C₂₋₆アルケニル、非置換C₂₋₆アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

R₅が、H、非置換C₁₋₆アルキル、非置換C₂₋₆アルケニル、非置換C₂₋₆アルキニルまたは-Bocであり、

R₆、R₆、R₇およびR₇が、独立して、H、ハロゲン、-OR₅、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R₈およびR₈が、独立して、H、-OR₅、ハロゲン、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニルまたは置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニルから選択され；

R₉が、H、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニルまたは置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニルから選択される化合物であって；

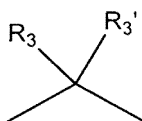
任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0092】

一般式Iの本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、

Yが、

【化29】



であり、

Zが、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ であり；

mが、0または1であり；

nが、1、2または3であり；

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1-$ であり；

rが、0、1または2であり、

Wが、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；

R_1 が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

Xが、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_4)$ であり；

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_3 および R_3 が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび $-CH_2R_4$ から選択され；

R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、または非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換シクロアルキルであり；

R_4 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_5 、 R_5 および R_5 が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

R_5 が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり、

R_6 、 R_6 、 R_7 および R_7 が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および R_8 が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

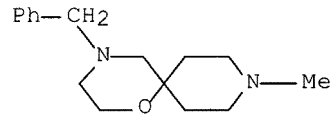
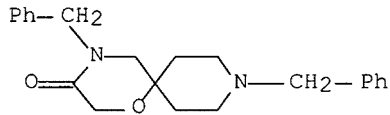
R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0093】

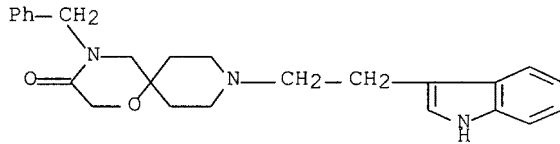
一実施形態において、以下の化合物が除外される。

【化30】



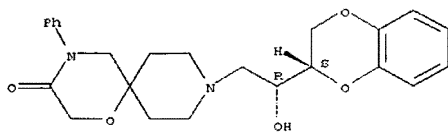
および/または

および/または

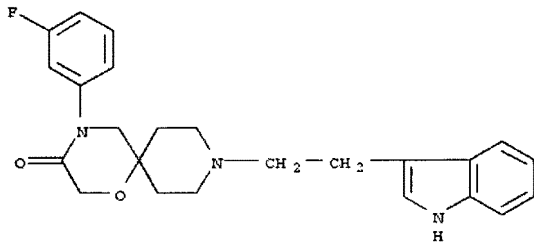


10

および/または

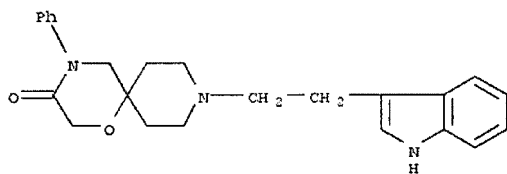


および/または

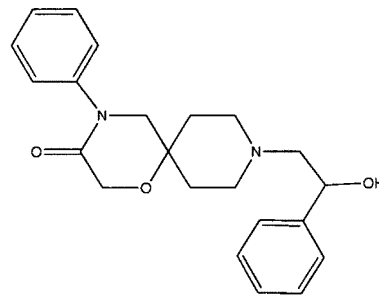


20

および/または



および/または



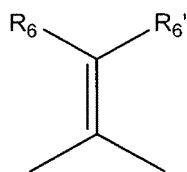
30

【0094】

一般式Iの本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、

Yが、

【化31】



40

であり、

Zが、-CH₂-、-C(O)-または-CHR₉-であり；

50

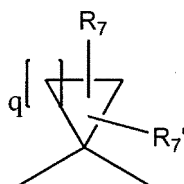
- mが、0または1であり；
 nが、1、2または3であり；
 R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1$ 、であり；
 r が、0、1または2であり、
 W が、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；
 R_1 が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；
 X が、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_4)$ であり；
 R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；
 R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、または非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換シクロアルキルであり；
 R_4 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；
 R_5 、 R_5 および R_5 が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；
 R_5 が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり、
 R_6 、 R_6 、 R_7 および R_7 が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；
 R_8 および R_8 が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；
 R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択される化合物であって；
 任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0095】

一般式Iの本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、

Yが、

【化32】



10

20

30

40

50

であり、

Zが、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ であり；

mが、0または1であり；

nが、1、2または3であり；

qが、1、2、3、4、5または6であり；

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1$ であり；

rが、0、1または2であり、

Wが、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；

R_1 が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

Xが、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_4)$ であり；

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、または非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換シクロアルキルであり；

R_4 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_5 、 R_5 および R_5 が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

R_5 が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり、

R_7 および R_7 が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および R_8 が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0096】

別の好ましい実施形態において、一般式 I で表される本発明に係る化合物は、式 I'

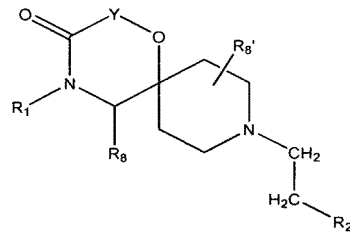
10

20

30

40

【化 3 3】



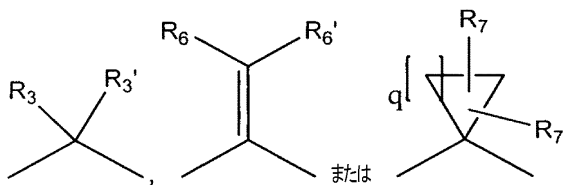
(I')

10

(式中、

Yが、

【化 3 4】



20

であり、

qが、1、2、3、4、5または6であり；

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1$ 、であり；

rが、0、1または2であり、

Wが、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5$ 、 $-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；

30

R_1 が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール()、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_3 および R_3' が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび $-CH_2R_4$ から選択され；

R_5 、 R_5' および R_5'' が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

40

R_5'' が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり、

R_6 、 R_6' 、 R_7 および R_7' が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および R_8' が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6}

50

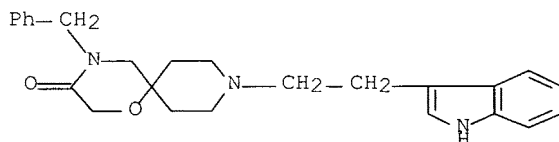
アルキニルから選択される)の化合物であって;

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0097】

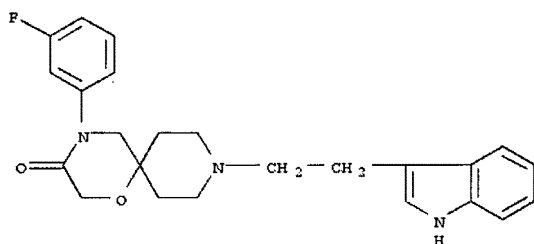
式I'の上記の実施形態の一実施形態において、以下の化合物が除外される。

【化35】



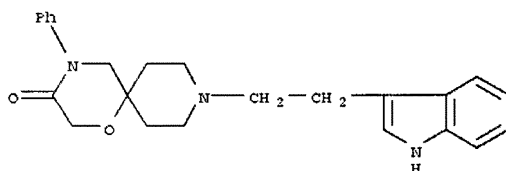
10

および/または



20

および/または

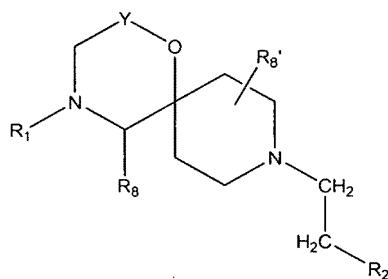


30

【0098】

別の好ましい実施形態において、一般式Iの本発明に係る化合物は、式I''

【化36】

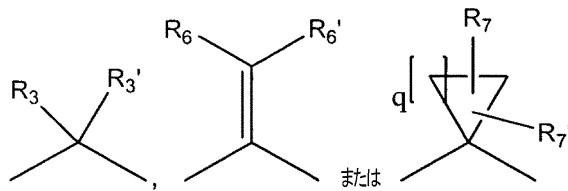


40

(I'')

(式中、
Yが、

【化37】



10

であり、

q が、1、2、3、4、5または6であり；

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1$ であり；

r が、0、1または2であり、

W が、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5$ 、 $-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；

R_1 が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール ($-$)、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

20

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_3 および R_3' が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび $-CH_2R_4$ から選択され；

R_5 、 R_5' および R_5'' が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

R_5'' が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり、

30

R_6 、 R_6' 、 R_7 および R_7' が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および R_8' が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択される)の化合物であって；

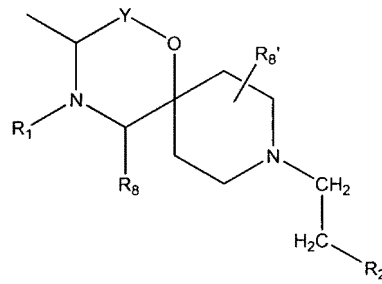
任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

40

【0099】

別の好ましい実施形態において、一般式 I の本発明に係る化合物は、式 I'、'、'

【化 3 8】

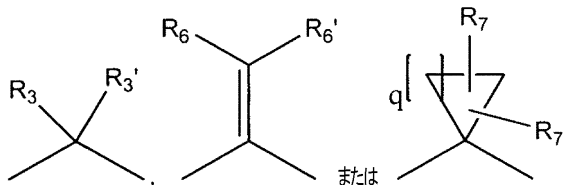


(I''')

10

(式中、
Yが、

【化 3 9】



20

であり、

qが、1、2、3、4、5または6であり；

R₁が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは - (C H₂)_r - W - R₁、であり；

rが、0、1または2であり、

Wが、結合、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅、-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-または-C(CH₃)₂O-であり；

30

R₁が、H、-CN、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール(-)、置換もしくは非置換シクロアルキルまたはR₅であり；

R₂が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニルまたは置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニルであり；

R₃およびR₃が、独立して、H、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび-CH₂R₄から選択され；

R₅、R₅およびR₅が、独立して、H、非置換C₁₋₆アルキル、非置換C₂₋₆アルケニル、非置換C₂₋₆アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

40

R₅が、H、非置換C₁₋₆アルキル、非置換C₂₋₆アルケニル、非置換C₂₋₆アルキニルまたは-Bocであり、

R₆、R₆、R₇およびR₇が、独立して、H、ハロゲン、-OR₅、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R₈およびR₈が、独立して、H、-OR₅、ハロゲン、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキル、置換もしくは非置換C₂₋₆アルケニルまたは置換もしくは非置換C₂₋₆

50

アルキニルから選択される)の化合物であって;

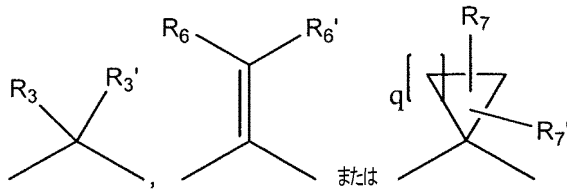
任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0100】

一般式 I、I'、I''またはI'''で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

Yが、

【化40】



10

である化合物であって、

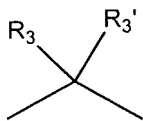
任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0101】

一般式 I、I'、I''またはI'''で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

Yが、

【化41】



20

30

である化合物であって、

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

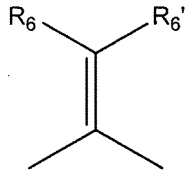
【0102】

一般式 I、I'、I''またはI'''で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

Yが、

40

【化42】



である化合物であって、

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

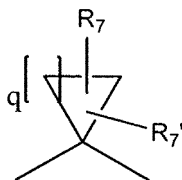
10

【0103】

一般式I、I'、I''またはI'''で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

Yが、

【化43】



20

である化合物であって、

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

30

【0104】

一般式I、I'、I''またはI'''で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1$ 、である化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

40

【0105】

一般式I、I'、I''またはI'''で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

Wが、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ である化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合

50

物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0106】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

$R_{1 \cdot}$ が、H、-CN、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 である化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

10

【0107】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

X が、結合、-C(O)O-、-C(O)NR₅-、-C(O)-、-O- または -C(R₄R₄·)- である化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

20

【0108】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルケニルまたは置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルキニルである化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

30

【0109】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

R_3 および $R_{3 \cdot}$ が、独立して、H、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび -CH₂R₄ から選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

40

【0110】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

R_3 および $R_{3 \cdot}$ が、独立して、H、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリル、および置換もしくは非置換アルキルシクロアルキルから選択される化合物であって、

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡

50

像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0111】

一般式 I で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、 R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、または非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換シクロアルキルである化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

10

【0112】

一般式 I で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、 R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ 、または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルである化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

20

【0113】

一般式 I で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、 R_4 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルである化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

30

【0114】

一般式 I、I'、I''またはI'''で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

R_5 、 R_5 および R_5 が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

40

【0115】

一般式 I、I'、I''またはI'''で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

R_5 が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ である化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

50

【0116】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

R_6 、 R_6' 、 R_7 および R_7' が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

10

【0117】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

R_8 および R_8' が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

20

【0118】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルである化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

30

【0119】

一般式 I で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、 Z が、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ である化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0120】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

m が、0 または 1 である化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

40

【0121】

一般式 I で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

n が、1、2 または 3 である化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡

50

像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0122】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

q が、1、2、3、4、5 または 6 である化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

10

【0123】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

r が、0、1 または 2 である化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0124】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、

20

R₁ が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは - (CH₂)_r - W - R₁、であり；

ここで、

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、ナフチルおよびフェニルであり；より好ましくは、フェニルであり；

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフエン、ベンゾチオフエン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択され、より好ましくは、複素環は、ピリジン、ピラジン、インダゾール、ベンゾジオキサン、チアゾール、ベンゾチアゾール、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピラゾール、イミダゾールであり、

30

および/または

アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルのような C₁-₆ アルキルであり、より好ましくは、アルキルは、メチルであり、

および/または

R₁ が、H、-CN、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R₅ であり；

40

ここで、

50

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、フェニルであり；

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択され、より好ましくは、複素環は、モルホリンまたはテトラヒドロピランであり、

10

および/または

シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような C_{3-8} シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような C_{3-7} シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような C_{3-6} シクロアルキルであり；

20

および/または

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；ここで、

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、ナフチルおよびフェニルであり；より好ましくは、フェニルであり；

30

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択され、より好ましくは、複素環は、ピリジン、ピペリジン、チアゾール、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピラゾール、チオフェン、インドール、ベンズイミダゾール、ピロロ[2,3b]ピリジン、ベンゾオキサゾール、オキソピロリジン、ピリミジンであり；

40

および/または

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、より好ましくは、 C_1

50

-₆ アルキルは、メチル、イソプロピルであり；

および/または

C₂₋₆ - アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C₂₋₆ - アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択され；

および/または

シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような C₃₋₈ シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような C₃₋₇ シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような C₃₋₆ シクロアルキルであり；好ましくは、シクロアルキルが、シクロプロピルであり；

10

および/または

R₃ および R_{3'} が、独立して、H、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび -CH₂R₄ から選択され；ここで、

C₁₋₆ アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または 2 - メチルプロピルから選択され、C₁₋₆ アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、イソプロピルであり；

20

および/または

C₂₋₆ - アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C₂₋₆ - アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択され；

および/または

シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような C₃₋₈ シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような C₃₋₇ シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような C₃₋₆ シクロアルキルであり；

30

および/または

(式 I についての) R₄ が、H、-OR₅、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルキニル、-COOR₅、-CONR₅R_{5'}、-NR₅COR₅、-NR₅R_{5''}、または非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換シクロアルキルであり；

ここで、

40

C₁₋₆ アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または 2 - メチルプロピルから選択され、好ましくは、C₁₋₆ アルキルが、メチルであり、

および/または

C₂₋₆ - アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C₂₋₆ - アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択され；

および/または

50

シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような C_{3-8} シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような C_{3-7} シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような C_{3-6} シクロアルキルであり；

および/または

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、フェニルであり；

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択され、好ましくは、テトラヒドロピランであり；

および/または

(式Iについての) $R_{4, \cdot}$ が、Hまたは置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；ここで、

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、好ましくは、 C_{1-6} アルキルが、メチルであり、

および/または

C_{2-6} -アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C_{2-6} -アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択され；

および/または

$R_{5, \cdot}$ 、 $R_{5, \cdot}$ および $R_{5, \cdot}$ が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

ここで、

アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルのような C_{1-6} アルキルであり、より好ましくは、アルキルが、メチルまたはエチルであり；

および/または

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、より好ましくは、 C_{1-6} アルキルが、メチル、エチル、またはイソプロピルであり；

および/または

C_{2-6} -アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

10

20

30

40

50

および/または

C_{2-6} - アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシシンから選択され；

および/または

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、ナフチルおよびフェニル；好ましくは、フェニルであり、

および/または

$R_{5, \dots}$ が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは - Boc であり、ここで、

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または 2 - メチルプロピルから選択され、より好ましくは、 C_{1-6} アルキルが、メチルであり；

および/または

C_{2-6} - アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C_{2-6} - アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシシンから選択され；

および/または

R_6 、 $R_{6, \dots}$ 、 R_7 および $R_{7, \dots}$ が、独立して、H、ハロゲン、-OR₅、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；ここで、

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または 2 - メチルプロピルから選択され、より好ましくは、 C_{1-6} アルキルが、メチルまたはエチルであり、

および/または

C_{2-6} - アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C_{2-6} - アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシシンから選択され；

および/または

シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような C_{3-8} シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような C_{3-7} シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような C_{3-6} シクロアルキルであり；

および/または

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、ナフチルおよびフェニルであり；

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベン

10

20

30

40

50

ゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択され、より好ましくは、複素環は、テトラヒドロピランであり、

および/または

R_8 および $R_{8'}$ が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され、

10

ここで、

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、

および/または

C_{2-6} -アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C_{2-6} -アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシニンから選択され；

および/または

R_9 が、Hまたは置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル)であり；

20

ここで、

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、好ましくは、 C_{1-6} アルキルが、メチルであり、

および/または

C_{2-6} -アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C_{2-6} -アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシニンから選択され；

30

および/または

(式Iについての)Zが、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ であり；

および/または

mが、0または1であり、好ましくは、mが1であり；

および/または

nが、1、2または3であり、好ましくは、nが2であり；

および/または

qが、1、2、3、4、5または6であり、好ましくは、qが1であり；

40

および/または

rが、0、1または2であり；

および/または

Wが、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5-$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；

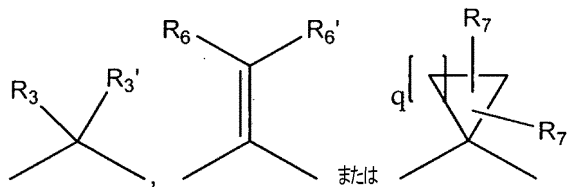
および/または

(式Iについての)Xが、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_4')$ であり；好ましくは、Xが、結合 $-C(R_4R_4')$ であり；

および/または

50

Yが、
【化44】



10

である化合物であって、

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0125】

一般式I、I'、I''またはI'''で表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義されるR₁中で、

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、ナフチルおよびフェニルであり；より好ましくは、フェニルであり；

20

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキノゾリンから選択され、より好ましくは、複素環は、ピリジン、ピラジン、インダゾール、ベンゾジオキササン、チアゾール、ベンゾチアゾール、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピラゾール、イミダゾールであり、

30

および/または

アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルのようなC₁₋₆アルキルであり、より好ましくは、アルキルが、メチルである化合物であって、

40

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0126】

一般式I、I'、I''またはI'''で表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義されるR₁中で、

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、フェニルであり；

50

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、

10

および/または

シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような $C_3 - 8$ シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような $C_3 - 7$ シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、

20

シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような $C_3 - 6$ シクロアルキルである化合物であって；
任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0127】

一般式I、I'、I''またはI'''で表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義される R_2 中で、

30

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、ナフチルおよびフェニルであり；より好ましくは、フェニルであり；

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択され、より好ましくは、複素環は、ピリジン、ピペリジン、チアゾール、モルホリン、テトラヒドロピラン、ピラゾール、チオフェン、インドール、ベンズイミダゾール、ピロロ[2,3b]ピリジン、ベンゾオキサゾール、オキソピロリジン、ピリミジンであり；

40

および/または

50

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、より好ましくは、 C_{1-6} アルキルは、メチル、イソプロピルであり；

および/または

C_{2-6} - アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C_{2-6} - アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシニンから選択され；

および/または

シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような C_{3-8} シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような C_{3-7} シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような C_{3-6} シクロアルキルであり；好ましくは、シクロアルキルが、シクロプロピルである化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0128】

一般式I、I'、I''またはI'''で表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義される R_3 または R_3' 中で、

アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルのような C_{1-6} アルキルであり、アルキルが、好ましくは、メチルまたはエチルであり；

および/または

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、 C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、イソプロピルであり；

C_{2-6} - アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C_{2-6} - アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシニンから選択され；

および/または

シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような C_{3-8} シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような C_{3-7} シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような C_{3-6} シクロアルキルであり；

および/または

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、ナフチルおよびフェニルであり；より好ましくは、フェニルであり；

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和

10

20

30

40

50

または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキノゾリンから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0129】

一般式Iで表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義されるR₄中で、

C₁-₆アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、好ましくは、C₁-₆アルキルが、メチルであり、

および/または

C₂-₆-アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C₂-₆-アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択され；

および/または

シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのようなC₃-₈シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのようなC₃-₇シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのようなC₃-₆シクロアルキルであり；

および/または

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、フェニルであり；

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキノゾリンから選択され、好ましくは、テトラヒドロピランである化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセ

10

20

30

40

50

ミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0130】

一般式Iで表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義される R_4 、中で、

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、好ましくは、 C_{1-6} アルキルが、メチルであり、

および/または

C_{2-6} -アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C_{2-6} -アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0131】

一般式I、I'、I''またはI'''で表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義される R_5 、 R_5' 、または R_5'' 、中で、

アルキルが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルのような C_{1-6} アルキルであり、より好ましくは、アルキルが、メチルまたはエチルであり；

および/または

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、より好ましくは、 C_{1-6} アルキルが、メチル、エチル、またはイソプロピルであり；

および/または

C_{2-6} -アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C_{2-6} -アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択され；

および/または

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、ナフチルおよびフェニル；好ましくは、フェニルである化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0132】

一般式I、I'、I''またはI'''で表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義される R_5 、 R_5' 、 R_5'' 、中で、

C_{1-6} アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または2-メチルプロピルから選択され、より好ましくは、 C_{1-6} アルキルが、メチルであり；

および/または

10

20

30

40

50

C₂ - 6 - アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C₂ - 6 - アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシニルから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0133】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義される R₆、R₆'、R₇ または R₇' 中で、C₁ - 6 アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または 2 - メチルプロピルから選択され、より好ましくは、C₁ - 6 アルキルが、メチルまたはエチルであり、

および/または

C₂ - 6 - アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C₂ - 6 - アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシニルから選択され；

および/または

シクロアルキルが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルのような C₃ - 8 シクロアルキルであり；好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロヘプチルのような C₃ - 7 シクロアルキルであり；より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのような C₃ - 6 シクロアルキルであり；

および/または

アリールが、フェニル、ナフチル、またはアントラセンから選択され；好ましくは、ナフチルおよびフェニルであり；

および/または

ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは複数の飽和または不飽和環の複素環系であり；好ましくは、少なくとも1つの環が、環中の窒素、酸素および/または硫黄からなる群からの1つまたは複数のヘテロ原子を含有する1つまたは2つの飽和または不飽和環の複素環系であり、より好ましくは、イミダゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピペリジン、ピペラジン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、インダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾジアゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、テトラヒドロピラン、モルホリン、インドリン、フラン、トリアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピロール、ピラジン、ピロロ[2,3-b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ベンゾ-1,2,5-チアジアゾール、インドール、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾールオキソピロリジン、ピリミジン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキササン、カルバゾールおよびキナゾリンから選択され、より好ましくは、複素環は、テトラヒドロピランである化合物であって、

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合

10

20

30

40

50

物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0134】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義される R₈ または R₈' 中で、

C₁₋₆ アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または 2-メチルプロピルから選択され、

および/または

C₂₋₆-アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C₂₋₆-アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの 1 つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも 2 つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0135】

一般式 I、I'、I'' または I''' で表される本発明の別の好ましい実施形態において、化合物は、

上記の実施形態のいずれかにおいて定義される R₉ 中で、

C₁₋₆ アルキルが、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、または 2-メチルプロピルから選択され、好ましくは、C₁₋₆ アルキルが、メチルであり、

および/または

C₂₋₆-アルケニルが、好ましくは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレンまたはヘキシレンから選択され；

および/または

C₂₋₆-アルキニルが、好ましくは、エチン、プロピン、ブチン、ペンチンまたはヘキシンから選択される化合物であって；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの 1 つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも 2 つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物である。

【0136】

好ましい実施形態において、

R₁ が、フェニル、ベンジル、ピリジン、メチルピリジン、ピラジン、インダゾール、ベンゾジオキサン、チアゾール、メチルチアゾール、ベンゾチアゾール、ホルホルイン-2-オキソエチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル-オキシエチル、メチルテトラヒドロピラン、ピラゾール、メチルピラゾール、イミダゾール、メチルイミダゾール、ヒドロキシエチル、メチル-3-プロパノエート、ヒドロキシプロピル、N-メチル-3-プロパンアミド、3-メトキシプロピル、3-プロパンニトリルおよび N,N-ジメチル-3-プロパンアミドから選択される置換もしくは非置換基である。

【0137】

別の好ましい実施形態において、

R₁ が、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換ベンジル、置換もしくは非置換ピリジンまたは置換もしくは非置換メチルピリジンである。

【0138】

最も好ましい実施形態において、

R₁ が、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換ベンジルまたは置換もしくは

10

20

30

40

50

は非置換ピリジンである。

【0139】

好ましい実施形態において、

R_1 が、好ましくは、H、-CN、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、または R_5 である。

【0140】

別の好ましい実施形態において、

R_1 が、H、-CN、置換もしくは非置換モルホリン、置換もしくは非置換テトラヒドロピラン、または非置換メチルである。

【0141】

好ましい実施形態において、

R_2 が、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換ピリジン、置換もしくは非置換チアゾール、置換もしくは非置換メチル、置換もしくは非置換イソプロピル、置換もしくは非置換O-イソプロピル、置換もしくは非置換モルホリン、置換もしくは非置換ピペリジンである。

10

【0142】

好ましい実施形態において、

R_2 が、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換ピリジン、置換もしくは非置換チアゾール、非置換メチル、非置換イソプロピル、非置換O-イソプロピル、置換もしくは非置換モルホリン、置換もしくは非置換ピペリジンである。

20

【0143】

別の好ましい実施形態において、

R_2 が、置換もしくは非置換フェニルまたは置換もしくは非置換ピリジンである。

【0144】

好ましい実施形態において、

R_3 が、好ましくは、H、置換もしくは非置換メチル、置換もしくは非置換エチル、置換もしくは非置換イソプロピル、置換もしくは非置換メトキシメチル、酢酸メチル、エタノール、-CH₂COOH、N,N-ジメチルアセトアミド、ベンジルオキシメチル、-CH₂OH、置換もしくは非置換メチルテトラヒドロピラン、4-メトキシプロピルまたはヒドロキシプロピルである。

30

【0145】

好ましい実施形態において、

R_3 が、好ましくは、H、非置換メチル、非置換エチル、非置換イソプロピル、非置換メトキシメチル、酢酸メチル、エタノール、-CH₂COOH、N,N-ジメチルアセトアミド、ベンジルオキシメチル、-CH₂OH、置換もしくは非置換メチルテトラヒドロピラン、4-メトキシプロピルまたはヒドロキシプロピルである。

【0146】

別の好ましい実施形態において、

R_3 が、好ましくは、Hまたは置換もしくは非置換メチル、好ましくは、非置換メチルである。

40

【0147】

特定の好ましい実施形態において、

R_3 が、Hまたはメチルである一方、 R_3 が、Hまたは置換もしくは非置換メチル、好ましくは、非置換メチルである。

【0148】

別の特定の好ましい実施形態において、

R_3 が、置換もしくは非置換メチルである一方、 R_3 が水素であり、好ましくは、 R_3 が非置換メチルである一方、 R_3 が水素である。

【0149】

最も好ましい実施形態において、

50

R_3 および $R_{3'}$ が両方とも水素である。

【0150】

好ましい実施形態において、

R_4 が、ヒドロキシル、置換もしくは非置換メチル、置換もしくは非置換テトラヒドロピランである。 R_4 が、好ましくは、ヒドロキシルまたは非置換メチルである。

【0151】

別の好ましい実施形態において、

$R_{4'}$ が、水素または置換もしくは非置換メチル、好ましくは、水素または非置換メチルである。

【0152】

特定の好ましい実施形態において、

$R_{4'}$ が水素である。

【0153】

別の特定の好ましい実施形態において、

R_4 がヒドロキシルである一方、 $R_{4'}$ が水素である。

【0154】

最も好ましい実施形態において、

R_4 および $R_{4'}$ が両方とも水素である。

【0155】

好ましい実施形態において、

R_5 が、H、非置換メチル、非置換エチル、非置換イソプロピルまたは非置換フェニルである。

【0156】

別の好ましい実施形態において、

$R_{5'}$ が、Hまたは非置換メチルである。

【0157】

好ましい実施形態において、

R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 および $R_{7'}$ が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキルまたは非置換ヘテロシクリルから選択される。

【0158】

別の好ましい実施形態において、

R_6 が、H、置換もしくは非置換メチル、置換もしくは非置換エチル、または非置換テトラヒドロピランである一方、 $R_{6'}$ が、水素または置換もしくは非置換メチルである。

【0159】

特に好ましい実施形態において、

R_6 および $R_{6'}$ が両方とも水素である。

【0160】

別の特に好ましい実施形態において、

R_6 および $R_{6'}$ が両方とも置換もしくは非置換メチルである。

【0161】

さらに別の特に好ましい実施形態において、

R_6 が、置換もしくは非置換エチルであり、 $R_{6'}$ が水素である。

【0162】

好ましい実施形態において、

R_7 および $R_{7'}$ が両方とも水素である。

【0163】

好ましい実施形態において、

R_8 および $R_{8'}$ が好ましくは両方とも水素である。

【0164】

別の好ましい実施形態において、

10

20

30

40

50

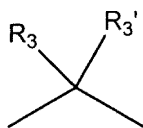
R_9 が、置換もしくは非置換メチルである。

【0165】

好ましい実施形態において、

Y が、

【化45】



10

である。

【0166】

別の好ましい実施形態において、

m が 1 である。

【0167】

特定の実施形態において、

n が 2 である。

【0168】

好ましい実施形態において、

q が 1 である。

20

【0169】

別の好ましい実施形態において、

X が結合である。

【0170】

特定の実施形態において、

X が $-C(R_4 R_4)$ である。

【0171】

特定の実施形態において、

ハロゲンが、フッ素、塩素、ヨウ素または臭素である。

30

【0172】

特定の実施形態において、

ハロゲンが、フッ素または塩素である。

【0173】

特定の実施形態において、

Z が $-CH_2-$ である。

【0174】

特定の実施形態において、

Z が $-CHR_9-$ である。

【0175】

特定の実施形態において、

Z が $-CH(CH_3)-$ である。

40

【0176】

特定の実施形態において、

Z が $-C(O)-$ である。

【0177】

好ましいさらなる実施形態において、一般式 I の化合物は、以下の化合物から選択される。

【0178】

【表 1】

実施例	化学名	
1	4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
2	9-ベンジル-4-(2-メトキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
3	9-ベンジル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
4	4-(2-メトキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
5	9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
6	9-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
7	2-ベンジル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン	10
8	4-(3-メトキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
9	2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
10a	(R)-2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
10b	(S)-2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
11	2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
12a	(S)-2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
12b	(R)-2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
13	2-エチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
14	メチル 2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)アセテート	
15	4-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
16	9-ベンジル-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
17	2-イソプロピル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
18	2,2-ジメチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
19	2-(ベンジロキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
20	2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
21	2-メチレン-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
22	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチレン-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
23	2-メチル-9-(2-(5-ニトロピリジン-2-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
24	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(5-ニトロピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
25	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(3-ニトロピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【 0 1 7 9 】

【表 2】

26	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
27	2-メチル-9-(2-(2-ニトロピリジン-3-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
28	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
29	9-(2-(6-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
30	9-(2-(4-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
31	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
32	9-(2-(2-アミノピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
33	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
34	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
35	9-(2-(4-メトキシピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
36	6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ニコチノトリル	
37	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
38	9-(2-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
39	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-(2-(2-ニトロピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
40	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
41	2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)イソニコチノトリル	
42	9-(2-(6-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
43	2-メチル-9-(2-(2-ニトロピリジン-3-イル)エチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
44	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
45	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
46	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
47	9-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
48	9-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
49	4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表3】

50	9-(2-(3-クロロピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
51	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
52	9-(4-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
53	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
54	9-(3-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
55	9-(4-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
56	9-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
57	9-(2-メトキシフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
58	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
59	2-メチル-4-フェニル-9-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
60	2-メチル-4-フェニル-9-(3-フェニルプロピル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
61	2-メチル-9-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
62	9-(2-(1H-インドール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
63	9-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
64	メチル 3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)プロパノエート	
65	2-メチル-9-(2-モルホリノエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
66	2-メチル-9-(4-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
67	2-メチル-9-(3-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
68	2-メチル-9-(2-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
69	9-(2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
70	メチル 4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾエート	40
71	2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-N-フェニルアセトアミド	
72	2-メチル-9-(2-フェノキシエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
73	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表4】

74	3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	
75	3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾニトリル	
76	4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾニトリル	
77	9-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
78	2-メチル-9-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
79	9-(2-メトキシフェネチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
80	(Z)-4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチレン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
81	4-(2-フルオロフェニル)-9-イソペンチル-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
82	9-(シクロプロピルメチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
83	4-(2-フルオロフェニル)-9-(3-メトキシフェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
84	9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
85	4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-2-(プロパン-2-イリデン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
86	9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
87	4-ベンジル-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
88	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
89	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
90	12-フェニル-8-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
91	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
92	8-(3-ニトロフェネチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
93	N-メチル-3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
94	9-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
95	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(チアゾール-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
96	9-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
97	8-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	

【0182】

【表5】

98	9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
99	9-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
100	<i>N</i> -メチル-3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)- <i>N</i> -フェニルプロパンアミド	
101	2-メチル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
102	9-(2-(6-メトキシピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
103	9-(3-ニトロフェネチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
104	4-((6-アミノピリジン-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
105	4-((5-クロロピリジン-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
106	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(3-オキソ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
107	<i>N</i> -メチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	20
108	4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
109	12-(4-メトキシベンジル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン塩酸塩	
110	2-メチル-9-(2-(3-ニトロ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
111	9-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
112	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
113	9-(2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
114	9-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
115	9-(2-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
116	<i>tert</i> -ブチル(1-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)カルバメート	
117	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
118	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	40
119	8-(3-ニトロフェネチル)-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
120	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(13-オキソ-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	

【表 6】

121	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
122	9-(2-イソプロポキシエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
123	6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピコリノニトリル	
124	2-メチル-9-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
125	9-(2-イソプロポキシエチル)-2-メチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
126	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
127a	(<i>S</i>)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン 塩酸塩	
127b	(<i>R</i>)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン 塩酸塩	
128	2-メチル-9-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
129	2-メチル-9-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
130	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
131	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
132	9-(3-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
133	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
134	4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
135	4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
136	9-(2-フルオロフェネチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
137	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
138	4-ベンジル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
139	4-(2-フルオロフェニル)-2-(プロパン-2-イリデン)-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
140	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
141	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチル)-2-(プロパン-2-イリデン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
142	(<i>Z</i>)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシプロピリデン)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
143	エチル 3-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾエート	

【表7】

144	3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-N-フェニルプロパンアミド	
145	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
146	2-メチル-9-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
147	9-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
148	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(4-メトキシベンジル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	10
149	2-フェネチル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン	
150	9-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
151a	(R)-9-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
151b	(R)-9-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
151c	(S)-9-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
151d	(S)-9-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
152	4-ベンジル-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
153	4-ベンジル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
154	4-(2-フルオロベンジル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
155	4-(3-フルオロベンジル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
156	2-メチル-4,9-ジフェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
157	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
158	4-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
159	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
160	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
161	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-5-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
162	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
163	2-メチル-9-フェネチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
164	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
165	9-フェネチル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
166	4-(3-メトキシベンジル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 8】

167	9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
168	4-((1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
169	9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
170	2-メチル-4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
171	2-メチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
172	2-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
173	4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
174	2-メチル-9-フェネチル-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
175	2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
176	4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
177	9-フェネチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
178	9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
179	4-(3-ニトロベンジル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
180	12-(3-メトキシプロピル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
181	3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンニトリル	
182	<i>N,N</i> -ジメチル-3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンアミド	30
183	4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
184	12-(2-メトキシエチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
185	12-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
186	メチル 3-(13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル)プロパノエート	
187	8-フェネチル-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	40
188	9-ベンジル-4-(4-フルオロフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
189	4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
190	4-(4-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
191	4-(3-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表9】

192	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
193	4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
194	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
195	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピラジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
196	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
197	エチル 3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)ベンゾエート	
198	3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)ベンゾニトリル	
199	2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
200	2-メチル-4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
201	2-メチル-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
202	4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
203	4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
204	4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
205	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
206	4-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
207	2-メチル-9-フェネチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
208	4-(3-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
209	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
210	2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
211	4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
212	2-メチル-9-フェネチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
213	4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
214	2-メチル-9-フェネチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
215	2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 10】

216	4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
217	2-メチル-9-フェネチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
218	2-メチル-9-フェネチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
219	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
220	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン塩酸塩	10
221	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
222a	(R)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	
222b	(S)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	
223	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン塩酸塩	
224	12-(2-フルオロフェニル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	20
225	8-フェネチル-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
226	9-(3-アミノフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
227	4-(3-アミノフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
228	9-(4-アミノフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
229	9-(2-アミノフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
230	9-(2-(5-アミノピリジン-2-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
231	8-(3-アミノフェネチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
232	9-(2-(3-アミノピリジン-2-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
233	4-(3-アミノベンジル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
234	9-(2-(2-アミノピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
235	9-(3-アミノフェネチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
236	9-(2-(5-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
237	9-(2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
238	9-(2-(2-アミノピリジン-3-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
239	8-(3-アミノフェネチル)-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	

【表 1 1】

240	9-(2-(2-アミノピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
241	<i>N</i> -(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
242	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェニル)アセトアミド	
243	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
244a	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	10
244b	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
245	<i>N</i> -(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
246	<i>N</i> -[3-(2-{13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル}エチル)フェニル]アセトアミド	
247	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)イソ酪酸アミド	
248	1,1-ジメチル-3-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)尿素	20
249	<i>N</i> -(3-((3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)メチル)フェニル)アセトアミド	
250	<i>N</i> -(2-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	
251	<i>N</i> -(3-(2-(3-オキソ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
252	<i>N</i> -(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	
253	<i>N</i> -(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-4-イル)アセトアミド	30
254	<i>N</i> -(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	
255	<i>N</i> -(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	
256	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	
257	<i>N</i> -(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	
258	<i>N</i> -(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	
259	<i>N</i> -(3-((3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)メチル)フェニル)メタンスルホンアミド	40
260	<i>N</i> -[3-(2-{13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル}エチル)フェニル]メタンスルホンアミド	
261	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)プロパン-2-スルホンアミド	
262	1-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)尿素	

【表 1 2】

263	{3-[2-(13-オキソ-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル]フェニル}尿素	
264	1-(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)尿素	
265	<i>N</i> -[3-(2-{{2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル}エチル)フェニル]アミノスルホンアミド	
266	3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド	
267	4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)安息香酸	10
268	3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)安息香酸	
269	3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)プロパン酸	
270	2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)酢酸	
271	<i>N,N</i> -ジメチル-3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)ベンズアミド	
272	<i>N,N</i> -ジメチル-2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)アセトアミド	20
273	<i>N,N</i> -ジメチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド	
274	<i>N</i> -メチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド	
275	<i>N</i> -メチル-3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンアミド	
276	3-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)- <i>N</i> -メチルベンズアミド	
277	8-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
278	9-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
279	12-(3-ヒドロキシプロピル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
280	9-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
281	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
282	4-(2-フルオロフェニル)-9-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
283	2-(ヒドロキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
284	4-((1 <i>H</i> -イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
285	9-ベンジル-4-(2-ヒドロキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
286	4-(2-ヒドロキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 1 3】

287	9-ベンジル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
288	4-(3-ヒドロキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
289	9-(2-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
290	9-(4-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
291	9-(3-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
292	4-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
293	4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
294	4-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
295	9-(2-ヒドロキシフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
296	4-(2-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
297	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-ヒドロキシフェネチル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
298	4-(2-フルオロフェニル)-9-(3-ヒドロキシフェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
299	2-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
300	9-(2-ヒドロキシフェネチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
301	4-(2-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-9-(2-ヒドロキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
302	4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
303	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
304	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
305	9-(2-(5-アミノ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
306	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
307	8-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル]-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
308	8-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル]-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	40
309	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
310	12-(2-ヒドロキシエチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
311	4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-2-((テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 1 4】

312	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
313	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
314	4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシプロピル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
315	<i>N</i> -メチル-2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)- <i>N</i> -フェニルアセトアミド	
316	3-(9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェノール	10
317	9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
318	3-(9-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェノール	
319	2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
320	9-(3-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
321	2-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
322	3-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
323	2-(9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)エタノール	
324	4-ベンジル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
325	9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
326	9-(2-メトキシフェネチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	20
327	2-メチル-4-((1-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
328	2-メチル-4-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
329	2-(2-(4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
330	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
331	2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	30
332	9-(4-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
333	4-(3-メトキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
334	9-(2-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
335	4-ベンジル-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
336	9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
337	4,9-ジフェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
338	3-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)アニリン	
339	<i>N</i> -(3-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
340	3-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	40

【0192】

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の上記の化合物、またはその対応する塩。

【0193】

さらに好ましいさらなる実施形態において、一般式 I の化合物は、以下の化合物から選択される。

【0194】

【表 15】

実施例	化学名	
1	4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
2	9-ベンジル-4-(2-メトキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
3	9-ベンジル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
4	4-(2-メトキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
5	9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
6	9-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
7	2-ベンジル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン	10
8	4-(3-メトキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
9	2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
10a	(R)-2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
10b	(S)-2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
11	2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
12a	(S)-2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
12b	(R)-2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
13	2-エチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
14	メチル 2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)アセテート	
15	4-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
16	9-ベンジル-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
17	2-イソプロピル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
18	2,2-ジメチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
19	2-(ベンジロキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
20	2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
21	2-メチレン-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
22	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチレン-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
23	2-メチル-9-(2-(5-ニトロピリジン-2-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
24	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(5-ニトロピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
25	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(3-ニトロピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【 0 1 9 5 】

【表 16】

26	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリミジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
27	2-メチル-9-(2-(2-ニトロピリジン-3-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
28	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
29	9-(2-(6-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
30	9-(2-(4-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
31	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
32	9-(2-(2-アミノピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
33	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
34	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
35	9-(2-(4-メトキシピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
36	6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ニコチノトリル	
37	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
38	9-(2-(5-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
39	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-(2-(2-ニトロピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
40	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
41	2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)イソニコチノトリル	
42	9-(2-(6-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
43	2-メチル-9-(2-(2-ニトロピリジン-3-イル)エチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
44	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
45	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
46	9-(2-(3-クロロピリジン-2-イル)エチル)-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
47	9-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
48	9-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【 0 1 9 6 】

【表 17】

49	4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
50	9-(2-(3-クロロピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
51	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
52	9-(4-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
53	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(チオフェン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
54	9-(3-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
55	9-(4-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
56	9-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
57	9-(2-メトキシフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
58	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
59	2-メチル-4-フェニル-9-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
60	2-メチル-4-フェニル-9-(3-フェニルプロピル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
61	2-メチル-9-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
62	9-(2-(1H-インドール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
63	9-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
64	メチル 3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)プロパノエート	30
65	2-メチル-9-(2-モルホリノエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
66	2-メチル-9-(4-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
67	2-メチル-9-(3-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
68	2-メチル-9-(2-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
69	9-(2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
70	メチル 4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾエート	
71	2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-N-フェニルアセトアミド	
72	2-メチル-9-(2-フェニルエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 18】

73	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
74	3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン	
75	3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾニトリル	
76	4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾニトリル	
77	9-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
78	2-メチル-9-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
79	9-(2-メトキシフェネチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
80	(Z)-4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチレン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
81	4-(2-フルオロフェニル)-9-イソペンチル-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
82	9-(シクロプロピルメチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
83	4-(2-フルオロフェニル)-9-(3-メトキシフェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
84	9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
85	4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-2-(プロパン-2-イリデン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
86	9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
87	4-ベンジル-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
88	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
89	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(6-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
90	12-フェニル-8-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
91	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
92	8-(3-ニトロフェネチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
93	N-メチル-3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	40
94	9-(2-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
95	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(チアゾール-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
96	9-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 19】

97	8-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12- ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
98	9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
99	9-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
100	<i>N</i> -メチル-3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)- <i>N</i> -フェニルプロパンアミド	
101	2-メチル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
102	9-(2-(6-メトキシピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
103	9-(3-ニトロフェネチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
104	4-((6-アミノピリジン-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
105	4-((5-クロロピリジン-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
106	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(3-オキソ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	20
107	<i>N</i> -メチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
108	4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	
109	12-(4-メトキシベンジル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン塩酸塩	
110	2-メチル-9-(2-(3-ニトロ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
111	9-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
112	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
113	9-(2-(6-クロロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
114	9-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
115	9-(2-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
116	<i>tert</i> -ブチル(1-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)カルバメート	
117	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	40
118	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
119	8-(3-ニトロフェネチル)-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12- ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	

【表 20】

120	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(13-オキソ-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
121	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
122	9-(2-イソプロポキシエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
123	6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピコリノニトリル	10
124	2-メチル-9-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
125	9-(2-イソプロポキシエチル)-2-メチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
126	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
127a	(<i>S</i>)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	
127b	(<i>R</i>)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	20
128	2-メチル-9-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
129	2-メチル-9-(2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
130	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
131	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
132	9-(3-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
133	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
134	4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
135	4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
136	9-(2-フルオロフェネチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
137	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
138	4-ベンジル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
139	4-(2-フルオロフェニル)-2-(プロパン-2-イリデン)-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
140	<i>tert</i> -ブチル(4-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	
141	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチル)-2-(プロパン-2-イリデン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
142	(<i>Z</i>)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシプロピリデン)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 2 1】

143	エチル 3-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾエート	
144	3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-N-フェニルプロパンアミド	
145	2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
146	2-メチル-9-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
147	9-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
148	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(4-メトキシベンジル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
149	2-フェネチル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン	
150	9-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
151a	(R)-9-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
151b	(R)-9-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
151c	(S)-9-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
151d	(S)-9-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
152	4-ベンジル-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
153	4-ベンジル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
154	4-(2-フルオロベンジル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
155	4-(3-フルオロベンジル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
156	2-メチル-4,9-ジフェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
157	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
158	4-(4-フルオロベンジル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
159	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
160	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
161	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-5-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
162	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
163	2-メチル-9-フェネチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
164	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
165	9-フェネチル-4-(ピリジン-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 2 2】

166	4-(3-メトキシベンジル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
167	9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
168	4-((1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
169	9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
170	2-メチル-4-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
171	2-メチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
172	2-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
173	4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
174	2-メチル-9-フェネチル-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
175	2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
176	4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
177	9-フェネチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
178	9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
179	4-(3-ニトロベンジル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
180	12-(3-メトキシプロピル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
181	3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンニトリル	30
182	<i>N,N</i> -ジメチル-3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンアミド	
183	4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
184	12-(2-メトキシエチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
185	12-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
186	メチル 3-(13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル)プロパノエート	40
187	8-フェネチル-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
188	9-ベンジル-4-(4-フルオロフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
189	4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 2 3】

190	4-(4-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
191	4-(3-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
192	4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
193	4-(2-クロロフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
194	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
195	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピラジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
196	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
197	エチル 3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)ベンゾエート	
198	3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)ベンゾニトリル	
199	2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
200	2-メチル-4-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
201	2-メチル-4-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
202	4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
203	4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
204	4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
205	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
206	4-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
207	2-メチル-9-フェネチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
208	4-(3-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
209	2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
210	2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
211	4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
212	2-メチル-9-フェネチル-4-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
213	4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【 0 2 0 3 】

【表 2 4】

214	2-メチル-9-フェネチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
215	2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
216	4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
217	2-メチル-9-フェネチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
218	2-メチル-9-フェネチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
219	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
220	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン塩酸塩	
221	9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
222a	(R)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	
222b	(S)-9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	20
223	8-(2-フルオロフェネチル)-12-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン塩酸塩	
224	12-(2-フルオロフェニル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
225	8-フェネチル-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
226	9-(3-アミノフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
227	4-(3-アミノフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
228	9-(4-アミノフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
229	9-(2-アミノフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
230	9-(2-(5-アミノピリジン-2-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
231	8-(3-アミノフェネチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
232	9-(2-(3-アミノピリジン-2-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
233	4-(3-アミノベンジル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
234	9-(2-(2-アミノピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
235	9-(3-アミノフェネチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
236	9-(2-(5-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
237	9-(2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【 0 2 0 4 】

【表 25】

238	9-(2-(2-アミノピリジン-3-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
239	8-(3-アミノフェネチル)-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
240	9-(2-(2-アミノピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
241	<i>N</i> -(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	10
242	<i>N</i> -(3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェニル)アセトアミド	
243	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
244a	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
244b	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
245	<i>N</i> -(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	
246	<i>N</i> -[3-(2-{{13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル}エチル)フェニル]アセトアミド	20
247	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)イソ酪酸アミド	
248	1,1-ジメチル-3-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)尿素	
249	<i>N</i> -(3-((3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)メチル)フェニル)アセトアミド	
250	<i>N</i> -(2-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	
251	<i>N</i> -(3-(2-(3-オキソ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	30
252	<i>N</i> -(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	
253	<i>N</i> -(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-4-イル)アセトアミド	
254	<i>N</i> -(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	
255	<i>N</i> -(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	
256	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	
257	<i>N</i> -(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	40
258	<i>N</i> -(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	
259	<i>N</i> -(3-((3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)メチル)フェニル)メタンスルホンアミド	
260	<i>N</i> -[3-(2-{{13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル}エチル)フェニル]メタンスルホンアミド	

【 0 2 0 5 】

【表 2 6】

261	<i>N</i> -(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)プロパン-2-スルホンアミド	
262	1-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)尿素	
263	{3-[2-(13-オキソ-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル]フェニル}尿素	
264	1-(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)尿素	
265	<i>N</i> -[3-(2-{2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル}エチル)フェニル]アミノスルホンアミド	10
266	3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド	
267	4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)安息香酸	
268	3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)安息香酸	
269	3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)プロパン酸	
270	2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)酢酸	20
271	<i>N,N</i> -ジメチル-3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)ベンズアミド	
272	<i>N,N</i> -ジメチル-2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)アセトアミド	
273	<i>N,N</i> -ジメチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド	
274	<i>N</i> -メチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド	
275	<i>N</i> -メチル-3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンアミド	30
276	3-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)- <i>N</i> -メチルベンズアミド	
277	8-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
278	9-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
279	12-(3-ヒドロキシプロピル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
280	9-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
281	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
282	4-(2-フルオロフェニル)-9-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
283	2-(ヒドロキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
284	4-((1 <i>H</i> -イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	

【表 27】

285	9-ベンジル-4-(2-ヒドロキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
286	4-(2-ヒドロキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
287	9-ベンジル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
288	4-(3-ヒドロキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
289	9-(2-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
290	9-(4-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
291	9-(3-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
292	4-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
293	4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
294	4-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	20
295	9-(2-ヒドロキシフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
296	4-(2-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
297	4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-ヒドロキシフェネチル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
298	4-(2-フルオロフェニル)-9-(3-ヒドロキシフェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
299	2-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
300	9-(2-ヒドロキシフェネチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	30
301	4-(2-フルオロフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)-9-(2-ヒドロキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
302	4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
303	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
304	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
305	9-(2-(5-アミノ-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
306	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	40
307	8-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル]-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
308	8-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル]-12-[[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	

【 0 2 0 7 】

【表 28】

309	9-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
310	12-(2-ヒドロキシエチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
311	4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
312	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	10
313	4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
314	4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシプロピル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	
315	<i>N</i> -メチル-2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)- <i>N</i> -フェニルアセトアミド	
316	3-(9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェノール	
317	9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
318	3-(9-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェノール	
319	2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
320	9-(3-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	20
321	2-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
322	3-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
323	2-(9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)エタノール	
324	4-ベンジル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
325	9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
326	9-(2-メトキシフェネチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
327	2-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
328	2-メチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	30
329	2-(2-(4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	
330	2-メチル-9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
331	2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
332	9-(4-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
333	4-(3-メトキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
334	9-(2-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
335	4-ベンジル-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	40
336	9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
337	4,9-ジフェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
338	3-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)アニリン	
339	<i>N</i> -(3-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	

【表 29】

340	3-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	
341	8-(2,5-ジフルオロフェネチル)-12-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
342	8-(2,5-ジフルオロフェネチル)-12-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
343	8-(2,5-ジフルオロフェネチル)-12-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	
344	12-ベンジル-8-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン	10
345	8-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-12-(3-メチルピリジン-2-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン	
346	メチル 3-(12-ベンジル-13-オキソ-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)プロパノエート	
347	メチル 3-(12-ベンジル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)プロパノエート	
348	メチル 3-(13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)プロパノエート	
349	(R)-2-ベンジル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン	
350	(S)-2-ベンジル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン	20

【0209】

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の上記の化合物、またはその対応する塩。

【0210】

一般式 I' で表される本発明に係る化合物の別の非常に好ましい実施形態において、化合物は、実施例 1、4、5、8~15、17~70、73~77、79~81、83~86、88~96、98、101~121、123、126~127b、130~137、139~143、146~149、152~187、189~268、270~276、279~284、286、288~298 および 300~314、および 315；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の上記の化合物、またはその対応する塩から選択される。

【0211】

一般式 I' で表される本発明に係る化合物の別の非常に好ましい実施形態において、化合物は、実施例 1、4、5、8~15、17~70、73~77、79~81、83~86、88~96、98、101~121、123、126~127b、130~137、139~143、146~149、152~187、189~268、270~276、279~284、286、288~298、300~315、341~343、346 および 348；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の上記の化合物、またはその対応する塩から選択される。

【0212】

一般式 I'' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、実施例 87、138、299、316、317、および 319~339；

10

20

30

40

50

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の上記の化合物、またはその対応する塩から選択される。

【0213】

一般式 I' ' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、実施例 87、138、299、316、317、319~339、344、345 および 347；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の上記の化合物、またはその対応する塩から選択される。

【0214】

一般式 I' ' ' で表される本発明に係る化合物の別の好ましい実施形態において、化合物は、実施例 340 の化合物；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の上記の化合物、またはその対応する塩である。

【0215】

一般式 I、I'、I' ' または I' ' ' で表される本発明に係る化合物の好ましい実施形態において、式中、

$R_{1 \cdot}$ が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_{1 \cdot}$ であり；

ここで、置換される場合、 $R_{1 \cdot}$ または $R_{1 \cdot}$ 中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル（アルキルアリールまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5 \cdot \cdot \cdot$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5 \cdot$ 、 $-C(O)NR_5R_5 \cdot$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5 \cdot$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5 \cdot R_5 \cdot \cdot \cdot$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5 \cdot$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5 \cdot R_5 \cdot \cdot \cdot$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩である。

【0216】

本発明の別の実施形態において、一般式 I、I'、I' ' および I' ' ' の化合物

$R_{1 \cdot}$ が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

ここで、置換される場合、 $R_{1 \cdot}$ 中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルが、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5 \cdot \cdot \cdot$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $NR_5C(O)R_5 \cdot$ 、 $-C(O)NR_5R_5 \cdot$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5 \cdot$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5 \cdot R_5 \cdot \cdot \cdot$ 、 $-S(O)_2NR_5R_5 \cdot$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5 \cdot R_5 \cdot \cdot \cdot$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩。

【0217】

本発明の別の実施形態において、一般式 I、I'、I'' および I''' の化合物

R₂ が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルケニルまたは置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルキニルであり；

ここで、置換される場合、R₂ 中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルが、-R₅、-OR₅、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NR₅R₅、 \dots 、-C(O)OR₅、-NR₅C(O)R₅、 \dots 、-C(O)NR₅R₅、 \dots 、-NR₅S(O)₂R₅、 \dots 、=O、-OCH₂CH₂OH、-NR₅C(O)NR₅R₅、 \dots 、-S(O)₂NR₅R₅、 \dots 、-NR₅S(O)₂NR₅R₅、 \dots 、ハロアルキル、-ハロアルコキシ、-S 10
R₅、-S(O)R₅ または -S(O)₂R₅ から選択される置換基で置換され；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩。

【0218】

一般式 I、I'、I'' および I''' で表される化合物の本発明の別の実施形態において、式中、

R₃ および R₃' が、独立して、H、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキルおよび -CH₂R₄ から選択され； 20

ここで、置換される場合、R₃ 中で定義されるシクロアルキルが、-OR₅、ハロゲン、-CN、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-SR₅、-S(O)R₅ または -S(O)₂R₅ から選択される置換基で置換され；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩である。

【0219】

一般式 I、I'、I'' および I''' で表される化合物の本発明の別の実施形態において、式中、 30

R₃ および R₃' が、独立して、H、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルから選択され、

ここで、置換される場合、R₃ 中で定義されるアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル(アルキルアリールまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある)が、-OR₅、ハロゲン、-CN、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-SR₅、-S(O)R₅ 40
または -S(O)₂R₅ から選択される置換基で置換され；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩である。

【0220】

一般式 I で表される化合物の本発明の別の実施形態において、式中、

R₄ が、H、-OR₅、置換もしくは非置換 C₁₋₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂₋₆ アルキニル、-COOR₅、-CONR₅R₅、 \dots 、-NR₅COR₅、 \dots 、-NR₅R₅、 \dots または非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換シクロアルキルであり； 50

ここで、置換される場合、 R_4 中で定義されるアリーール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換される。

【0221】

一般式 I で表される化合物の本発明の別の実施形態において、式中、

R_4 が、 H 、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリーール、置換もしくは非置換シクロアルキルであり、

ここで、置換される場合、 R_4 中で定義されるアリーール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換される。

【0222】

一般式 I、I'、I'' および I''' の化合物の本発明の一実施形態において、

置換される場合、 R_1 、 $R_{1'}$ 、 R_2 、 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_4 、 $R_{4'}$ 、 R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 $R_{8'}$ および R_9 中で定義されるアルキル、アルケニルおよびアルキニルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $C(O)OR_5$ または $C(O)NR_5R_5$ から選択される置換基で置換され；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの 1 つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および / またはジアステレオマーのうちの少なくとも 2 つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩である。

【0223】

一般式 I、I'、I'' および I''' の化合物の本発明の一実施形態において、

ハロゲンが、フッ素、塩素、ヨウ素または臭素であり；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの 1 つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および / またはジアステレオマーのうちの少なくとも 2 つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩である。

【0224】

一般式 I、I'、I'' および I''' で表される化合物の本発明の最も好ましい実施形態において、

ハロゲンが、フッ素または塩素であり、

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの 1 つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および / またはジアステレオマーのうちの少なくとも 2 つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩である。

【0225】

一般式 I、I'、I'' および I''' の化合物の本発明の一実施形態において、

ハロアルキルが $-CF_3$ であり；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの 1 つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および / またはジアステレオマーのうちの少なくとも 2 つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩である。

【0226】

一般式 I、I'、I'' および I''' の化合物の本発明の別の実施形態において、

ハロアルコキシが $-OCF_3$ であり；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの 1 つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡

10

20

30

40

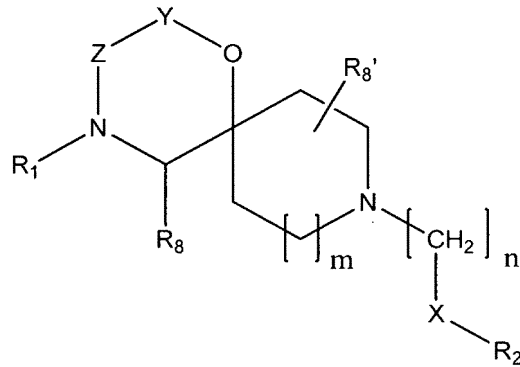
50

像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩である。

【0227】

一般式Iの化合物の本発明の一実施形態において、

【化46】

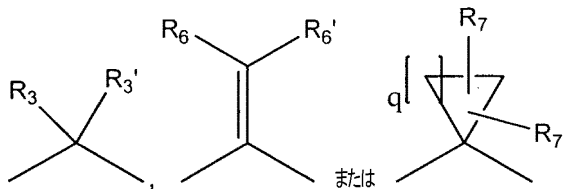


(I)

式中、

Yが、

【化47】



であり、

Zが、-CH₂-、-C(O)-または-CHR₉-であり；

mが、0または1であり；

nが、1、2または3であり；

qが、1、2、3、4、5または6であり；

R₁が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは-(C

H₂)_r-W-R₁であり；

rが、0、1または2であり、

Wが、結合、-CH₂O-、-CH₂C(O)NR₅、-、-CH₂C(O)O-、-CH₂C(O)-または-C(CH₃)₂O-であり；

R₁が、H、-CN、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたはR₅であり；

ここで、置換される場合、R₁またはR₁中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキル(アルキルアリールまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある)が、

-R₅、-OR₅、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NR₅R₅、-C(O)OR₅、NR₅C(O)R₅、-C(O)NR₅R₅、-NR₅S(O)₂R₅、=O

10

20

30

40

50

、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5$ 、 R_5 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5$ 、 R_5 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

X が、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_4)$ であり；

R_2 が、 H 、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

ここで、置換される場合、 R_2 中のアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルが、 $-R_5$ 、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_5R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2R_5$ 、 $=O$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-NR_5C(O)NR_5$ 、 R_5 、 $-S(O)_2NR_5R_5$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5$ 、 R_5 、ハロアルキル、 $-$ ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

R_3 および R_3 が、独立して、 H 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルシクロアルキルから選択され、

ここで、置換される場合、 R_3 中で定義されるアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル（アルキルアリール、アルキルシクロアルキルまたはアルキルヘテロシクリル中にあることもある）が、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

R_4 が、 H 、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5R_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルであり、

ここで、置換される場合、 R_4 中で定義されるアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ または $-S(O)_2R_5$ から選択される置換基で置換され；

R_4 が、 H 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_5 、 R_5 および R_5 が、独立して、 H 、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

R_5 が、 H 、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり、

R_6 、 R_6 、 R_7 および R_7 が、独立して、 H 、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および R_8 が、独立して、 H 、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_9 が、 H 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

および/または、ここで

置換される場合、 R_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3 、 R_4 、 R_4 、 R_6 、 R_6 、 R_7 、 R_7 、 R_8 、 R_8 および R_9 中で定義されるアルキル、アルケニルおよびアルキニルが、 $-OR_5$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-SR_5$ 、 $-$

10

20

30

40

50

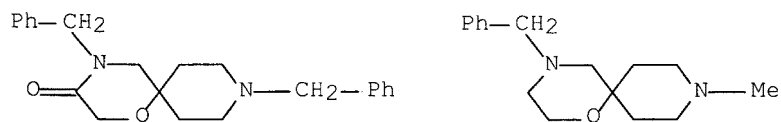
$S(O)R_5$ 、 $-S(O)_2R_5$ 、 $C(O)OR_5$ または $C(O)NR_5R_5$ から選択される置換基で置換され；

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物であり、

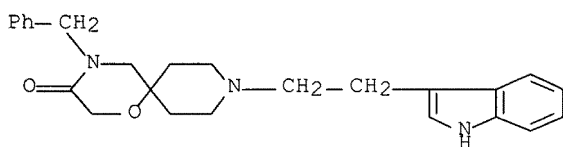
ただし、Wが結合である場合、 R_1 は、H、非置換アルキル、非置換アルケニル、非置換アルキニルまたは置換もしくは非置換シクロアルキルであることはなく；

以下の化合物が、一般式 I から除外されている；

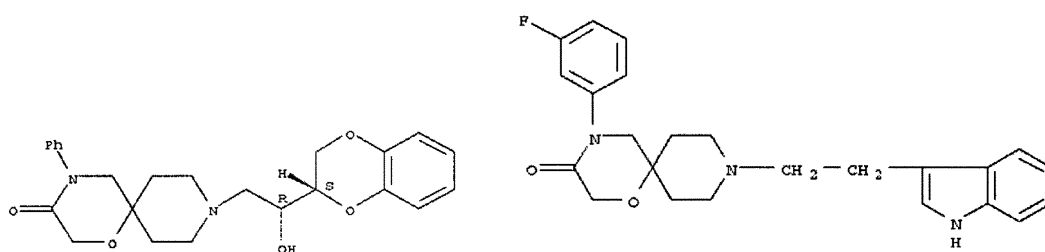
【化 4 8】



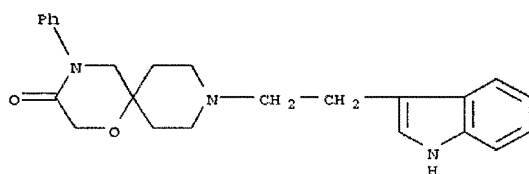
10



20



30

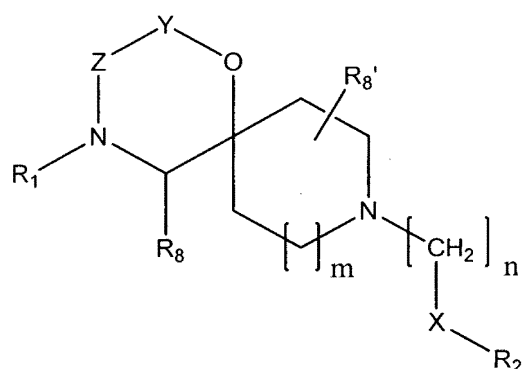


【0228】

一般式 I の化合物の本発明の一実施形態において、

40

【化49】



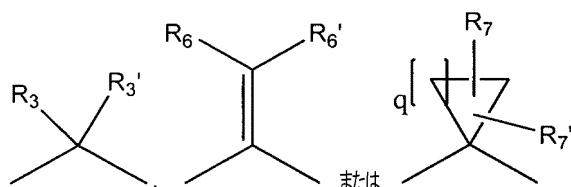
10

(I)

式中、

Yが、

【化50】



20

であり、

Zが、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ または $-CHR_9-$ であり；

mが、0または1であり；

nが、1、2または3であり；

qが、1、2、3、4、5または6であり；

R_1 が、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリルまたは $-(CH_2)_r-W-R_1$ であり；

rが、0、1または2であり、

Wが、結合、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2C(O)NR_5$ 、 $-CH_2C(O)O-$ 、 $-CH_2C(O)-$ または $-C(CH_3)_2O-$ であり；

R_1 が、H、 $-CN$ 、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルまたは R_5 であり；

Xが、結合、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_5$ 、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ または $-C(R_4R_4)$ であり；

R_2 が、H、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_3 および R_3 が、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルキルアリール、置換もしくは非置換アルキルヘテロシクリル

30

40

50

、置換もしくは非置換アルキルシクロアルキルから選択され、

R_4 が、H、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_5COR_5$ 、 $-NR_5R_5$ または置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換シクロアルキルであり、

$R_{4'}$ が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルであり；

R_5 、 $R_{5'}$ および $R_{5''}$ が、独立して、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換アリールまたは非置換アルキルアリールから選択され；

10

$R_{5''}$ が、H、非置換 C_{1-6} アルキル、非置換 C_{2-6} アルケニル、非置換 C_{2-6} アルキニルまたは $-Boc$ であり、

R_6 、 $R_{6'}$ 、 R_7 および $R_{7'}$ が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR_5$ 、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリールおよび非置換シクロアルキルから選択され；

R_8 および $R_{8'}$ が、独立して、H、 $-OR_5$ 、ハロゲン、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

R_9 が、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルケニルまたは置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキニルから選択され；

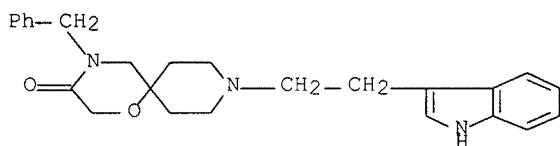
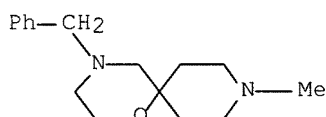
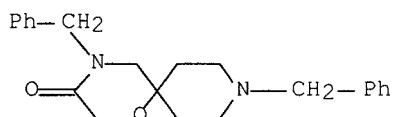
20

任意選択的に、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体もしくはジアステレオマー、ラセミ体のうちの1つの形態の、または任意の混合比における、立体異性体、好ましくは、鏡像異性体および/またはジアステレオマーのうちの少なくとも2つの混合物の形態の化合物、またはその対応する塩、またはその対応する溶媒和物であり、

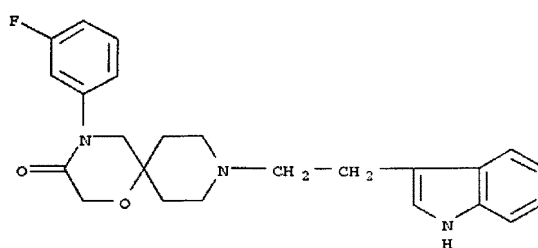
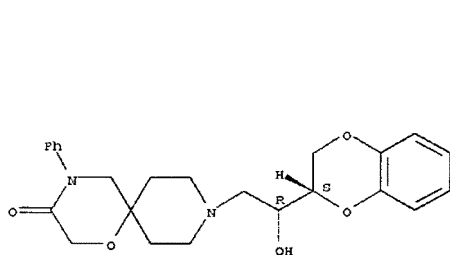
ただし、Wが結合である場合、 $R_{1'}$ は、H、非置換アルキル、非置換アルケニル、非置換アルキニルまたは置換もしくは非置換シクロアルキルであることはなく；

以下の化合物が、一般式 I から除外されている：

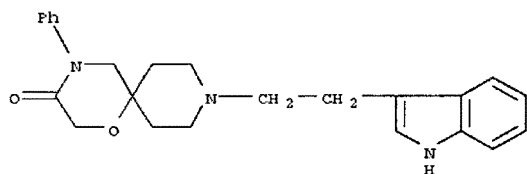
【化51】



10



20

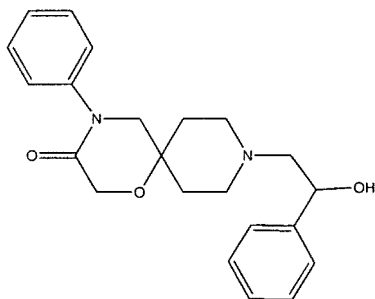


【0229】

30

上記の2つの実施形態に加えて、以下の化合物も除外され得る：

【化52】



40

【0230】

本発明は、 μ ₁受容体および μ -オピオイド受容体の二重のリガンドとして働く化合物または化学的に関連する一連の化合物を提供することを目的としているため、 μ ₁受容体および μ -オピオイド受容体の二重のリガンドとして働く化合物、特に、両方の受容体について好ましくは1000 nM未満、より好ましくは500 nM未満、さらにより好ましくは100 nM未満である K_i として表される結合を有する化合物が選択されるのが非常に好ましい実施形態である。

【0231】

以下において、「本発明の化合物」という語句が使用される。これは、一般式I、I'

50

、I' またはI'' で表される上記の本発明に係る任意の化合物として理解されるべきである。

【0232】

上記の式(I)によって表される本発明の化合物は、キラル中心の存在に応じて鏡像異性体、または多重結合(例えば、Z、E)の存在に応じて異性体を含み得る。単一異性体、鏡像異性体またはジアステレオ異性体およびその混合物が、本発明の範囲内に入る。

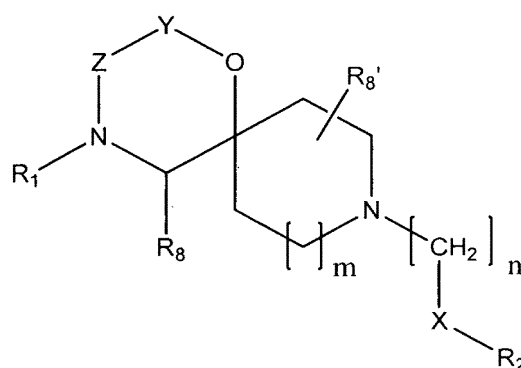
【0233】

一般に、プロセスは、実験部分に後述される。出発材料は、市販されているか、または従来の方法によって調製され得る。

【0234】

本発明の好ましい態様はまた、式I

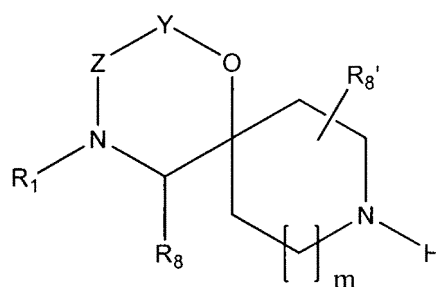
【化53】



(I)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_8 、 $R_{8'}$ 、 X 、 Y 、 Z 、 m および n が、本明細書において上に既に定義されるとおりである)で表される化合物の製造のための方法であり、ここで、式(VIIIH')

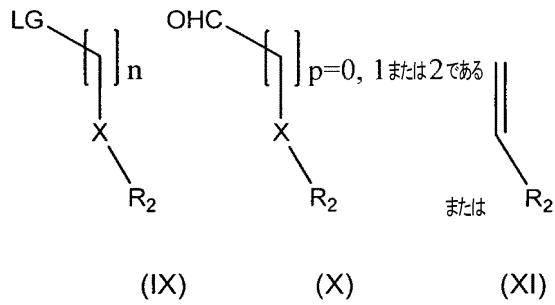
【化54】



(VIIIH')

(式中、 R_1 、 R_8 、 $R_{8'}$ 、 Y 、 Z および m が、本明細書において上に既に定義される)の化合物または塩酸塩のようなその好適な塩が、式IX、XまたはXI。

【化55】



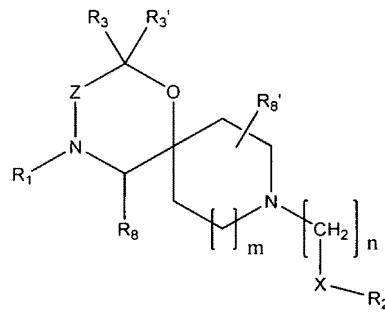
10

(式中、 R_2 、 X および n が、本明細書において上に既に定義されるとおりであり、 LG が脱離基である)で表される化合物と反応されて、式(I)で表される化合物をもたらす。

【0235】

特定の実施形態は、一般式I a

【化56】



(Ia)

20

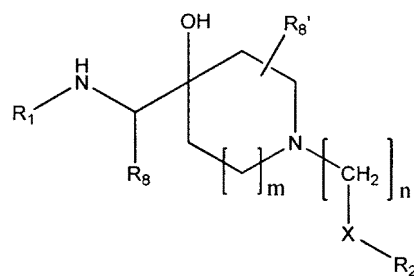
30

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 m 、 n および Z が、本明細書において上に既に定義されるとおりである)の化合物の調製のための方法であって；

(a)式Va

【化57】

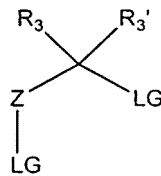


(Va)

40

50

の化合物を、式 V I
【化 5 8】

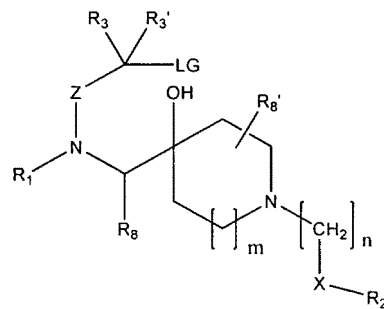


10

(式中、L G が脱離基であり、R₃、R₃' および Z が、本明細書において上に既に定義されるとおりである) の化合物と反応させて;

式 V I I a

【化 5 9】



20

の化合物を得る工程と、

30

(b) - 78 から還流温度の間の温度で、強塩基の存在下で、好適な溶媒中で、得られた化合物の環化を行う工程と

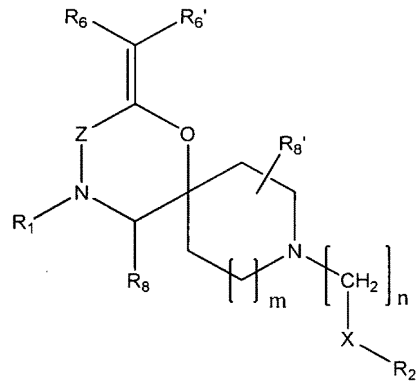
を含み;

ここで、水素、ブロッキング剤または上記の一般的なマーカッシュ式 I a x'、V a x' および V I I a x' 中で A として定義される - (C H 2) n - X - R 2 基が、このプロセス中に任意の工程において導入され得る。

【 0 2 3 6】

本発明の別の特定の実施形態は、一般式 I c x

【化60】



10

(Icx)

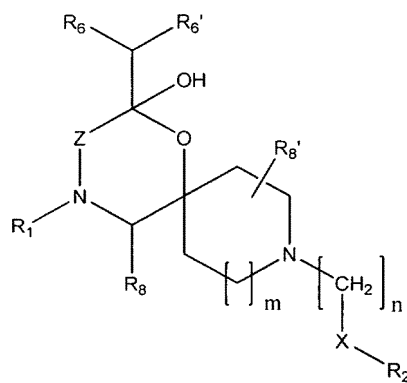
(式中、

R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_6' 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 m 、 n および Z が、先行する請求項において定義されるとおりである)の化合物の調製のための方法であって；

式XIXx

【化61】

20



30

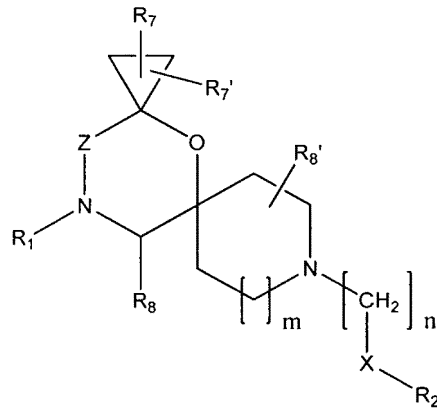
(XIXx)

の化合物の脱水を含む方法である。

【0237】

本発明のさらなる実施形態は、一般式I f x

【化62】



10

(Ifx)

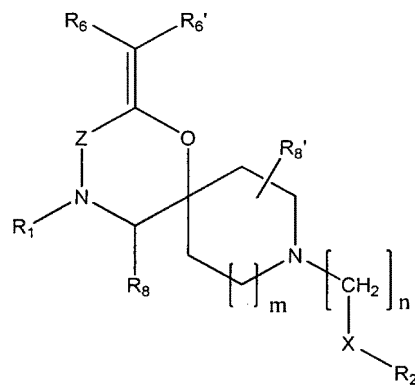
(式中、

R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 m 、 n 、 X および Z が、本明細書において上に既に定義され、 R_7 および R_7' が水素である)の化合物の調製のための方法であって；

20

式Icx

【化63】



30

(Icx)

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_8 、 R_8' 、 m 、 n 、 X および Z が、本明細書において上に既に定義され；

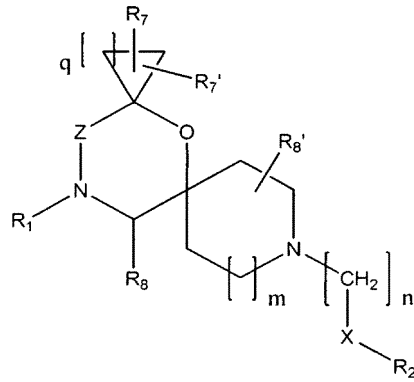
40

R_6 および R_6' が水素である)の化合物のシクロプロパン化を含む方法である。

【0238】

本発明のさらなる実施形態は、一般式Iox

【化64】



(lox)

10

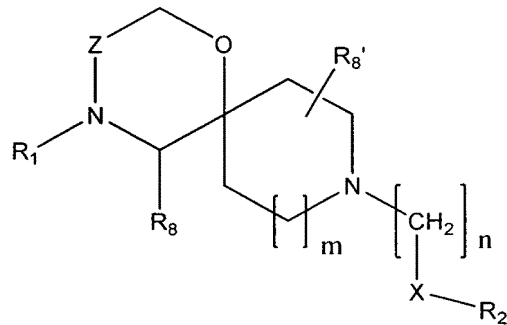
(式中、

R_1 、 R_2 、 R_8 、 $R_{8'}$ 、 m 、 n 、 q 、 X および Z が、本明細書において上に既に定義される)の化合物の調製のための方法であって；

式I k x

【化65】

20



(lkx)

30

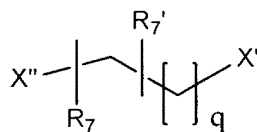
(式中、

R_1 、 R_2 、 R_8 、 $R_{8'}$ 、 m 、 n 、 X および Z が、本明細書において上に既に定義される)の化合物を；

式XXXIV

【化66】

40



(XXXIV)

(式中、

R_7 、 $R_{7'}$ および q が、本明細書において上に既に定義され、 X' および X'' が、

50

独立して、脱離基を表す)の化合物と反応させる工程を含む方法である。

【0239】

塩酸塩の調製：好適な溶媒中、好ましくは、無水ジエチルエーテル中の遊離塩基の溶液に、HClを加え、混合物を、好ましくは室温で、好ましくは1時間攪拌する。固体をろ過し、好ましくは減圧下で乾燥させて、対応するHCl塩を得る。

【0240】

得られた反応生成物は、必要に応じて、結晶化およびクロマトグラフィーなどの従来の方法によって精製され得る。本発明の化合物の調製のための上記の方法が、立体異性体の混合物を生じさせる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーなどの従来の技術によって分離され得る。キラル中心がある場合、化合物は、ラセミ体として調製され得、

10

【0241】

本発明の化合物の1つの好ましい薬学的に許容できる形態は、医薬組成物中のこのような形態を含む結晶形態である。本発明の化合物の塩およびさらに溶媒和物の場合、さらなるイオンおよび溶媒部分も、非毒性でなければならない。本発明の化合物は、様々な多形を示してもよく、本発明が全てのこのような形態を包含することが意図される。

【0242】

本発明の別の態様は、一般式I、I'、I''またはI'''で表される上記の本発明に係る化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは立体異性体と、薬学的に許容できる担体、補助剤またはビヒクルを含む医薬組成物を指す。したがって、本発明は、患者に投与するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容できる塩もしくは立体異性体を、薬学的に許容できる担体、補助剤、またはビヒクルとともに含む医薬組成物を提供する。

20

【0243】

医薬組成物の例としては、経口、局所または非経口投与用の任意の固体(錠剤、丸薬、カプセル剤、粒剤など)または液体(液剤、懸濁剤または乳剤)組成物が挙げられる。

【0244】

好ましい実施形態において、医薬組成物は、固体または液体のいずれかの経口剤形である。経口投与用の好適な剤形は、錠剤、カプセル剤、シロップまたは液剤であってもよく、結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、またはポリビニルピロリドン；充填剤、例えばラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；錠剤化潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；崩壊剤、例えばデンプン、ポリビニルピロリドン、デンプングリコール酸ナトリウムまたは微結晶性セルロース；またはラウリル硫酸ナトリウムなどの薬学的に許容できる湿潤剤などの、当該技術分野で公知の従来の賦形剤を含有し得る。

30

【0245】

固体経口用組成物は、混合、充填または打錠の従来の方法によって調製され得る。繰り返される混合操作を用いて、大量の充填剤を用いて活性剤をそれらの組成物全体に分配することができる。このような操作は、当該技術分野において慣用的である。錠剤は、例えば、湿式または乾式造粒によって調製され得、通常の製薬実務において周知の方法にしたがって、特に腸溶コーティングで任意選択的に被覆され得る。

40

【0246】

医薬組成物はまた、適切な単位剤形の滅菌液剤、懸濁剤または凍結乾燥化製品など、非経口投与用に適応され得る。増量剤、緩衝剤または界面活性剤などの適切な賦形剤が使用され得る。

【0247】

記載される製剤は、スペイン薬局方(Spanish Pharmacopoeia)および米国薬局方(US Pharmacopoeia)および同様の参考文献に記載または引用されるものなどの標準的な方法を用いて調製される。

50

【0248】

本発明の化合物または組成物の投与は、静脈内注射、経口用製剤、および腹腔内および静脈内投与などの任意の好適な方法によって行われ得る。患者の利便性および治療される疾病の慢性的性質のため、経口投与が好ましい。

【0249】

一般に、本発明の化合物の有効な投与量は、選択される化合物の相対的有効性、治療される疾患の重症度および患者の体重に応じて決まる。しかしながら、活性化合物は、典型的に、 $0.1 \sim 1000 \text{ mg/kg/day}$ の範囲の典型的な総1日用量で、1日1回または複数回、例えば1日1、2、3または4回投与される。

【0250】

本発明の化合物および組成物は、併用療法を提供するために他の薬剤とともに使用され得る。他の薬剤は、同じ組成物の一部を成してもよく、または同時投与または異なる時点での投与のための別個の組成物として提供され得る。

【0251】

本発明の別の態様は、薬剤の製造における本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは異性体の使用を指す。

【0252】

本発明の別の態様は、疼痛の治療のための薬剤として使用するための、一般式 I、I'、I'' または I''' で表される上記の本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩もしくは異性体を指す。好ましくは、疼痛は、中程度ないし激しい疼痛、内臓痛、慢性疼痛、慢性疼痛、癌性疼痛、片頭痛、炎症性痛覚、急性疼痛または神経因性疼痛、異痛症または痛覚過敏である。これは、機械的異痛症または温熱性痛覚過敏を含み得る。

【0253】

本発明の別の態様は、疼痛の治療または予防のための薬剤の製造における本発明の化合物の使用を指す。

【0254】

好ましい実施形態において、疼痛は、中程度ないし激しい疼痛、内臓痛、慢性疼痛、慢性疼痛、癌性疼痛、片頭痛、炎症性痛覚、急性疼痛または神経因性疼痛、異痛症または痛覚過敏（好ましくは、機械的異痛症または温熱性痛覚過敏も含む）から選択される。

【0255】

本発明の別の態様は、疼痛を治療または予防する方法であって、このような治療を必要とする患者に、治療的に有効な量の上で定義される化合物またはその医薬組成物を投与する工程を含む方法に関する。疼痛の中でも、治療され得る症候群は、中程度ないし激しい疼痛、内臓痛、慢性疼痛、慢性疼痛、癌性疼痛、片頭痛、炎症性痛覚、急性疼痛または神経因性疼痛、異痛症または痛覚過敏であるが、これは、機械的異痛症または温熱性痛覚過敏も含み得る。

【0256】

本発明は、実施例によって以下で説明される。これらの説明は、例として示されるに過ぎず、本発明の一般的な趣旨を限定するものではない。

【実施例】

【0257】

一般的な実験部分（合成および分析の方法および装置）

スキーム 1：

以下のスキーム：

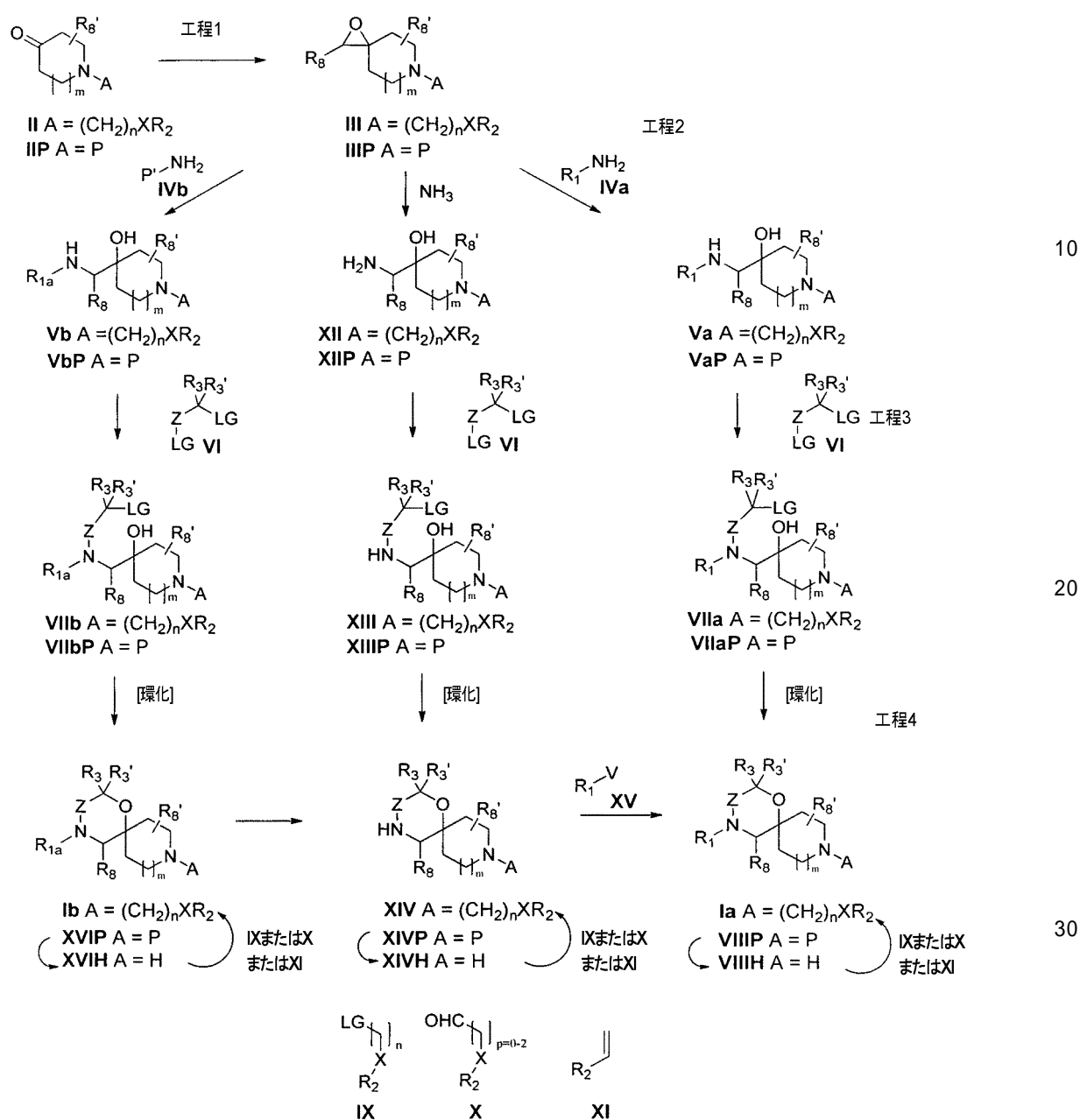
10

20

30

40

【化67】



に示されるように、式IIのケトンから出発して、一般式(I) (式中、Yが CR_3R_3 である)の化合物(式Iaの化合物)の調製のための4工程プロセスが説明され、
 式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3 、 R_8 、 R_8 、X、Z、mおよびnが、式(I)の化合物について上に定義される意味を有し、pが、0、1または2を表し、LGが、ハロゲン、メシレート、トシレートまたはトリフレートなどの脱離基を表し、ただし、 $\text{Z} = \text{CO}$ である場合、それは、クロロまたはプロモのみであり得、Vが、アルデヒドまたは別の脱離基(ハロゲン、メシレート、トシレートまたはトリフレートなど)を表し、Pが、好適な保護基(好ましくはBoc)を表し、 R_{1a} が、保護基として使用され得る R_1 基(好ましくは、4-メトキシベンジルまたはベンジル)を表す。

【0258】

4工程プロセスは、後述されるように行われる：

工程1： $\text{R}_8 = \text{H}$ である場合、式IIIの化合物は、好ましくは、室温から60 の間の

10

20

30

40

50

好適な温度で、水素化ナトリウムまたはカリウム *tert*-ブトキシドなどの強塩基の存在下で、ジメチルスルホキシドなどの好適な非プロトン性溶媒中で、式 I I の化合物を、トリメチルスルホキソニウムヨードまたはトリメチルスルホニウムヨードなどの好適なメチル転移試薬で処理することによって調製される。式 I I I (式中、R₈ Hである)の化合物は、典型的なウィッティヒ反応条件下でのオレフィン化、続いて、過酸(例えば *m*-クロロ過安息香酸として)、または過酸化水素(任意選択的に、金属触媒の存在下で)などの好適な酸化剤を用いたエポキシ化を含む2工程プロセスにおいて、式 I I の化合物から調製され得る。

【0259】

工程2:式 V a の化合物は、室温から還流温度の間の好適な温度で、アルコール、好ましくは、エタノール-水混合物などの好適な溶媒中で、式 I I I の化合物を、式 I V a のアミンと反応させることによって調製される。

10

【0260】

工程3:式 V I I a の化合物は、式 V a の化合物を、式 V I の化合物と反応させることによって調製される。Zの意味に応じて、式 V I の化合物は、異なる性質のものであり得、異なる反応条件が適用される:

a) ZがCOを表す場合、V I はアシル化剤である。アシル化反応は、トリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基またはK₂CO₃などの無機塩基の存在下で;好ましくは、-78 から室温の間の好適な温度で;ジクロロメタンまたは酢酸エチル-水混合物などの好適な溶媒中で行われる。

20

【0261】

b) ZがCH₂またはCHR₉を表す場合、V I はアルキル化剤である。アルキル化反応は、室温から還流温度の間の好適な温度で、K₂CO₃、Cs₂CO₃またはNaHなどの無機塩基、またはトリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下で;アセトニトリル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンまたはジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中で行われ得る。存在するOH基は、アルキル化反応の前に保護を必要とし得る。

【0262】

工程4:式 V I I I a の化合物の分子内環化により、式 I a の化合物が得られる。環化反応は、カリウム *tert*-ブトキシドまたは水素化ナトリウムなどの強塩基の存在下で;-78 から還流温度の間の好適な温度で、好ましくは、冷却しながら;テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中で行われる。

30

【0263】

あるいは、基(CH₂)_nXR₂は、スキーム1に示されるように、式 V I I I H の化合物と、式 I X、XまたはX I の化合物との反応によって、合成の最後の工程に組み込まれ得る。式 V I I I H の化合物は、式 V I I I P (式中、Pが、好適な保護基、好ましくは、Boc(*tert*-ブトキシカルボニル)を表す)の化合物の脱保護によって得られる。保護基がBocである場合、脱保護は、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサンまたはメタノールなどの好適な溶媒中、HClなどの強酸の溶液を加えることによって、またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を用いて行われ得る。式 V I I I P の化合物は、式 I a の化合物の合成について記載されるのと同じ順序にしたがって、式 I I P の化合物から調製される。

40

【0264】

式 V I I I H の化合物(またはトリフルオロ酢酸塩もしくは塩酸塩などの好適な塩)と、式 I X の化合物との間のアルキル化反応は、室温から還流温度の間の好適な温度で、好ましくは、加熱しながら;K₂CO₃またはCs₂CO₃などの無機塩基、またはトリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、好ましくは、K₂CO₃の存在下で;アセトニトリル、ジクロロメタン、1,4-ジオキサンまたはジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、好ましくは、アセトニトリル中で行われるか、あるいは、反応は、マイクロ波反応器中で行われ得る。さらに、NaIなどの活性剤が使用され得

50

る。

【0265】

式VIIIHの化合物と、式Xの化合物との間の還元的アミノ化反応は、任意選択的に、酸、好ましくは、酢酸の存在下で、非プロトン性溶媒、好ましくは、テトラヒドロフランまたはジクロロエタン中で、還元試薬、好ましくは、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドの存在下で行われる。

【0266】

一般式VIIIHの化合物と、式XIの化合物との間の縮合反応は、好ましくは、室温から還流温度の間の好適な温度で、好ましくは、加熱しながら、任意選択的に、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下で、イソプロパノール、n-ブタノールまたは2-メトキシエタノールなどの好適な溶媒中で行われるか、あるいは、反応は、マイクロ波反応器中で行われ得る。

10

【0267】

別の代替的な手法において、 R_1 置換基は、式XIVの化合物と、式XVの化合物との反応によって、後に順序に組み込まれ得る。 R_1 およびZの意味に応じて、Vは、異なる性質のものであり得、異なる反応条件が適用される：

a) Zが CH_2 であり、 R_1 が、アリールまたはヘテロシクリルでない場合、化合物XVはアルキル化剤であり、Vが、ハロゲン、メシレート、トシレートまたはトリフレートなどの脱離基を表す。アルキル化反応は、式VIIIHの化合物と、式IXの化合物との反応について上述されるのと同じ反応条件下で行われる。あるいは、Zが CH_2 である場合、化合物XVは、アルデヒドであり得、ここで、Vが、 $C(O)-H$ 基を表す。還元的アミノ化反応は、式VIIIHの化合物と、式Xの化合物との反応について上述されるのと同じ反応条件下で行われる。

20

【0268】

b) Zが $C(O)$ であり、 R_1 が、アリールまたはヘテロシクリルでない場合、化合物XVはアルキル化剤であり、Vが、ハロゲン、メシレート、トシレートまたはトリフレートなどの脱離基を表す。このアルキル化反応は、好ましくは、室温から60の好適な温度で、NaHなどの無機塩基の存在下で、非プロトン性溶媒、好ましくは、ジメチルホルムアミド中で行われる。

【0269】

c) R_1 がアリールまたはヘテロシクリルである場合、化合物XVはアリール化剤であり、Vが、ハロゲン（好ましくは、プロモまたはヨード）またはトリフレートを表す。このアリール化反応は、好適な温度で、好ましくは、還流温度で加熱しながら、またはマイクロ波反応器中で、好適な溶媒中で、好適なリガンドおよび好適な塩基の存在下で、パラジウムまたは銅触媒を用いた触媒条件下で行われる。ヨウ化銅(I)などの銅触媒を用いる場合、トランス-1,2-シクロヘキサジアミンが好ましいリガンドであり、リン酸カリウムが、好ましくは、塩基として使用され、1,4-ジオキサンが、最適な溶媒である。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)または二酢酸パラジウムなどのパラジウム触媒を用いる場合、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(キサントホス)またはBINAPが好ましいリガンドであり、炭酸セシウムまたはナトリウムtert-ブトキシドが、好ましくは、塩基として使用され、1,4-ジオキサンまたはトルエンが、最適な溶媒である。

30

40

【0270】

式XIVの化合物は、式Iaの化合物の合成について記載されるのと類似の順序にしたがって合成されるが、アミンの代わりにアンモニアを用いて工程2を行う。あるいは、式XIVの化合物は、上述されるように、式XIVHの化合物(式XIVPの化合物から調製され、ここで、Pが、好適な保護基を表す)と、式IX、XまたはXIの化合物との反応によって調製され得る。

【0271】

さらに、式XIVの化合物は、式Ib(式中、 R_{1a} が、保護基として使用され得るR

50

₁基を表す)の化合物から調製され得る。ZがC(O)である場合、R_{1a}は、好ましくは、4-メトキシベンジル基であり、脱保護反応は、アセトニトリル-水の混合物などの好適な溶媒中の硝酸アンモニウムセリウムを用いて、またはトリフルオロ酢酸または塩酸中で加熱することによって行われる。Zが-CH₂-またはCHR₉-である場合、R_{1a}は、好ましくは、4-メトキシベンジルまたはベンジル基であり、脱保護反応は、好ましくは、水素雰囲気下での水素化および金属触媒反応によって、好ましくは、任意選択的に、酢酸または塩酸などの酸の存在下における、メタノールまたはエタノールなどの好適な溶媒中の触媒としてのパラジウム炭の使用によって行われる。

【0272】

式Ibの化合物は、式Iaの化合物の合成について記載されるのと類似の順序にしたがって、式IIIの化合物から合成される。あるいは、式Ibの化合物は、上述されるように、式XVIHの化合物(式XVIPの化合物から調製され、ここで、Pが、好適な保護基を表す)と、式IX、XまたはXIの化合物との反応によって調製され得る。

10

【0273】

一般式II、IIP、IVa、IVb、VI、IX、X、XIおよびXV(式中、R₁、R_{1a}、R₂、R₃、R_{3'}、R₈、L_G、P、V、X、Z、m、nおよびpが、上に定義される意味を有する)の化合物は、市販されているか、または参考文献に記載される従来の方法によって調製され得る。

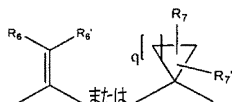
【0274】

スキーム2

20

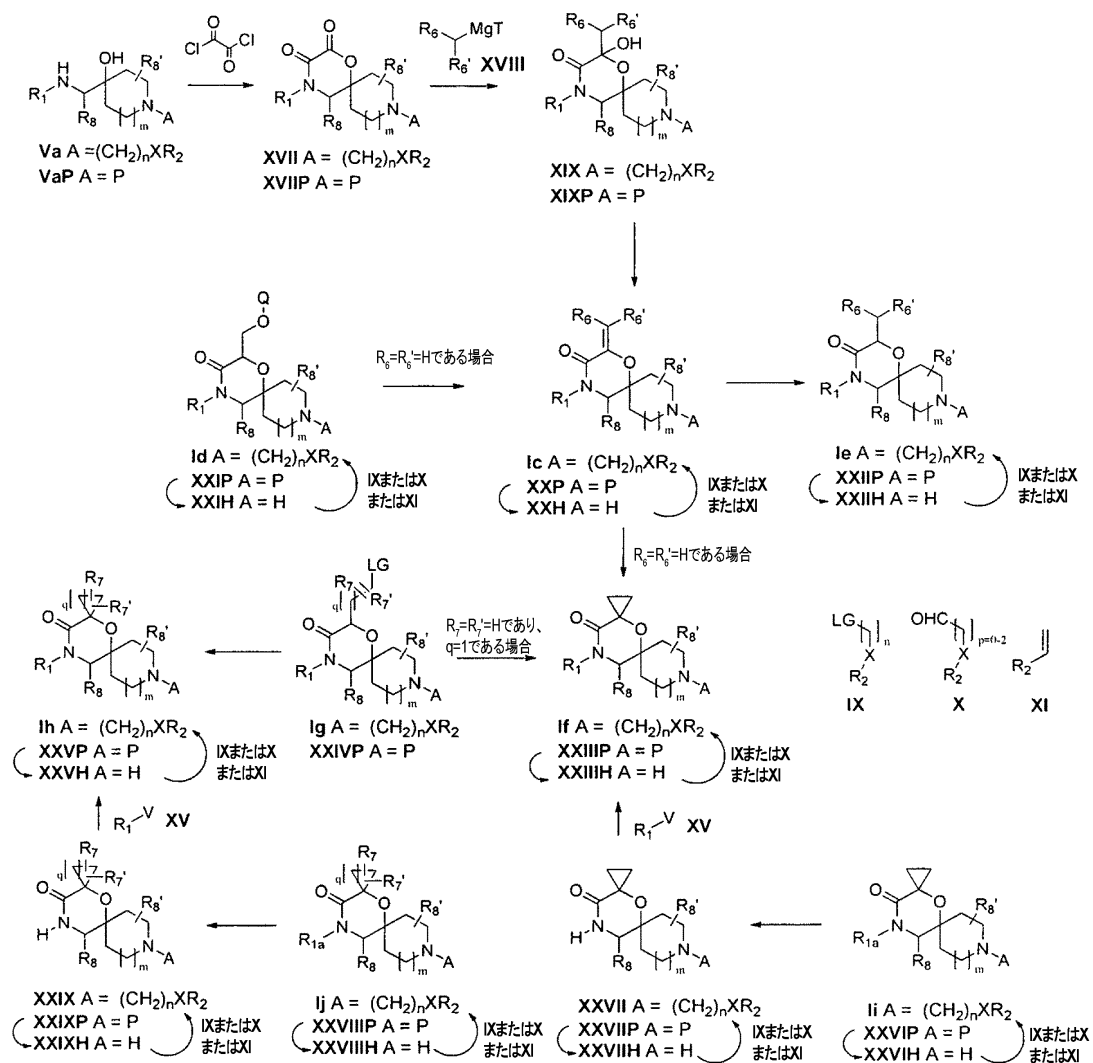
一般式(I)(式中、Yが、

【化68】



である)の化合物の調製が、以下のスキーム：

【化69】



10

20

30

スキーム2

に記載され、式中、 R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_6' 、 R_7 、 R_7' 、 R_8 、 R_8' 、 X 、 m 、 n および q が、式(I)の化合物について上に定義される意味を有し、 p が、0、1または2を表し、 LG が、ハロゲン、メシレート、トシレートまたはトリフレートなどの脱離基を表し、 V が、アルデヒドまたは別の脱離基(ハロゲン、メシレート、トシレートまたはトリフレートなど)を表し、 P が、好適な保護基(好ましくは Boc)を表し、 R_{1a} が、保護基として使用され得る R_1 基(好ましくは、4-メトキシベンジル)を表し、 T が、クロロ、ブロモまたはヨードを表し、 Q が、メチルまたはベンジルを表す。

40

【0275】

式Icの化合物は、式Vaの化合物から出発して、3工程プロセスで調製され得る：
 工程1：式XVIIの化合物は、好ましくは、0 から室温の間の好適な温度で、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中で、式Vaの化合物を、塩化オキサリルで処理することによって調製される。さらに、4-ジメチルアミノピリジンなどの活性剤が使用され得る。

【0276】

工程2：式XIXの化合物は、好適な温度、好ましくは、室温で、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒中で、式XVIIの化合物を、式XVIIのグリニャール試薬と

50

反応させることによって調製される。

【0277】

工程3：式Icの化合物は、好適な温度、好ましくは、室温で、ジクロロメタンなどの好適な溶媒中で、式XIXの化合物を、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラートなどの脱水剤と反応させることによって調製される。

【0278】

あるいは、式Ic（式中、 $R_6 = R_{6'} = H$ である）の化合物は、式Id（式中、Qが、メチルまたはベンジルを表す）の化合物から調製され得る。脱離反応は、テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中で、カリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下で行われる。

10

【0279】

式Ieの化合物は、式Icの化合物から調製され得る。還元反応は、好ましくは、水素雰囲気下での水素化および金属触媒反応によって、好ましくは、任意選択的に、酢酸または塩酸などの酸の存在下における、メタノールまたはエタノールなどの好適な溶媒中の触媒としてのパラジウム炭の使用によって行われる。

【0280】

式Ifの化合物は、式Ic（式中、 $R_6 = R_{6'} = H$ である）の化合物から調製され得る。シクロプロパン化反応は、好ましくは、室温から60 °Cの間の好適な温度で、水素化ナトリウムまたはカリウムtert-ブトキシドなどの強塩基の存在下で、ジメチルスルホキシドなどの好適な非プロトン性溶媒中で、トリメチルスルホソニウムヨードまたはトリメチルスルホニウムヨードなどの好適なメチル転移試薬を用いて行われる。あるいは、ジエチルエーテルなどの好適な非プロトン性溶媒中での、ジヨードメタン、亜鉛-銅、ヨウ化亜鉛またはジエチル亜鉛などの亜鉛源による式Icの化合物の処理を含む典型的なシモンズ・スミス反応条件が使用され得る。

20

【0281】

あるいは、式Ifの化合物は、好適な温度で、好ましくは、0 °Cで冷却しながら、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒中での、リチウムジイソプロピルアミドまたはカリウムtert-ブトキシドなどの強塩基による処理によって、式Ig（式中、 $R_7 = R_{7'} = H$ であり、 $q = 1$ である）の化合物から調製され得る。同様に、式Ihの化合物は、同じ反応条件下で式Igの化合物から調製され得る。

30

【0282】

別の代替的な手法において、 R_1 置換基は、合成中に後に組み込まれ得る。したがって、式IfおよびIhの化合物は、式Ibの化合物からの式Iaの化合物の調製についてスキーム1に記載される反応条件にしたがって、それぞれ式IiおよびIjの化合物から調製され得る。

【0283】

さらに、基 $(CH_2)_nXR_2$ は、式Iaの化合物の調製についてスキーム1に記載されるように、脱保護、続いて、式IX、XまたはXIの化合物との反応によって、好適な保護された前駆体から式Ic、Id、Ie、If、Ih、IiおよびIjの化合物を調製するために、合成の最後の工程に組み込まれ得る。

40

【0284】

一般式IdおよびIgの化合物は、好適な出発材料を用いて、スキーム1に記載される手順によって調製され得る。一般式IiおよびIjの化合物は、スキーム1および2に記載される手順にしたがって、式Vbの化合物から調製され得る。

【0285】

一般式IX、X、XI、XVおよびXVIIII（式中、 R_1 、 R_2 、 R_6 、 $R_{6'}$ 、L、G、T、V、X、nおよびpが、上に定義される意味を有する）の化合物は、市販されているか、または参考文献に記載される従来の方法によって調製され得る。

【0286】

スキーム3およびスキーム4

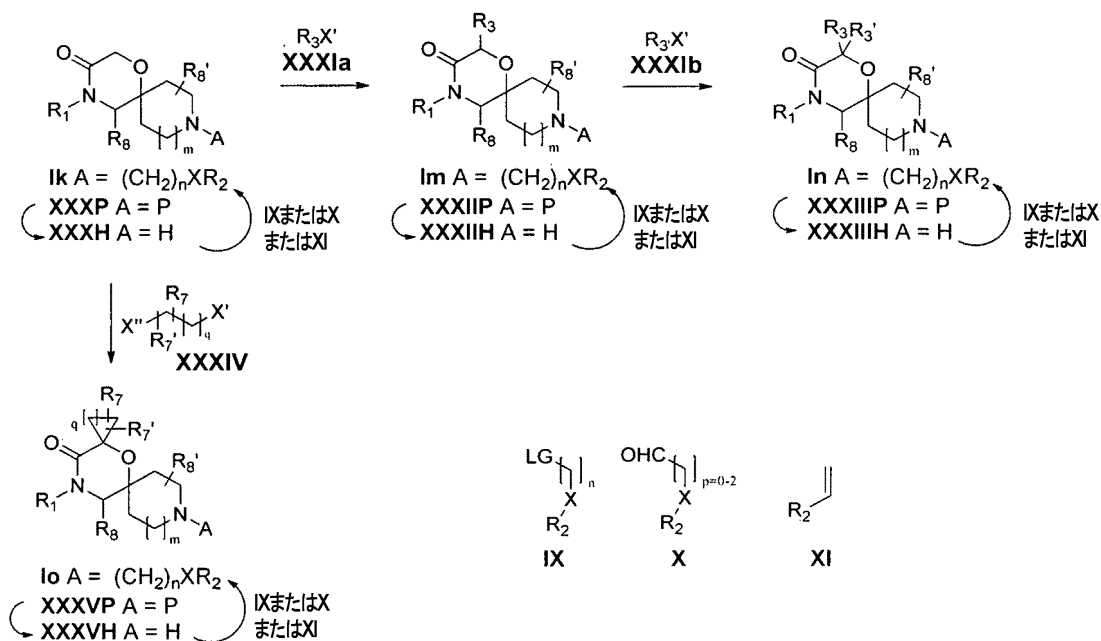
50

式 (I) の化合物はまた、以下にスキーム 3 および 4 に記載されるように、式 (I) の他の化合物から出発して調製され得る。

【 0 2 8 7 】

式 I m、I n および I o の化合物は、スキーム 3 :

【 化 7 0 】



スキーム3

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 $R_{3'}$ 、 R_7 、 $R_{7'}$ 、 R_8 、 $R_{8'}$ 、 X 、 m 、 n および q が、式 (I) の化合物について上に定義される意味を有し、 p が、0、1 または 2 を表し、 LG 、 X' および X'' が、独立して、ハロゲン、メシレート、トシレートまたはトリフレートなどの脱離基を表し、 P が、好適な保護基 (好ましくは Boc) を表す) に示されるように、式 I k の化合物から調製され得る。

【 0 2 8 8 】

式 I m の化合物は、好ましくは、 -78 から室温の間の好適な温度で、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒中で、リチウムジイソプロピルアミドまたはカリウム $tert$ -ブトキシドなどの強塩基の存在下で、式 $XXXIa$ のアルキル化剤で式 I k の化合物を処理することによって調製され得る。第 2 のアルキル化が、式 I n の化合物を調製するために同じ反応条件下で行われ得る。類似の二重 - アルキル化プロセスが、式 I k の化合物を、式 $XXXIV$ のアルキル化剤と反応させることによって、式 I o の化合物の調製に使用され得る。

【 0 2 8 9 】

さらに、基 $(CH_2)_nXR_2$ は、式 I a の化合物の調製についてスキーム 1 に記載される反応条件下での、脱保護、続いて、式 IX、X または XI の化合物との反応によって、好適な保護された前駆体から式 I m、I n および I o の化合物を調製するために、合成の最後の工程に組み込まれ得る。

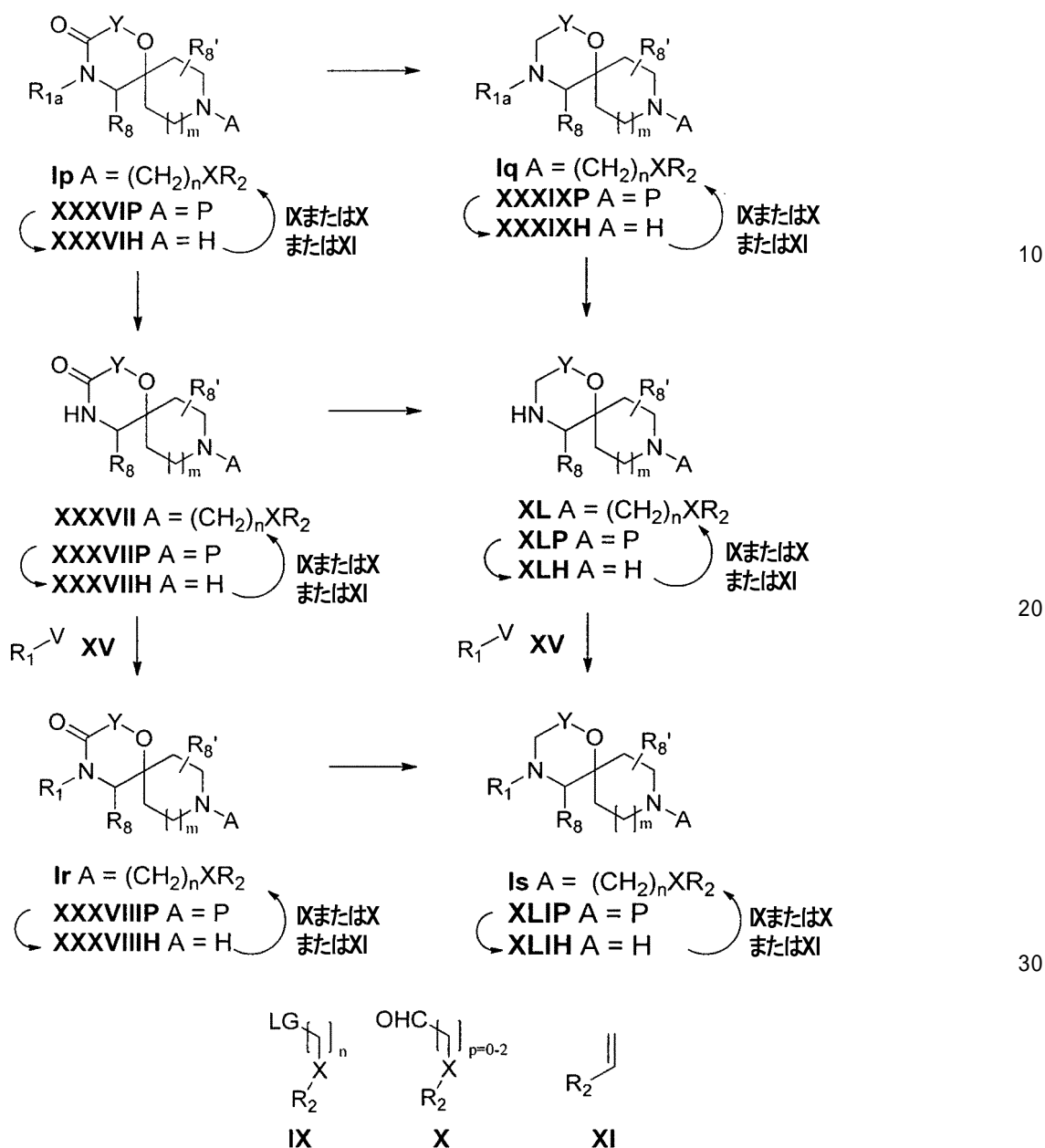
【 0 2 9 0 】

一般式 I k および I m の化合物は、好適な出発材料を用いて、スキーム 1 に記載される手順によって調製され得る。

【 0 2 9 1 】

スキーム 4 は、式 (I) :

【化 7 1】



スキーム4

(式中、ZがC(O)である)の対応する化合物からの式(I)(式中、ZがCH₂である)の化合物の調製を示し、式中、R₁、R₂、R₈、R₈'、X、Y、mおよびnが、式(I)の化合物について上に定義される意味を有し、pが、0、1または2を表し、LGが、ハロゲン、メシレート、トシレートまたはトリフレートなどの脱離基を表し、Vが、アルデヒドまたは別の脱離基(ハロゲン、メシレート、トシレートまたはトリフレートなど)を表し、Pが、好適な保護基(好ましくはBoc)を表し、R_{1a}が、保護基として使用され得るR₁基(好ましくは、4-メトキシベンジルまたはベンジル)を表す。

【0292】

式Isの化合物を生じる式Irの化合物の還元反応は、室温から還流温度の間の好適な温度で、好ましくは、加熱しながら、テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中で、水素化アルミニウムリチウム、ボラン-テトラヒドロフラン錯体またはボラン-硫化ジメチル錯

10

20

30

40

50

体などの好適な還元剤を用いて行われ得る。

【0293】

一般式 I r の化合物は、好適な出発材料を用いて、スキーム 1 およびスキーム 2 に記載される手順によって調製され得、またはそれらは、式 I p または X X X V I I の化合物から調製され得る。式 X X X V I I の化合物を生じる式 I p の化合物の脱保護および式 I r の化合物を生じる式 X V の化合物とのその後の反応は、スキーム 1 に記載される手順にしたがって行われる。

【0294】

一般式 I p および X X X V I I の化合物は、好適な出発材料を用いて、スキーム 1 に記載される手順にしたがって調製され得る。

10

【0295】

還元反応はまた、好適な前駆体（式 I p または X X X V I I の化合物）または保護された誘導體（式中、A = P である）において行われ得る。P が B o c を表す場合、ボランが好ましい還元剤である。したがって、一般式 I s の化合物は、上述されるものと類似の手順にしたがって、式 I q または X L の化合物から調製され得る。

【0296】

さらに、基 $(CH_2)_n X R_2$ は、式 I a の化合物の調製についてスキーム 1 に記載されるのと同様の反応条件にしたがって、好適な前駆体および式 I X、X および X I の化合物から式 I s の化合物を調製するために、合成の様々な段階で組み込まれ得る。

【0297】

一般式 I X、X、X I、X V、X X X I a、X X X I b および X X X I V（式中、R₁、R₂、R₃、R₃'、R₇、R₇'、L G、X、X'、X''、n、p および q が、上に定義される意味を有する）の化合物は、市販されているか、または参考文献に記載される従来の方法によって調製され得る。

20

【0298】

さらに、本発明の特定の化合物は、標準的な実験条件下で、有機化学において周知の反応を用いて、1 つまたはいくつかの工程において、官能基の適切な転化反応によって、式 (I) の他の化合物から出発して得ることもできる。例として、これらの転化のいくつかは、ヒドロキシ基を生じるメトキシ基の脱メチル化、アミノ基を生じるニトロ基の還元、アシルアミノまたはスルホニルアミノ基を生じるアミノ基のアシル化またはスルホニル化、ウレイドまたはスルファミド基へのアミノ基の転化、カルボン酸を生じるエステルの加水分解、アミドへの酸またはエステルの転化、および対応するヒドロキシル化合物を生じるケトンまたはエステルの還元を含む。

30

【0299】

さらに、キラリティーを示す式 I の化合物は、キラル分取 H P L C またはジアステロマー塩もしくは共結晶の結晶化のいずれかによって、式 I のラセミ化合物の分解によって得ることもできる。あるいは、分解工程は、任意の好適な中間体を用いて、前の段階に行われ得る。

【0300】

実施例

合成に使用される全ての溶媒は、p . a . 品質であった。

40

【0301】

以下の略語が、実施例において使用される：

A C N : アセトニトリル

A c O H : 酢酸

B o c : t e r t - ブトキシカルボニル

C A N : 硝酸アンモニウムセリウム

D C M : ジクロロメタン

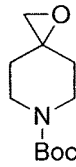
D E A : ジエチルアミン

D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン

50

DMF : ジメチルホルムアミド	
DMSO : ジメチルスルホキシド	
Eq : 当量	
EtOH : エタノール	
EX : 実施例	
h : 時間	
HPLC : 高速液体クロマトグラフィー	
IPA : イソプロパノール	
INT : 中間体	
LDA : リチウムジイソプロピルアミド	10
MeOH : メタノール	
MS : 質量分析法	
Min. : 分	
Quant : 定量的	
Ret. : 保持	
r.t. : 室温	
Sat : 飽和	
s.m. : 出発材料	
TFA : トリフルオロ酢酸	
THF : テトラヒドロフラン	20
Wt : 重量	
【0302】	
以下の方法を用いて、HPLC - MSスペクトルを決定した：	
カラム：Xbridge C ₁₈ XP 30×4.6 mm、2.5 μm	
温度：40	
流量：2.0 mL / 分	
勾配：NH ₄ HCO ₃ pH8 : ACN (95 : 5) - - - 0.5分 - - - (95 : 5)	
- - - 6.5分 - - - (0 : 100) - - - 1分 - - - (0 : 100)	
NH ₄ HCO ₃ pH8 / ACNに溶解される試料約1 mg / mL	30
【0303】	
あるいは、場合によっては、方法BまたはCを使用した：	
方法B：	
カラム：Xbridge C ₁₈ XP 30×4.6 mm、2.5 μm	
温度：25	
流量：2.0 mL / 分	
勾配：NH ₄ HCO ₃ pH8 : ACN (95 : 5) - - - 7分 - - - (0 : 100) -	
- - 3分 - - - (0 : 100)	
MeOHに溶解される試料約1 mg / mL	
【0304】	
方法C：	40
カラム：Gemini - NX 30×4.6 mm、3 μm	
温度：40	
流量：2.0 mL / 分	
勾配：NH ₄ HCO ₃ pH8 : ACN (95 : 5) - - - 0.5分 - - - (95 : 5)	
- - - 6.5分 - - - (0 : 100) - - - 1分 - - - (0 : 100)	
NH ₄ HCO ₃ pH8 / ACNに溶解される試料約1 mg / mL	
【0305】	
中間体の合成	
中間体1A : tert - ブチル1 - オキサ - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - カ	
ルボキシレート	50

【化72】



DMSO (140 mL) 中のトリメチルスルホキソニウムヨード (24.3 g、110 mmol) および NaH (4.4 g、鉍油中60重量%、110 mmol) の懸濁液に、DMSO (140 mL) 中の tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (20.0 g、100 mmol) の溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に、50 で1時間加熱した。室温に冷ました後、氷をゆっくりと加え、反応混合物を、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を組み合わせ、水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、表題化合物 (17.6 g、82%の収率) が白色の固体として得られた。HPLC 保持時間: 3.31分; MS: 158 (M+H-56)。

10

【0306】

好適な出発材料を用いた中間体 1B ~ 1D の調製にこの方法を使用した:

【0307】

20

【表30】

中間体	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
1B		6-フェネチル-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン	3.36	218
1C		6-ベンジル-1-オキサ-6-アザスピロ[2.5]オクタン	3.21 (方法B)	204
1D		5-ベンジル-1-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン	2.94	190

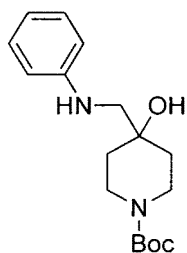
30

40

【0308】

中間体 2A: tert-ブチル 4-ヒドロキシ-4-((フェニルアミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 7 3】



エタノール - 水 9 : 1 の混合物 (1 0 3 m L) 中 の 中 間 体 1 A (5 . 0 g 、 2 3 . 4 m m o l) の 溶 液 に 、 ア ニ リ ン (2 . 1 4 m L 、 2 3 . 4 m m o l) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を 、 オ ー ト ク レ ー プ 反 応 器 中 で 一 晩 、 1 0 0 ℃ に 加 熱 し た 。 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し 、 残 渣 を 、 フ ラ ッ シ ュ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (シ リ カ ゲ ル 、 ジ ク ロ ロ メ タ ン か ら メ タ ノ ー ル : ジ ク ロ ロ メ タ ン (1 : 4) の 勾 配) に よ っ て 精 製 し た と ころ 、 表 題 化 合 物 (4 . 9 0 g 、 6 8 % の 収 率) が 油 と し て 得 ら れ た 。 H P L C 保 持 時 間 : 4 . 1 4 分 ; M S : 2 5 1 (M + H - 5 6) .

【 0 3 0 9 】

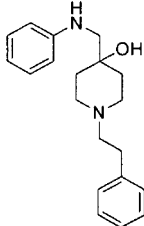
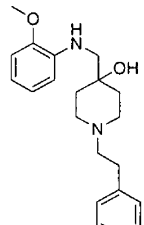
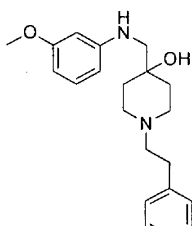
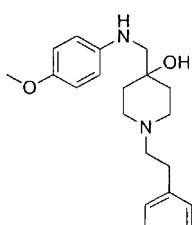
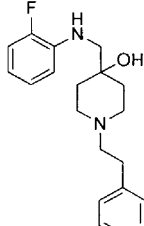
好 適 な 出 発 材 料 を 用 い た 中 間 体 2 B ~ 2 L の 調 製 に こ の 方 法 を 使 用 し た :

【 0 3 1 0 】

10

20

【表 3 1】

中間体	構造	化学名	出発材料	保持時間 (分)	MS (M+H)
2B		1-フェネチル-4- ((フェニルアミノ)メチル) ピペリジン-4-オール	1B	3.64	311
2C		4-(((2- メトキシフェニル)アミノ) メチル)-1- フェネチルピペリジン-4- オール	1B	4.00 (方法B)	341
2D		4-(((3- メトキシフェニル)アミノ) メチル)-1- フェネチルピペリジン-4- オール	1B	3.63	341
2E		4-(((4- メトキシフェニル)アミノ) メチル)-1- フェネチルピペリジン-4- オール	1B	3.49	341
2F		4-(((2- フルオロフェニル)アミノ) メチル)-1- フェネチルピペリジン-4- オール	1B	4.01	329

10

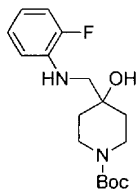
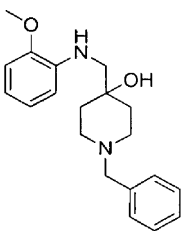
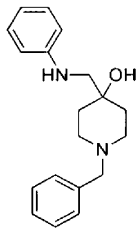
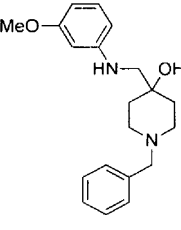
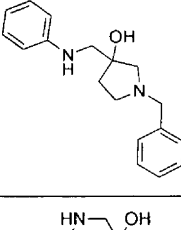
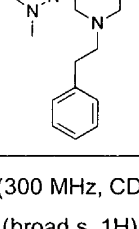
20

30

40

【 0 3 1 1 】

【表 3 2】

2G		tert-ブチル4-((2-フルオロフェニル)アミノ)メチル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート	1A	4.37	269 (M+H-56)
2H		1-ベンジル4-((2-メトキシフェニル)アミノ)メチルピペリジン-4-オール	1C	4.11 (方法B)	327
2I		1-ベンジル4-((フェニルアミノ)メチル)ピペリジン-4-オール	1C	3.85 (方法B)	297
2J		1-ベンジル4-((3-メトキシフェニル)アミノ)メチルピペリジン-4-オール	1C	3.82 (方法B)	327
2K		1-ベンジル3-((フェニルアミノ)メチル)ピロリジン-3-オール	1D	¹ H-RMN (300MHz)	(1*)
2L		4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)メチル-1-フェネチルピペリジン-4-オール	1B	2.75	315

(1*) ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (d, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.64 (m, 2H), 4.14 (broad s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 2H), 1.88-2.06 (m, 2H)

【 0 3 1 2 】

中間体 2M : tert-ブチル4-(アミノメチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

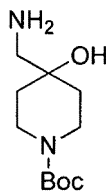
10

20

30

40

【化74】



中間体1A (10.0 g、46.9 mmol) と、アンモニア溶液 (201 mL、メタノール中7 Mの溶液、1.4 mol) との混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (7.4 g、69%の収率) が白色の固体として得られた。HPLC保持時間：2.15分；MS：131 (M+H-100)。

【0313】

好適な出発材料を用いた中間体2N~2Oの調製にこの方法を使用した：

【0314】

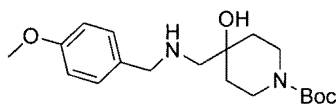
【表33】

中間体	構造	化学名	出発材料	保持時間 (分)	MS (M+H)
2N		4-(アミノメチル)-1-フェネチルピペリジン-4-オール	1B	2.19	235
2O		4-(アミノメチル)-1-ベンジルピペリジン-4-オール	1C	1.77	221

【0315】

中間体2P：tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(((4-メトキシベンジル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化75】



エタノール-水9：1の混合物 (205 mL) 中の中間体1A (9.1 g、42.5 mmol) の溶液に、4-メトキシベンジルアミン (5.8 g、42.5 mmol) を加えた。反応混合物を、密閉管中で一晩、100 で加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣

10

20

30

40

50

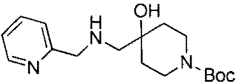
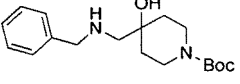
を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（9.3 g、63%の収率）が得られた。HPLC保持時間：3.80分；MS：351（M+H）。

【0316】

好適な出発材料を用いた中間体2Q～2Rの調製にこの方法を使用した：

【0317】

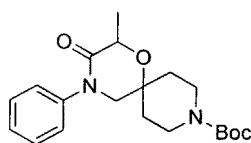
【表34】

中間体	構造	化学名	出発材料	保持時間 (分)	MS (M+H)
2Q		tert-ブチル4-ヒドロキシ-4-(((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート	1A	3.14	322
2R		tert-ブチル4-(((ベンジルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート	1A	3.90	321

【0318】

中間体3A：tert-ブチル2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート

【化76】



工程1．tert-ブチル4-((2-クロロ-N-フェニルプロパンアミド)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート：ジクロロメタン（180 mL）中の中間体2A（4.90 g、16.0 mmol）およびトリエチルアミン（5.3 mL、38.4 mmol）の溶液に、2-クロロプロピオニルクロリド（2.3 mL、24.0 mmol）を0 で滴下して加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、ジクロロメタンを加え、有機相を、NaHCO₃飽和溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させたところ、表題化合物（6.6 g）が得られた。HPLC保持時間：4.37分；MS：297（M+H-100）。

【0319】

工程2．表題化合物：THF（280 mL）中の工程1で得られた粗生成物の溶液を、ドライアイス/アセトン浴を用いて-78 に冷却した。カリウムtert-ブトキシド溶液（25 mL、THF中1 M、25 mmol）の添加の後、反応混合物を、-78 で30分間、次に-30 で4時間攪拌した。次に、NaHCO₃飽和溶液を加え、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせて、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン

10

20

30

40

50

からメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（4.56 g、2工程で79%の収率）が得られた。HPLC保持時間：4.23分；MS：361（M+H）。

【0320】

好適な出発材料を用いた中間体3B～3Fの調製にこの方法を使用した：

【0321】

【表35】

中間体	構造	化学名	出発材料	保持時間 (分)	MS (M+H)
3B		tert-ブチル3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート	2A	3.85	347
3C		tert-ブチル2-((ベンジルオキシ)メチル)-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート	2A	4.96	467
3D		tert-ブチル4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート	2G	4.14	409
3E		tert-ブチル4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート	2G	5.13	407
3F		tert-ブチル4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート	2G	4.39	379.1

【0322】

中間体3G：tert-ブチル3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート

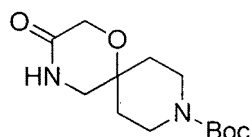
10

20

30

40

【化 77】



工程 1 . tert - ブチル 4 - ((2 - クロロアセトアミド) メチル) - 4 - ヒドロキシ
 ピペリジン - 1 - カルボキシレート : 酢酸エチル (9 mL) 中の中間体 2 M (1 . 0 g 、
 4 . 3 4 mmol) の溶液に、水 (7 mL) 中の K_2CO_3 (1 . 6 7 g 、 1 2 . 1 1 m 10
 mol) の溶液を加えた。0 に冷却した後、クロロアセチルクロリド (0 . 4 7 mL 、
 5 . 9 1 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、層を分離し、
 水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過
 し、濃縮乾固させたところ、表題化合物 (1 . 1 g) が得られた。HPLC 保持時間 : 2
 . 9 0 分 ; MS : 2 0 7 (M + H - 1 0 0) .

【 0 3 2 3 】

工程 2 . 表題化合物 : 還流状態で加熱された THF : tert - ブタノール 2 . 3 : 1 の
 混合物 (2 5 mL) 中のカリウム tert - ブトキシド (7 . 1 6 mL 、 THF 中 1 M 、
 7 . 1 6 mmol) の溶液に、THF (2 0 mL) 中の工程 1 で得られた粗生成物の溶液
 を 1 時間にわたって滴下して加えた。反応混合物を室温に冷まし、一晩攪拌した。溶媒を 20
 減圧下で除去し、水を残渣に加え、このように得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。
 有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、表題化合物 (0 .
 8 7 g 、 2 工程で 7 4 % の収率) が得られた。HPLC 保持時間 : 2 . 8 8 分 ; MS : 2
 1 5 (M + H - 5 6) .

【 0 3 2 4 】

好適な出発材料を用いた中間体 3 H ~ 3 K の調製にこの方法を使用した :

【 0 3 2 5 】

【表 3 6】

中間体	構造	化学名	出発材料	保持時間 (分)	MS (M+H)
3H		tert-ブチル2-メチル-3- オキソ-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 9-カルボキシレート	2M	3.16	229
3I		9-フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	2N	2.80	275
3J		2-メチル-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	2N	3.13	289
3K		9-ベンジル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	2O	2.58	261

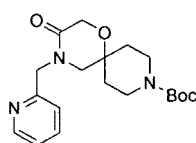
10

20

【 0 3 2 6 】

中間体 3 L : tert - ブチル 3 - オキソ - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - カルボキシレート

【 化 7 8 】



30

ジクロロメタン (4 4 m L) 中の中間体 2 Q (0 . 5 g , 1 . 5 6 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 6 5 m L , 4 . 6 7 m m o l) の溶液に、ジクロロメタン (9 m L) 中のクロロアセチルクロリド (0 . 1 9 g , 1 . 7 1 m m o l) の溶液を 0 で滴下して加え、反応混合物をその温度で 2 時間攪拌した。NaHCO₃ 飽和溶液を加え、水相をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機相を組み合わせて、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を tert - ブタノール (2 4 m L) に溶解させ、50 に加熱した。粉末 KOH (3 . 0 2 g , 3 4 . 7 m m o l) を加え、混合物を 50 で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水および酢酸エチルに取り込んだ。水相を酢酸エチルで逆抽出した。有機相を組み合わせて、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (3 0 6 m g , 5 2 % の収率) が得られた。HPLC 保持時間 : 3 . 4 3 分 ; MS : 3 6 2 (M + H) .

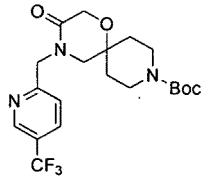
40

【 0 3 2 7 】

中間体 3 M : tert - ブチル 3 - オキソ - 4 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 9

50

- カルボキシレート
【化 7 9】



乾燥 DMF (5 mL) 中の中間体 3 G (0 . 9 7 g 、 3 . 5 9 mmol) の溶液に、NaH (3 6 2 mg 、 鉱油中の 6 0 重量%、 8 . 9 8 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、次に、DMF (5 mL) 中の 2 - (クロロメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン塩酸塩 (0 . 9 2 g 、 3 . 9 5 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に、水を反応混合物に加え、それを酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (5 6 1 mg 、 3 6 % の収率) が得られた。HPLC 保持時間 : 4 . 2 2 分 ; MS : 3 7 4 (M + H - 5 6) .

10

【 0 3 2 8 】

20

好適な出発材料を用いた中間体 3 N ~ 3 Q の調製にこの方法を使用した :

【 0 3 2 9 】

【表 37】

中間体	構造	化学名	出発材料	保持時間 (分)	MS (M+H)
3N		tert-ブチル4-((5-クロロピリジン-2-イル)メチル)-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート	3G	3.91	396
3O		tert-ブチル4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート	3H	3.98	394
3P		tert-ブチル2-メチル-3-オキソ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート	3H	4.41	388 (M+H-56)
3Q		tert-ブチル4-((6-(ジ(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピリジン-2-イル)メチル)-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート	3G	4.90	477 (M+H-100)

10

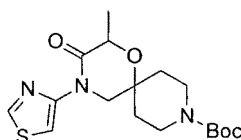
20

30

【0330】

中間体 3R : tert-ブチル 2-メチル-3-オキソ-4-(チアゾール-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート

【化80】



40

乾燥 1,4-ジオキサン (5 mL) 中の、中間体 3H (500 mg、1.76 mmol) と、 K_3PO_4 (747 mg、3.52 mmol) と、CuI (33 mg、0.176 mmol) と、トランス-1,2-シクロヘキサジアミン (0.042 mL、0.352 mmol) と、4-プロモチアゾール (0.19 mL、2.11 mmol) との混合物を、110 で一晩、アルゴン雰囲気下で加熱した。反応の粗生成物を冷却し、酢酸エチルおよび水を加えた。相を分離し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。組み合わせられた有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン (1:4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (270 mg、41% の収率) が得られた。HPLC

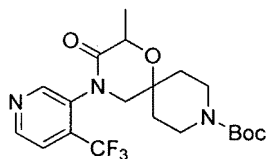
50

保持時間：4.16分；MS：312(M+H-56)。

【0331】

中間体3S：tert-ブチル2-メチル-3-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート

【化81】



10

乾燥1,4-ジオキサン(28mL)中の、中間体3H(1.00g、3.52mmol)と、Cs₂CO₃(1.49g、7.74mmol)と、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(161mg、0.176mmol)と、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(173mg、0.299mmol)と、3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.954g、4.22mmol)との混合物を、110℃で一晩、アルゴン雰囲気下で加熱した。冷却した後、固体をろ去し、反応混合物を濃縮乾固させた。さらなるCs₂CO₃(1.49g、7.74mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(161mg、0.176mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(173mg、0.299mmol)、3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.397g、1.76mmol)および乾燥1,4-ジオキサン(28mL)を加えた。アルゴン雰囲気下で、110℃でさらに1日撹拌した後、固体をろ去し、溶媒を蒸発乾固させた。また、さらなるCs₂CO₃(1.49g、7.74mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(161mg、0.176mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(173mg、0.299mmol)、3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.410g、1.81mmol)および乾燥1,4-ジオキサン(28mL)を加えた。混合物を110℃で一晩撹拌した。固体をろ去し、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン(1:4)の勾配)によって精製したところ、表題化合物(627mg、41%の収率)が得られた。HPLC保持時間：4.25分；MS：374(M+H-56)。

20

30

【0332】

好適な出発材料を用いた中間体3Tの調製にこの方法を使用した：

【0333】

【表38】

中間体	構造	化学名	出発材料	保持時間 (分)	MS (M+H)
3T		tert-ブチル2-メチル-3-オキソ-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート	3H	4.3	374 (M+H-56)

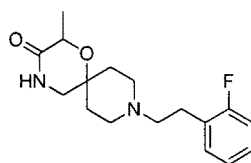
40

50

【0334】

中間体3U：9-(2-フルオロフェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン

【化82】



10

工程1：2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オントリフルオロアセテート。ジクロロメタン(8 mL)中の中間体3H(0.80 g、2.8 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(2.2 mL、28.0 mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間撹拌した。溶媒を蒸発乾固させたところ、表題化合物が粗生成物(1.54 g、54重量%、定量的収率)として得られ、それをさらに精製せずに以下の工程に使用した。HPLC保持時間：0.30分；MS：185(M+H)。

【0335】

工程2：アセトニトリル(23 mL)中の、工程1で得られた粗生成物(1.54 g、54重量%、2.78 mmol)と、2-フルオロフェネチルメタンスルホネート(国際公開第2008105497号パンフレットの実施例88-工程1に記載されるように調製された)(1.03 g、4.74 mmol)と、 K_2CO_3 (1.93 g、13.9 mmol)との混合物を、密閉管中で一晚、80 で加熱した。水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン(1：4)の勾配)によって精製したところ、表題化合物(513 mg、60%の収率)が得られた。HPLC保持時間：3.22分；MS：307(M+H)。

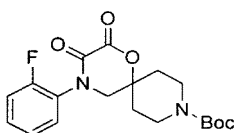
20

【0336】

中間体4：tert-ブチル4-(2-フルオロフェニル)-2,3-ジオキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート

30

【化83】



0 でジクロロメタン(200 mL)中の中間体2G(2.0 g、6.16 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(0.038 g、0.308 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(3.18 mL、22.8 mmol)を加えた。0 で10分間撹拌した後、ジクロロメタン(100 mL)中の塩化オキサリル(0.783 mL、9.25 mmol)の溶液を3時間にわたって滴下して加えた。反応混合物を0 で2時間撹拌し、次に、氷を加えた。有機層を分離し、水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させたところ、表題化合物が粗生成物(2.5 g、定量的収率)として得られ、それをさらに精製せずに以下の工程に使用した。HPLC保持時間：3.94分；MS：323(M+H-56)。

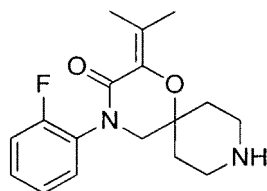
40

【0337】

中間体5A：4-(2-フルオロフェニル)-2-(プロパン-2-イリデン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン

50

【化84】



工程1．4-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン：乾燥テトラヒドロフラン(10 mL)中の中間体4(1.0 g、2.64 mmol)の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド溶液(2.1 mL、THF中2 M、4.2 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を室温で40分間攪拌し、次に、NH₄Cl飽和溶液を加え、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させたところ、表題化合物(0.918 g、82%の収率)が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。HPLC保持時間：4.62分；MS：405(M+H-OH)。

10

【0338】

工程2．表題化合物：DCM(18 mL)中の工程1で得られた粗生成物の溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(2.40 mL、22.7 mmol)を0で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。氷を加え、得られた混合物を、1 MのNaOH水溶液を用いてpH9になるまで塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。組み合わされた有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させたところ、表題化合物が粗生成物(0.666 g、定量的収率)として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。HPLC保持時間：2.69分；MS：305(M+H)。

20

【0339】

好適な出発材料を用いた中間体5B～5Cの調製にこの方法を使用した：

【0340】

【表39】

中間体	構造	化学名	出発材料	保持時間 (分)	MS (M+H)
5B		4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシプロピリデン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	4	2.48	335
5C		4-(2-フルオロフェニル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチレン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	4	2.61	361

30

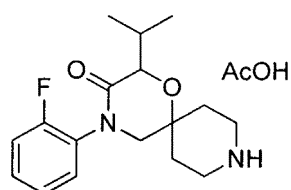
40

【0341】

中間体6：4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジ

50

アザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オンアセテート
【化85】



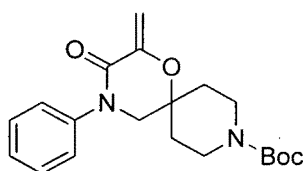
メタノール(11.5 mL)中の、中間体5A(0.350 g、1.15 mmol)と、AcOH(0.13 mL、2.30 mmol)と、パラジウム(55 mg、炭に担持されて10重量%)との混合物を、3日間にわたって4バールのH₂下で、50 で加熱した。次に、さらなるパラジウム(100 mg、炭に担持されて10重量%)を加え、反応混合物を、4.5バールのH₂下で、60 で加熱した。2日後、固体をろ去し、溶媒を減圧下で除去したところ、表題化合物が粗生成物(0.438 g、定量的収率)として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。HPLC保持時間: 2.79分; MS: 307 (M+H)。

10

【0342】

中間体7: tert-ブチル2-メチレン-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート
【化86】

20



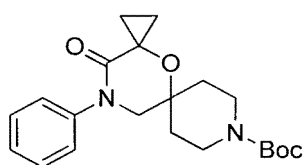
THF(46 mL)中の中間体3C(1.278 g、2.74 mmol)の溶液を、ドライアイス/アセトン浴を用いて-78 に冷却した。カリウムtert-ブトキシド溶液(3.0 mL、THF中1M、3.0 mmol)の添加の後、反応混合物を-30 で30分間攪拌した。NH₄Cl飽和溶液を加え、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール:ジクロロメタン(1:4)の勾配)によって精製したところ、表題化合物(0.577 g、59%の収率)が得られた。HPLC保持時間: 4.41分; MS: 359 (M+H)。

30

【0343】

中間体8A: tert-ブチル13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-カルボキシレート
【化87】

40



DMSO(3 mL)中のトリメチルスルホキソニウムヨージド(0.645 g、2.93 mmol)およびNaH(0.117 g、鉱油中60重量%、2.93 mmol)の懸濁液に、DMSO(3 mL)中の中間体7(0.700 g、1.95 mmol)の溶液を

50

滴下して加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に、50 で2時間加熱した。室温に冷ました後、氷をゆっくりと加え、反応混合物を、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を組み合わせて、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（0.191g、26%の収率）が得られた。HPLC保持時間：4.39分；MS：373（M+H）。

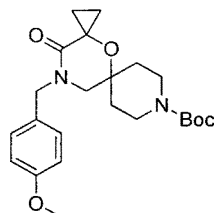
【0344】

中間体8Aの調製のための代替的な方法：

乾燥1,4-ジオキサン（4mL）中の、中間体8E（200mg、0.67mmol）と、K₃PO₄（286mg、1.35mmol）と、CuI（33mg、0.67mmol）と、トランス-1,2-シクロヘキサジアミン（0.081mL、0.67mmol）と、ヨードベンゼン（0.09mL、0.81mmol）との混合物を、110で一晩、アルゴン雰囲気下で加熱した。反応の粗生成物を冷却し、酢酸エチルおよび水を加えた。相を分離し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。組み合わせられた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（185mg、73%の収率）が得られた。HPLC保持時間：4.42分；MS：373（M+H）。

【0345】

中間体8B：tert-ブチル12-(4-メトキシベンジル)-13-オキソ-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-カルボキシレート
【化88】



工程1. tert-ブチル4-((2-ブロモ-4-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ブタンアミド)メチル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート：ジクロロメタン（500mL）中の中間体2P（9.94g、28.4mmol）およびトリエチルアミン（9.5mL、68.1mmol）の溶液に、ジクロロメタン（200mL）中の2-ブロモ-4-クロロブタンイルクロリド（米国特許第6114541A1号明細書（2000）実施例1に記載されるように調製された）（9.35g、20.2mmol）の溶液を0 で滴下して加えた。反応混合物を0 で3時間攪拌した。ジクロロメタンおよびNaHCO₃飽和水溶液を加え、相を分離した。水相をジクロロメタンで逆抽出した。有機相を組み合わせて、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させたところ、表題化合物（17.6g、粗生成物）が得られた。HPLC保持時間：4.82分；MS：435（M+H-100）。

【0346】

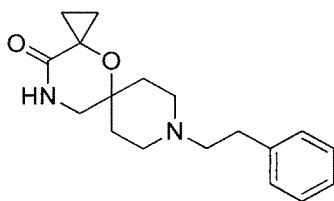
工程2. 表題化合物：THF（185mL）中の工程1で得られた粗生成物（14.8g、27.7mmol）の溶液を窒素下で0 に冷却した。カリウムtert-ブトキシド溶液（111mL、THF中1M、111mmol）の添加の後、反応混合物を0 で2時間攪拌した。次に、NH₄Cl飽和溶液を加え、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（5.51g、2工程で48%

の収率)が得られた。HPLC保持時間：4.46分；MS：417(M+H)。

【0347】

中間体8C：8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン

【化89】



10

アセトニトリル-水1:1の混合物(5mL)中の実施例109(遊離塩基)(0.170g、0.404mmol)と、CAN(0.568g、1.21mmol)との混合物を室温で7時間攪拌した。Na₂CO₃飽和溶液を反応混合物に加え、それを酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、酸性イオン交換樹脂カートリッジ(SCX)を通した溶離によって精製したところ、表題化合物(106mg、88%の収率)が得られた。HPLC保持時間：3.31分；MS：301(M+H)。

20

【0348】

好適な出発材料を用いた中間体8Dの調製にこの方法を使用した：

【0349】

【表40】

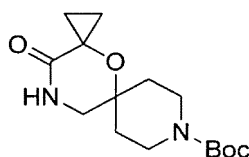
中間体	構造	化学名	出発材料	保持時間 (分)	MS (M+H)
8D		8-(2-フルオロフェネチル)- 4-オキサ-8,12- ジアザジスピロ[2.1.5.3] トリデカン-13-オン	実施例 149	3.41	319

30

【0350】

中間体8E：tert-ブチル13-オキサ-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-カルボキシレート

【化90】



40

工程1.4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オントリフルオロアセテート：TFA(20mL)中の中間体8B(1.78g、4.26mmol)の溶液を、4日間にわたって80℃で、密閉管中で攪拌した。反応混合物を

50

濃縮乾固させ、水を残渣に加えた。酸性水相をエチルエーテルで洗浄し、エチルエーテルを廃棄した。水層を蒸発乾固させたところ、表題化合物（1.17 g、88%の収率）が得られた。HPLC保持時間：0.33分；MS：197（M+H）。

【0351】

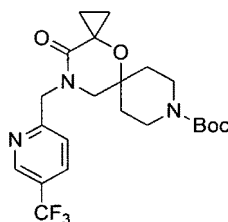
工程2．表題化合物：1,4-ジオキサン（40 mL）と、1 MのNaOH水溶液（10 mL）との混合物中の工程1で得られた粗生成物および二炭酸ジ-tert-ブチル（1.40 g、6.40 mmol）の溶液を室温で一晩撹拌した。水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（0.872 g、78%の収率）が得られた。HPLC保持時間：3.29分；MS：297（M+H）。

10

【0352】

中間体8F：tert-ブチル13-オキソ-12-（（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）メチル）-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-カルボキシレート

【化91】



20

乾燥DMF（3 mL）中の中間体8E（0.400 g、1.35 mmol）の溶液に、NaH（135 mg、鉍油中60重量%、3.37 mmol）を室温に加えた。反応混合物を室温で30分間撹拌し、次に、DMF（3 mL）中の2-（クロロメチル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン塩酸塩（0.344 g、1.485 mmol）の溶液を滴下して加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。さらなるNaHおよびアルキル化剤を加え、反応物を室温で一晩撹拌して、反応を完了させた。水を反応混合物に加え、それを酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせ、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、シクロヘキサンから酢酸エチル：シクロヘキサン（1：1）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（290 mg、47%の収率）が得られた。HPLC保持時間：4.66分；MS：456（M+H）。

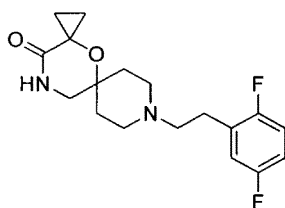
30

【0353】

中間体8G：8-（2,5-ジフルオロフェネチル）-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン

40

【化92】



出発材料として中間体8Eを用いて、中間体3Uについて記載される手順にしたがって

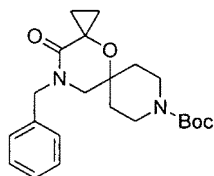
50

中間体 8 G を調製した。HPLC 保持時間：4.51 分；MS：337 (M+H)。

【0354】

中間体 8 H：tert-ブチル 12-(ベンジル)-13-オキソ-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-カルボキシレート

【化93】



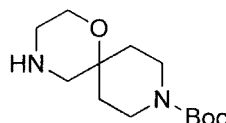
10

出発材料として中間体 2 R を用いて、中間体 8 B について記載される手順にしたがって中間体 8 H を調製した。HPLC 保持時間：4.69 分；MS：387 (M+H)。

【0355】

中間体 9 A：tert-ブチル 1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-カルボキシレート

【化94】



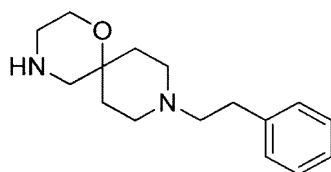
20

THF (19 mL) 中の中間体 3 G (1.50 g、5.55 mmol) の溶液に、ボラン-硫化ジメチル錯体 (1.67 mL、16.6 mmol) を室温で滴下して加えた。反応混合物を 55 で 2 時間攪拌し、次に、それを室温に冷ました。MeOH を滴下して加え、溶媒を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール (20 mL) に溶解させ、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (3.0 mL、28.3 mmol) を加え、混合物を還流状態で一晩攪拌した。室温に冷ました後、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン (1:4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (0.928 g、65% の収率) が得られた。HPLC 保持時間：2.91 分；MS：257 (M+H)。

【0356】

中間体 9 B：9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン

【化95】



40

THF (25 mL) 中の中間体 3 I (1.25 g、4.56 mmol) の溶液に、水素化アルミニウムリチウム溶液 (18.2 mL、THF 中 1 M、18.2 mmol) を滴下して加え、反応混合物を 50 で一晩攪拌した。次に、1 M の NaOH 水溶液を加え、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせて、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、表題化合物 (1.10 g、84% の収率) が得られた。HPLC 保持時間：2.67 分；MS：261 (M+H)。

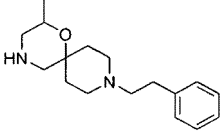
【0357】

50

好適な出発材料を用いた中間体 9 C の調製にこの方法を使用した：

【 0 3 5 8 】

【 表 4 1 】

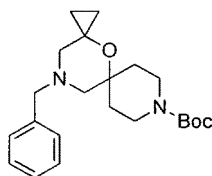
中間体	構造	化学名	出発材料	保持時間 (分)	MS (M+H)
9C		2-メチル-9-フェネチル- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	3J	3.00	275

10

【 0 3 5 9 】

中間体 9 D : tert - ブチル 12 - ベンジル - 4 - オキサ - 8 , 12 - ジアザスピロ
[2 . 1 . 5 . 3] トリデカン - 8 - カルボキシレート

【 化 9 6 】



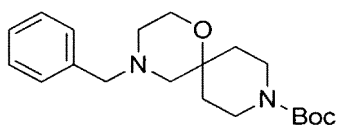
20

出発材料として中間体 8 H を用いて、中間体 9 A について記載される手順にしたがって
中間体 9 D を調製した。H P L C 保持時間：5 . 8 0 分；M S：3 7 3 (M + H) .

【 0 3 6 0 】

中間体 1 0 : tert - ブチル 4 - ベンジル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 .
5] ウンデカン - 9 - カルボキシレート

【 化 9 7 】



30

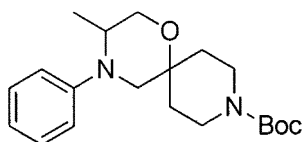
T H F (8 m L) 中の中間体 9 A (0 . 3 1 1 g 、 1 . 2 1 m m o l) およびベンズアル
デヒド (0 . 1 5 m L 、 1 . 4 5 m m o l) の溶液に、酢酸 (0 . 1 5 m L 、 2 . 6 7
m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボ
ロヒドリド (0 . 7 7 g 、 3 . 6 3 m m o l) を、3 0 分間で 3 回に分けて加えた。得ら
れた混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、濃 N H ₃ の添加によって混合物の p H を 9
に調整し、それを酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、M g S O ₄ 上で乾燥さ
せ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジ
クロロメタンからメタノール / ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したとこ
ろ、表題化合物 (3 5 0 m g 、 8 3 % の収率) が得られた。H P L C 保持時間：5 . 3 6
分；M S：3 4 7 (M + H) .

40

【 0 3 6 1 】

中間体 1 1 : tert - ブチル 3 - メチル - 4 - フェニル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザ
スピロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - カルボキシレート

【化98】



工程1. tert-ブチル3-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカ-2-エン-9-カルボキシレート: -10 で冷却された乾燥テトラヒドロフラン(2.5 mL)中の中間体3B(0.150 g、0.43 mmol)の溶液に、四塩化ジルコニウム(0.100 g、0.43 mmol)を加えた。混合物を、N₂雰囲気下で、-10 で30分間攪拌した。次に、メチルマグネシウムブロミド溶液(0.72 mL、ジエチルエーテル中3 M、2.16 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次に、2 MのNaOH水溶液を加え、混合物を、セライトのパッドに通してろ過した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させたところ、表題化合物(0.107 g、72%の収率)が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。HPLC保持時間: 5.58分; MS: 345 (M+H)。

10

【0362】

工程2. 表題化合物: エタノール(2 mL)中の、工程1で得られた粗生成物(0.107 g、0.31 mmol)と、パラジウム(11 mg、炭に担持されて10重量%)との混合物を、3パールのH₂下で一晩、室温で攪拌した。さらなるパラジウム(11 mg、炭に担持されて10重量%)を加え、反応混合物を、3パールのH₂下で一晩、室温で再度攪拌した。固体をろ去し、溶媒を減圧下で除去したところ、表題化合物が粗生成物(78 mg、72%の収率)として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。HPLC保持時間: 5.30分; MS: 347 (M+H)。

20

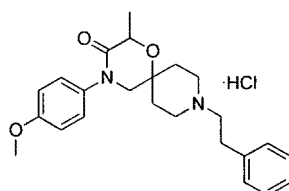
【0363】

実施例の合成

実施例1: 4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩

30

【化99】



工程1. 2-クロロ-N-((4-ヒドロキシ-1-フェネチルピペリジン-4-イル)メチル)-N-(4-メトキシフェニル)プロパンアミド: ジクロロメタン(10 mL)中の中間体2E(0.266 g、0.78 mmol)およびトリエチルアミン(0.26 mL、1.88 mmol)の溶液に、2-クロロプロピオニルクロリド(0.11 mL、1.17 mmol)を0 で滴下して加えた。次に、反応混合物を0 で2時間攪拌した。次に、NaHCO₃飽和溶液を加え、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせて、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させたところ、表題化合物(0.296 g、88%の収率)が得られた。HPLC保持時間: 4.05分; MS: 431.1 (M+H)。

40

【0364】

工程2. 表題化合物: THF(12 mL)中の工程1で得られた粗生成物(296 mg、0.69 mmol)の溶液を、ドライアイス/アセトン浴を用いて-78 に冷却した。

50

カリウム *tert*-ブトキシド溶液 (1.03 mL、THF 中 1 M、1.03 mmol) の添加の後、反応混合物を -30 で 2 時間攪拌した。次に、水を加え、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、表題化合物 (251 mg、93% の収率) が得られた。HPLC 保持時間: 4.10 分; MS: 395.2 (M+H)。

【0365】

工程 3 . 塩酸塩の調製: 無水ジエチルエーテル (1 mL) 中の遊離塩基 (50 mg、0.13 mmol) の溶液に、HCl (ジエチルエーテル中 2 M の溶液、0.063 mL、0.13 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。固体をろ過し、減圧下で乾燥させたところ、対応する HCl 塩 (37 mg、68% の収率) が得られた。HPLC 保持時間: 4.08 分; MS: 395.2 (M+H)。

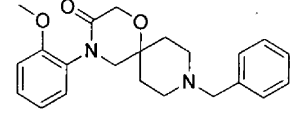
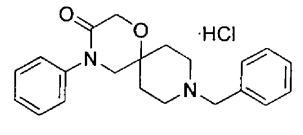
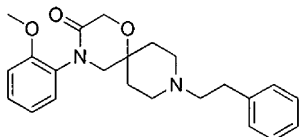
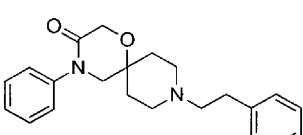
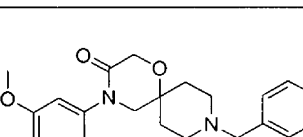
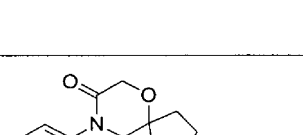
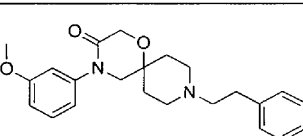
10

【0366】

好適な出発材料を用いた実施例 2 ~ 22 の調製にこの方法を使用した:

【0367】

【表 4 2】

中間体	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
2		9-ベンジル-4-(2- メトキシフェニル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5] ウンデカン-3-オン	3.90 (方法B)	367.1
3		9-ベンジル-4-フェニル-1-オキサ- 4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	3.86 (方法B)	337.1
4		4-(2-メトキシフェニル)-9- フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.91 (方法B)	381.2
5		9-フェネチル-4-フェニル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.88 (方法B)	351.2
6		9-ベンジル-4-(3- メトキシフェニル)-1-オキサ- 4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	4.01 (方法B)	367.2
7		2-ベンジル-9-フェニル-6-オキサ- 2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン- 8-オン	3.77	323.1
8		4-(3-メトキシフェニル)-9- フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.86	381.2

10

20

30

40

【 0 3 6 8 】

【表 4 3】

9		2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	4.10	365.2
10a		(R)-2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (1 [*])	4.10	365.2
10b		(S)-2-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (1 [*])	4.10	365.2
11		2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.85	395.2
12a		(S)-2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (2 [*])	3.85	395.2
12b		(R)-2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (2 [*])	3.85	395.2

10

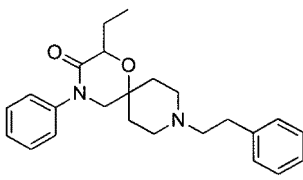
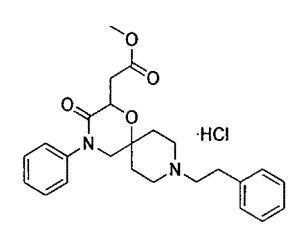
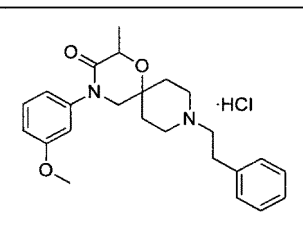
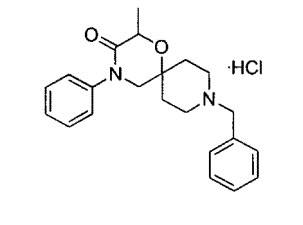
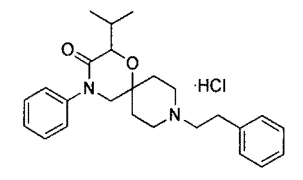
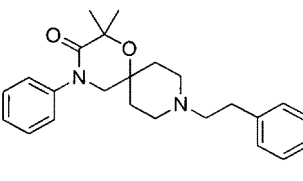
20

30

40

【 0 3 6 9 】

【表 4 4】

13		2-エチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	4.45	379.2
14		メチル2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)アセテート塩酸塩	4.08	423.2
15		4-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.16	395.2
16		9-ベンジル-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.09	351.2
17		2-イソプロピル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.96	393.2
18		2,2-ジメチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	5.03	379.2

10

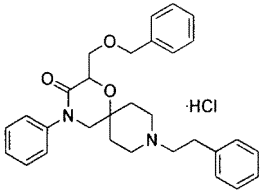
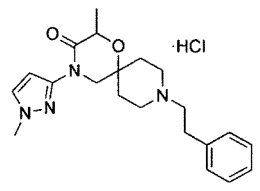
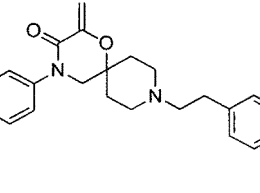
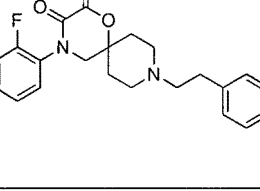
20

30

40

【 0 3 7 0 】

【表 4 5】

19		2-((ベンジルオキシ)メチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.95	471.2
20		2-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.74	369.2
21		2-メチレン-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (3*)	4.46	363.1
22		4-(2-フルオロフェニル)-2-メチレン-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (3*)	4.53	381.1

示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

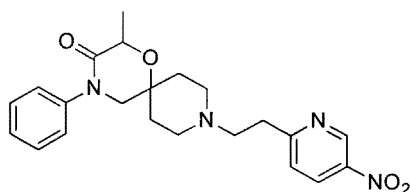
1*. 前の実施例からのキラル分取HPLCによって得られた: カラム: Chiralpak IA; 温度: 周囲温度; 流量: 0.9 mL/分; 移動相: n-ヘプタン/(IPA+ 2% DEA) 95/5 v/v

2*. 前の実施例からのキラル分取HPLCによって得られた: カラム: Chiralpak ASH; 温度: 周囲温度; 流量: 0.8 mL/分; 移動相: n-ヘプタン/EtOH 90/10 v/v

3*. 対応する2-メトキシメチル誘導体を調製するときの反応条件下で副生成物として得られた

【 0 3 7 1 】

実施例 23 : 2 - メチル - 9 - (2 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) エチル) - 4 - フェニル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - オン
【 化 1 0 0 】



工程 1 : 2 - メチル - 4 - フェニル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウン

10

20

30

40

50

デカン - 3 - オントリフルオロアセテート。ジクロロメタン (3 5 m L) 中の中間体 3 A (3 . 5 7 g 、 9 . 9 0 m m o l) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (7 . 8 m L 、 9 9 . 0 m m o l) を加え、反応混合物を 5 時間にわたって還流させた。溶媒を蒸発乾固させたところ、表題化合物が粗生成物 (7 . 1 g 、 5 3 重量 % 、 定量的収率) として得られ、それをさらに精製せずに以下の工程に使用した。H P L C 保持時間 : 1 . 9 4 分 ; M S : 2 6 1 (M + H) .

【 0 3 7 2 】

工程 2 : 2 - メチル - 4 - フェニル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - オン。工程 1 で得られた粗生成物 (0 . 5 1 9 g 、 5 3 重量 % 、 0 . 7 2 m m o l) をジクロロメタンに溶解させ、それを 1 M の N a O H 水溶液で 3 回洗浄した。組み合わされた水相をジクロロメタンで逆抽出した。有機相を組み合わせ、水で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、表題化合物が粗生成物 (0 . 2 0 7 g 、 定量的収率) として得られた。H P L C 保持時間 : 1 . 9 1 分 ; M S : 2 6 1 (M + H) .

10

【 0 3 7 3 】

工程 3 : 表題化合物 : イソプロパノール (1 m L) 中の工程 2 で得られた化合物 (0 . 0 9 5 g 、 0 . 3 6 5 m m o l) および 3 - ニトロ - 6 - ビニルピリジン (国際公開第 2 0 0 9 / 3 2 6 6 7 号パンフレットの実施例 4 0 . C に記載されるのと同様に調製された) (0 . 0 7 1 g 、 0 . 4 7 4 m m o l) の溶液を、1 5 分間にわたってマイクロ波照射下で、1 4 0 ° で加熱した。反応混合物を室温に冷まし、溶媒を蒸発乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (9 0 m g 、 6 0 % の収率) が得られた。H P L C 保持時間 : 3 . 5 1 分 ; M S : 4 1 1 . 2 (M + H) .

20

【 0 3 7 4 】

好適な出発材料を用いた実施例 2 4 ~ 3 2 の調製にこの方法を使用した :

【 0 3 7 5 】

【表 4 6】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
24		4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル- 9-(2-(5-ニトロピリジン-2- イル)エチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.61	429.2
25		4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル- 9-(2-(3-ニトロピリジン-2- イル)エチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.62	429.2
26		2-メチル-4-フェニル-9-(2-(2- ピリミジン-2-イル)エチル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	3.75	367.1
27		2-メチル-9-(2-(2- ニトロピリジン-3-イル)エチル)-4- フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.59	411.2
28		2-メチル-4-フェニル-9-(2-(4- トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)エチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.99	434.1
29		9-(2-(6-アミノピリジン-2- イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.04	381.2

10

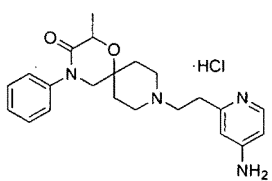
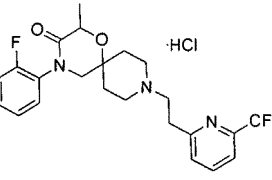
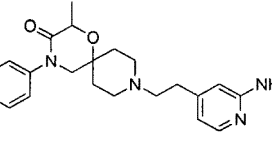
20

30

40

【 0 3 7 6 】

【表 47】

30		9-(2-(4-アミノピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	2.57	381.2
31		4-(2-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩 (*1))	4.22	452.2
32		9-(2-(2-アミノピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (*1)	2.92	381.1

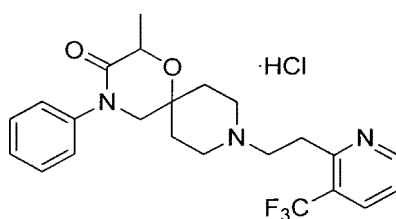
示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

*1. 反応を、ブタノール中180℃で行った。

【0377】

実施例 33 : 2 - メチル - 4 - フェニル - 9 - (2 - (3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) エチル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - オン塩酸塩

【化 101】



2 - メトキシエタノール (1 . 1 mL) 中の実施例 23 の工程 2 で得られた粗生成物 (0 . 060 g , 0 . 231 mmol) および 3 - トリフルオロメチル - 2 - ビニルピリジン (Angewandte Chemie - International Edition , 2013 , vol . 52 , nb 37 p . 9755 に記載されるのと同様に調製された) (0 . 068 g , 0 . 393 mmol) の溶液を、アルゴン下で1日、密閉管中で、120 で加熱した。反応混合物を室温に冷まし、溶媒を蒸発させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基 (41 mg , 41 % の収率) として得られた。

【0378】

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

【 0 3 7 9 】

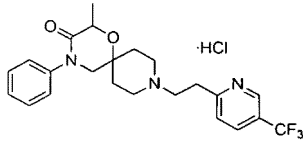
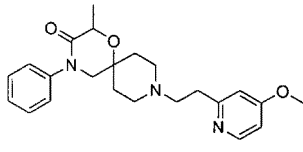
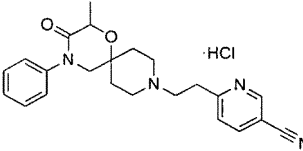
H P L C 保持時間： 3 . 9 2 分； M S： 4 3 4 . 0 (M + H) .

【 0 3 8 0 】

好適な出発材料を用いた実施例 3 4 ~ 5 0 の調製にこの方法を使用した：

【 0 3 8 1 】

【 表 4 8 】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
34		2-メチル-4-フェニル-9-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.98	434.0
35		9-(2-(4-メトキシピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.27	396.1
36		6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ニコチノニトリル塩酸塩	3.30	391.0

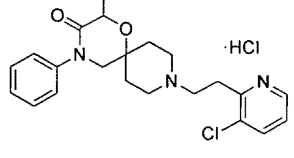
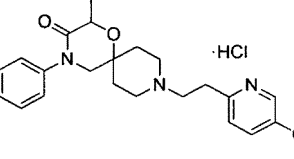
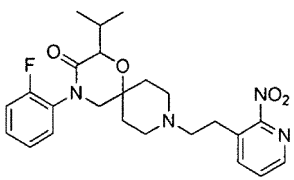
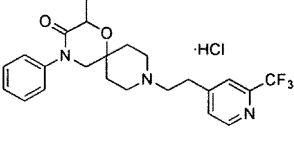
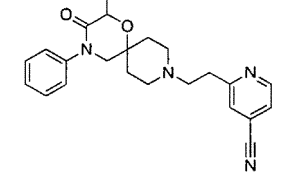
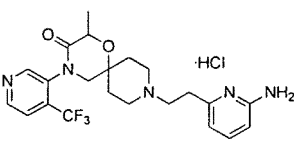
10

20

30

【 0 3 8 2 】

【表 49】

37		<p>9-(2-(3-クロロピリジン-2- イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩</p>	3.68	400.1
38		<p>9-(2-(5-クロロピリジン-2- イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩</p>	3.72	400.1
39		<p>4-(2-フルオロフェニル)-2- イソプロピル-9-(2-(2- ニトロピリジン-3-イル)エチル)-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン</p>	4.49	457.2
40		<p>2-メチル-4-フェニル-9-(2-(2- (トリフルオロメチル)ピリジン-4- イル)エチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩</p>	4.05	434.2
41		<p>2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4- フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9- イル)エチル)イソニコチノニトリル</p>	3.25	391.2
42		<p>9-(2-(6-アミノピリジン-2- イル)エチル)-2-メチル-4-(4- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩</p>	3.05	450.2

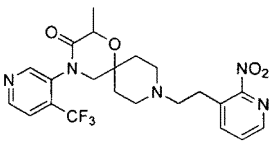
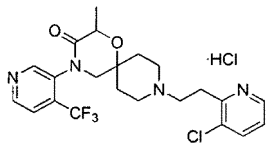
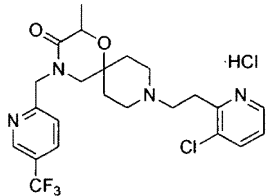
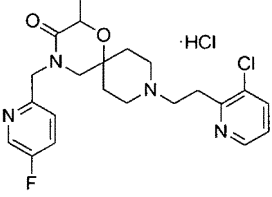
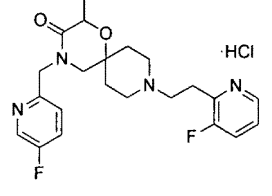
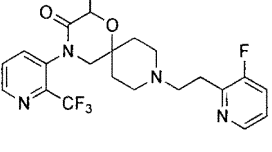
10

20

30

40

【表50】

43		2-メチル-9-(2-(2- ニトロピリジン-3-イル)エチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.69	480.2
44		9-(2-(3-クロロピリジン-2- イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.76	469.1
45		9-(2-(3-クロロピリジン-2- イル)エチル)-2-メチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)メチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.99	483.2
46		9-(2-(3-クロロピリジン-2- イル)エチル)-4-((5-フルオロピリジン- 2-イル)メチル)-2-メチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	3.46	433.1
47		9-(2-(3-フルオロピリジン-2- イル)エチル)-4-((5-フルオロピリジン- 2-イル)メチル)-2-メチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	3.24	417.2
48		9-(2-(3-フルオロピリジン-2- イル)エチル)-2-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.53	453.2

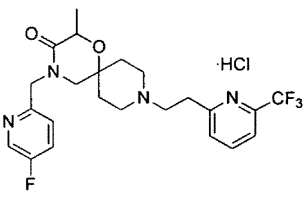
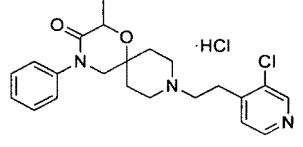
10

20

30

40

【表 5 1】

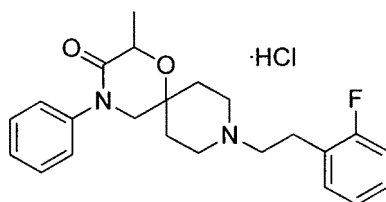
49		4-(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-9-(2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.92	467.2
50		9-(2-(3-クロロピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.58	400.1

示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

【 0 3 8 5 】

実施例 5 1 : 9 - (2 - フルオロフェネチル) - 2 - メチル - 4 - フェニル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - オン塩酸塩

【 化 1 0 2 】



アセトニトリル (4 m L) 中の、実施例 2 3 の工程 1 で得られた粗生成物 (0 . 3 2 6 g 、 6 1 重量 % 、 0 . 5 3 4 m m o l) と、1 - (2 - ブロモエチル) - 2 - フルオロベンゼン (0 . 0 7 5 m L 、 0 . 5 3 4 m m o l) と、ヨウ化ナトリウム (0 . 0 4 8 g 、 0 . 3 2 1 m m o l) と、 K_2CO_3 (0 . 3 6 9 g 、 2 . 6 7 1 m m o l) との混合物を、密閉管中で一晩、80 で加熱した。水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 9) の勾配) によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基 (1 4 8 m g 、 7 2 % の収率) として得られた。

【 0 3 8 6 】

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

【 0 3 8 7 】

HPLC 保持時間 : 4 . 3 2 分 ; MS : 3 8 3 . 2 (M + H) .

【 0 3 8 8 】

好適な出発材料を用いた実施例 5 2 ~ 1 4 8 の調製にこの方法を使用した :

【 0 3 8 9 】

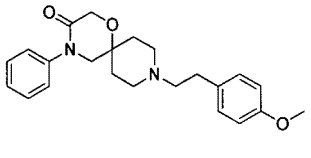
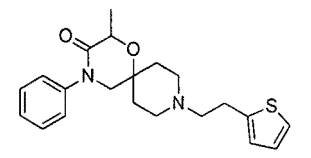
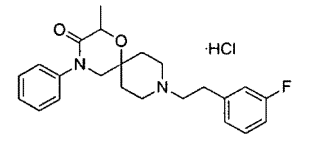
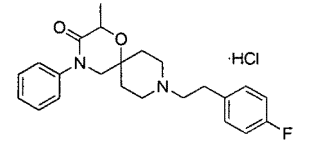
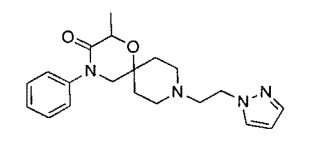
10

20

30

40

【表52】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
52		9-(4-メトキシフェネチル)-4- フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.65	381.2
53		2-メチル-4-フェニル-9-(2- (チオフェン-2-イル)エチル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	4.19	371.1
54		9-(3-フルオロフェネチル)-2- メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.31	383.2
55		9-(4-フルオロフェネチル)-2- メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.26	383.1
56		9-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル)- 2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.06	355.2

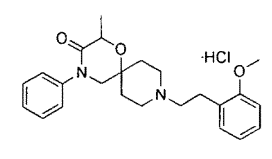
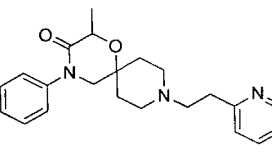
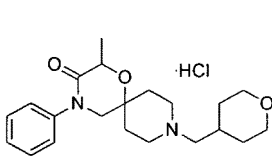
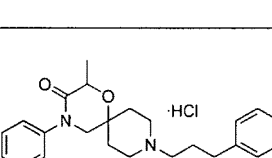
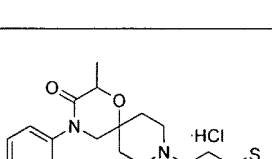
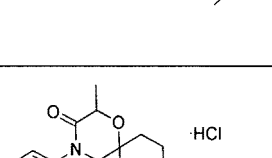
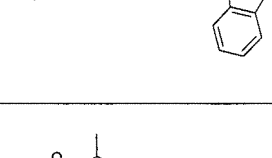
10

20

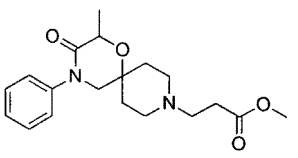
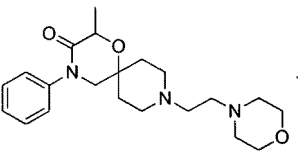
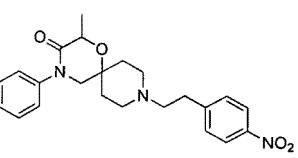
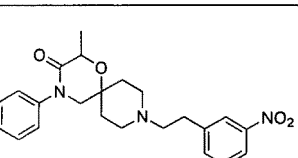
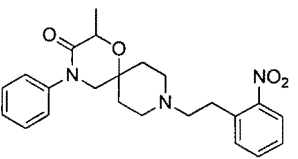
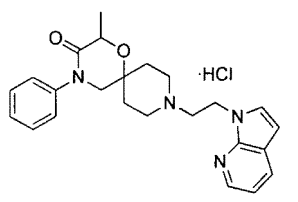
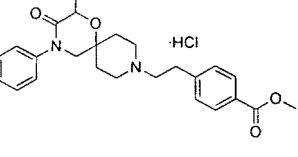
30

【0390】

【表53】

57		9-(2-メトキシフェネチル)-2- メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.18	395.2	
58		2-メチル-4-フェニル-9-(2- (ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.12	366.2	10
59		2-メチル-4-フェニル-9- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4- イル)メチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.21	359.2	
60		2-メチル-4-フェニル-9-(3- フェニルプロピル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.29	379.2	20
61		2-メチル-9-(2-(4- メチルチアゾール-5-イル)エチル)-4- フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.41	386.1	30
62		9-(2-(1H-インドール-1-イル)エチル)-2- メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.54	404.2	
63		9-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1- イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.48	405.2	40

【表 5 4】

64		メチル3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)プロパノエート	3.11	347.1
65		2-メチル-9-(2-モルホリノエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	2.74	374.2
66		2-メチル-9-(4-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	4.26	410.2
67		2-メチル-9-(3-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	4.20	410.2
68		2-メチル-9-(2-ニトロフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	4.18	410.1
69		9-(2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.89	405.2
70		メチル4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾエート塩酸塩	4.12	423.2

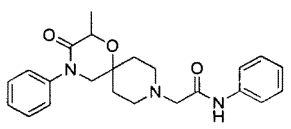
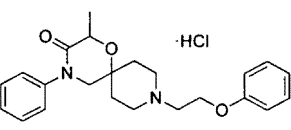
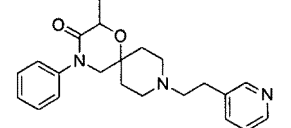
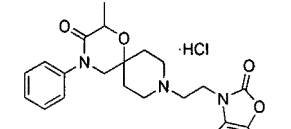
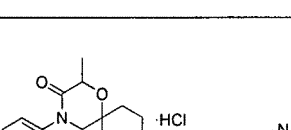
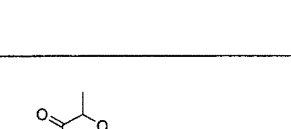
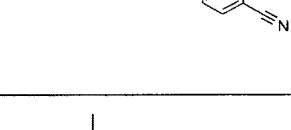
10

20

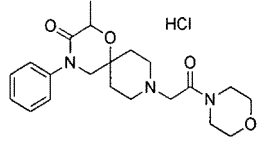
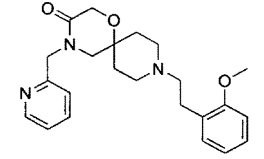
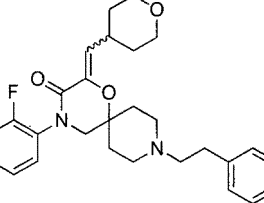
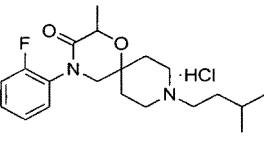
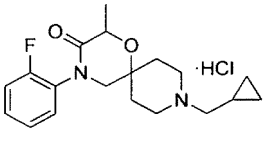
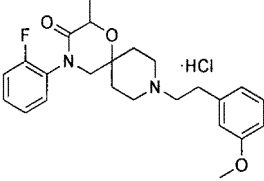
30

40

【表 5 5】

71		2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-N-フェニルアセトアミド	3.88	394.2	
72		2-メチル-9-(2-フェニルエチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.15	381.2	10
73		2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.13	366.2	
74		3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン塩酸塩	3.88	422.1	20
75		3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾニトリル塩酸塩	3.95	390.2	30
76		4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾニトリル塩酸塩	3.91	390.2	
77		9-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.47	383.2	40

【表56】

78		2-メチル-9-(2-モルホリノ-2- オキソエチル)-4-フェニル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	2.8	388.2
79		9-(2-メトキシフェネチル)-4- (ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.43	396.2
80		4-(2-フルオロフェニル)-9- フェネチル-2-((テトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)メチレン)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	4.62	465.2
81		4-(2-フルオロフェニル)-9- イソベンチル-2-メチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	4.00	349.2
82		9-(シクロプロピルメチル)-4-(2- フルオロフェニル)-2-メチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.18	333.2
83		4-(2-フルオロフェニル)-9-(3- メトキシフェネチル)-2-メチル- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.21	413.2

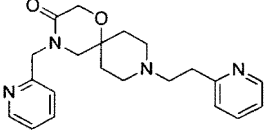
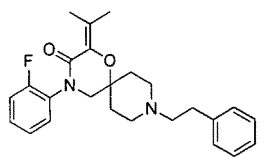
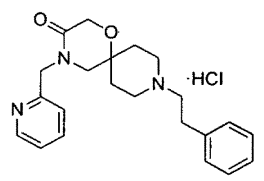
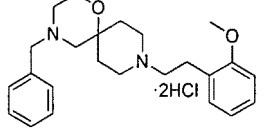
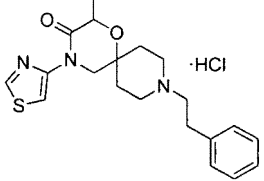
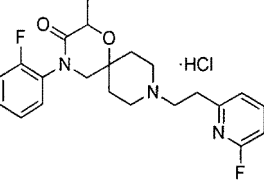
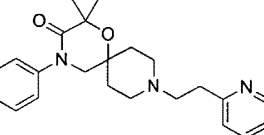
10

20

30

【0394】

【表 57】

84		9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	2.54	367.2
85		4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-2-(プロパン-2-イリデン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	5.11	409.2
86		9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.37	366.2
87		4-ベンジル-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン二塩酸塩	4.80	381.2
88		2-メチル-9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.04	372.1
89		4-(2-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-2-フルオロピリジン-2-イル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.60	402.2
90		12-フェニル-8-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	3.29	378.2

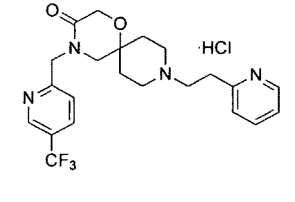
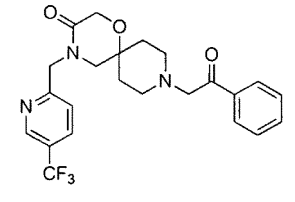
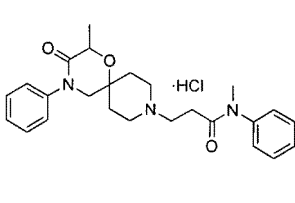
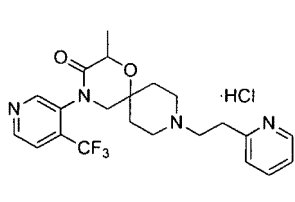
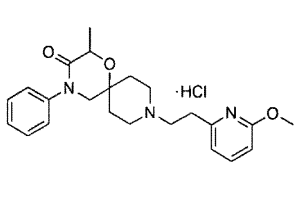
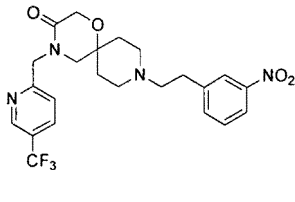
10

20

30

40

【表59】

98		9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.19	435.1
99		9-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.87	448.1
100		N-メチル-3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-N-フェニルプロパンアミド塩酸塩	3.47	422.2
101		2-メチル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.22	435.2
102		9-(2-(6-メトキシピリジン-2-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.77	396.2
103		9-(3-ニトロフェニル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	4.19	479.1

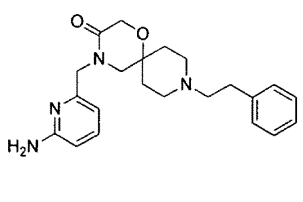
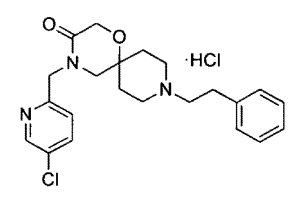
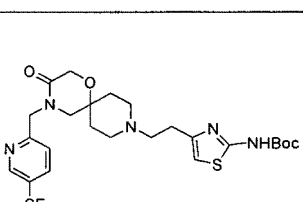
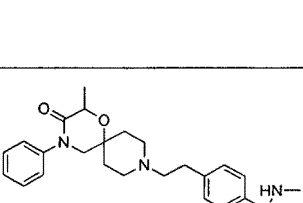
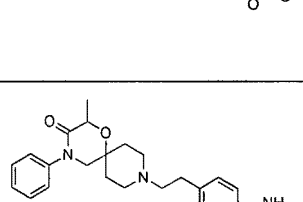
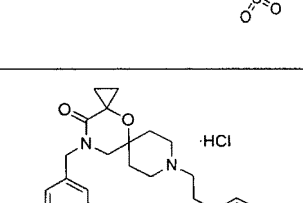
10

20

30

40

【表60】

104		4-((6-アミノピリジン-2- イル)メチル)-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.27	381.2
105		4-((5-クロロピリジン-2- イル)メチル)-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.93	400.1
106		tert-ブチル(4-(2-(3-オキソ-4-(5- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)メチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9- イル)エチル)チアゾール-2- イル)カルバメート	4.100	556.2
107		N-メチル-4-(2-(2-メチル-3- オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9- イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	3.39	458.0
108		4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4- フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9- イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド	3.17	444
109		12-(4-メトキシベンジル)-8- フェネチル-4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン- 13-オン塩酸塩	4.55	421.1

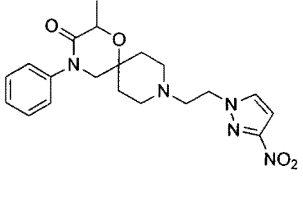
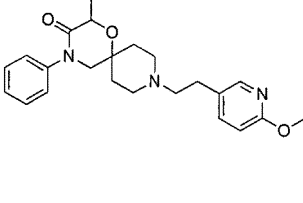
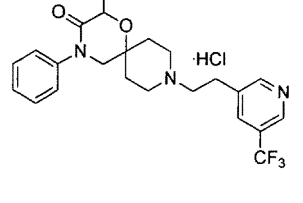
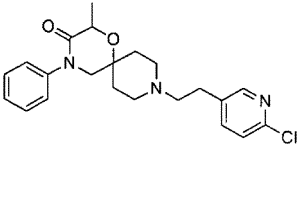
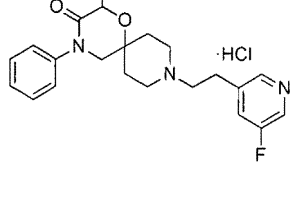
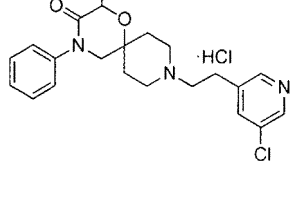
10

20

30

40

【表 6 1】

110		2-メチル-9-(2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.49	400
111		9-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.64	396.2
112		2-メチル-4-フェニル-9-(2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.01	434.2
113		9-(2-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.72	400.1
114		9-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.42	384.2
115		9-(2-(5-クロロピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.27	400.2

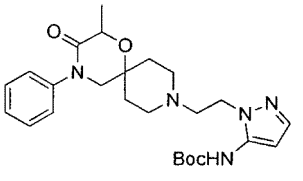
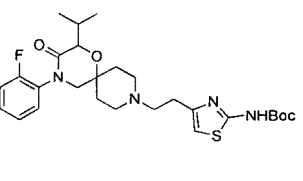
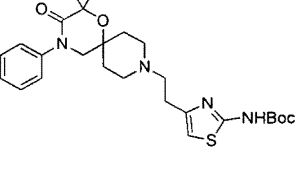
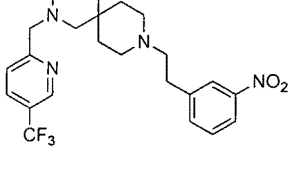
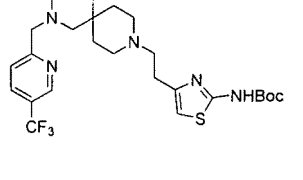
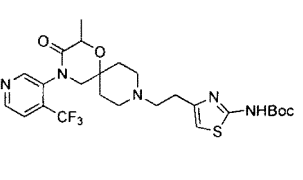
10

20

30

40

【表 6 2】

116		tert-ブチル(1-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)カルバメート	4.63	470.1
117		tert-ブチル(4-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	4.86	533.3
118		tert-ブチル(4-(2-(13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	4.30	499.2
119		8-(3-ニトロフェニル)-12-({5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	4.59	505.2
120		tert-ブチル(4-(2-(13-オキソ-12-{{5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル}メチル}-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	4.51	582.2
121		tert-ブチル(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	4.19	556.2

10

20

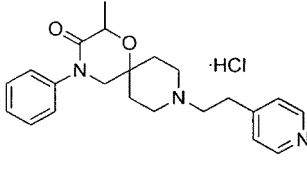
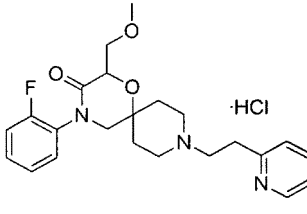
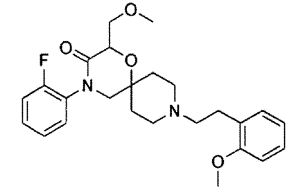
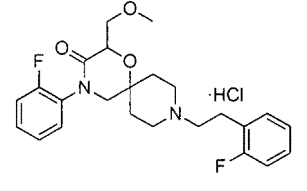
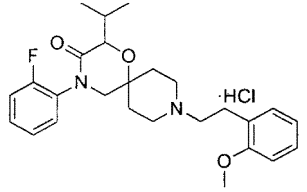
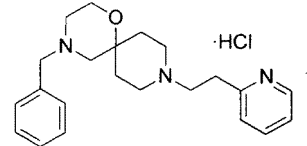
30

40

【表 6 3】

122		9-(2-イソプロポキシエチル)-2- メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.47	347.2	
123		6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4- フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9- イル)エチル)ピコリノニトリル 塩酸塩	3.47	391.1	10
124		2-メチル-9-(2-モルホリノ-2- オキソエチル)-4-((5- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)メチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.17	471.2	20
125		9-(2-イソプロポキシエチル)-2- メチル-4-((5- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)メチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.81	430.2	
126		9-(2-フルオロフェネチル)-2- メチル-4-(4- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩 (5 [*])	4.35	452.2	30
127a		(S)-9-(2-フルオロフェネチル)-2- メチル-4-(4- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩 (6 [*])	4.22	452.2	40

【表 6 5】

133		2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩 (2 ⁺)	3.10	366.1
134		4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩 (3 ⁺)	3.09	414.2
135		4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (3 ⁺)	4.09	443.2
136		9-(2-フルオロフェネチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-(メトキシメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩 (3 ⁺)	4.17	431.2
137		4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-9-(2-メトキシフェネチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩 (3 ⁺)	5.04	441.2
138		4-ベンジル-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩 (3 ⁺)	3.78	352.2

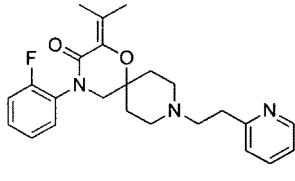
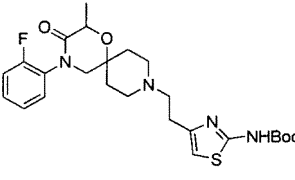
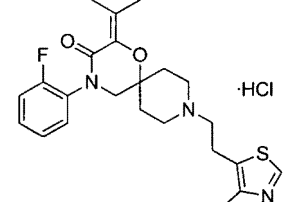
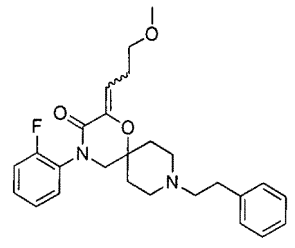
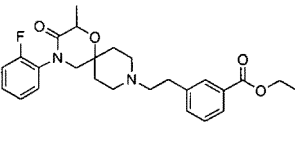
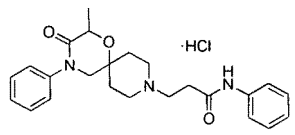
10

20

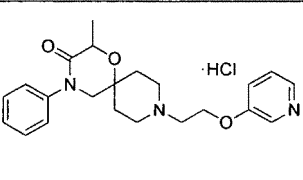
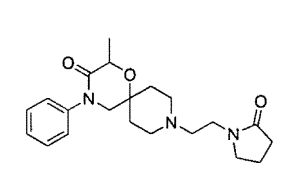
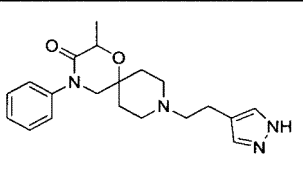
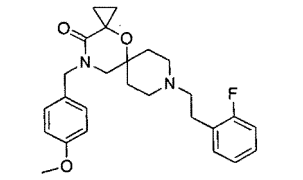
30

40

【表 6 6】

139		4-(2-フルオロフェニル)-2-(プロパン-2-イリデン)-9-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (3 [°])	3.99	410.1	
140		tert-ブチル(4-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)チアゾール-2-イル)カルバメート (3 [°])	4.22	505.2	10
141		4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチル)-2-(プロパン-2-イリデン)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩 (3 [°])	4.30	430.2	20
142		4-(2-フルオロフェニル)-2-(3-メトキシプロピリデン)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (3 [°])	4.53	439.2	30
143		エチル3-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンゾエート (3 [°])	4.53	455.2	
144		3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-N-フェニルプロパンアミド塩酸塩 (3 [°]) (4 [°])	3.57	408.2	40

【表 6 7】

145		2-メチル-4-フェニル-9-(2-(ピリジン-3-イルオキシ)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩 (3*) (4*)	3.18	382.2
146		2-メチル-9-(2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (3*) (4*)	2.79	372.2
147		9-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン (3*) (4*)	2.74	355.2
148		8-(2-(フルオロフェネチル)-12-(4-メトキシベンジル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	4.64	439.2

示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

1*. ジオキサンをACNの代わりに使用した。

2*. DMFをACNの代わりに使用した。

3*. DIPEAをトリエチルアミンの代わりに使用した。

4*. ジクロロメタンをACNの代わりに使用した。

5* あるいは、実施例218に記載される方法にしたがって得られた。

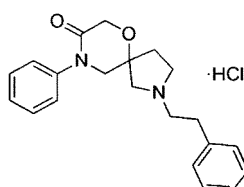
6* 前の実施例からのキラル分取HPLCによって得られた: カラム: Chiralpak ASH; 温度: 周囲温度; 流量: 0.8 mL/分; 移動相:

n-ヘプタン/(EtOH+ 0.33% DEA) 85/15 v/v

【 0 4 0 5】

実施例 1 4 9 : 2 - フェネチル - 9 - フェニル - 6 - オキサ - 2 , 9 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - オン 塩酸塩

【 化 1 0 3】



10

20

30

40

50

工程 1 : 9 - フェニル - 6 - オキサ - 2 , 9 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - オン : メタノール (1 0 m L) 中の、実施例 7 (0 . 1 2 4 g , 0 . 3 8 5 m m o l) と、パラジウム (1 2 m g 、炭に担持されて 1 0 重量 %) との混合物を、3 日間にわたって 3 バールの H_2 下で、室温で撹拌した。固体をろ去し、溶媒を減圧下で除去した。混合物を、3 バールの H_2 下で一晩、室温で撹拌しながら、新鮮な触媒および 1 滴の $AcOH$ を用いて、残渣を第 2 の水素化サイクルにかけた。固体をろ去し、溶媒を減圧下で除去したところ、表題化合物が粗生成物として得られ、それをさらに精製せずに使用した (9 6 m g) 。 H P L C 保持時間 : 1 . 1 6 分 ; M S : 2 3 3 . 2 (M + H) .

【 0 4 0 6 】

10

工程 2 : 表題化合物 : 1 , 4 - ジオキサソ (3 m L) 中の、工程 1 で得られた粗生成物 (9 5 m g , 0 . 3 8 5 m m o l) と、(2 - ブロモエチル) ベンゼン (0 . 0 5 6 m L , 0 . 4 1 m m o l) と、D I P E A (0 . 1 8 4 m L , 1 . 0 6 m m o l) との混合物を、密閉管中で一晩、9 5 ° で加熱した。水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基 (2 3 m g 、2 工程で 1 8 % の収率) として得られた。

【 0 4 0 7 】

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

20

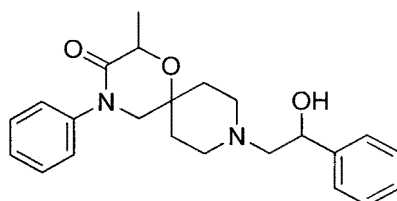
【 0 4 0 8 】

H P L C 保持時間 : 3 . 9 0 分 ; M S : 3 3 7 . 1 (M + H) .

【 0 4 0 9 】

実施例 1 5 0 : 9 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - 2 - メチル - 4 - フェニル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - オン

【 化 1 0 4 】



30

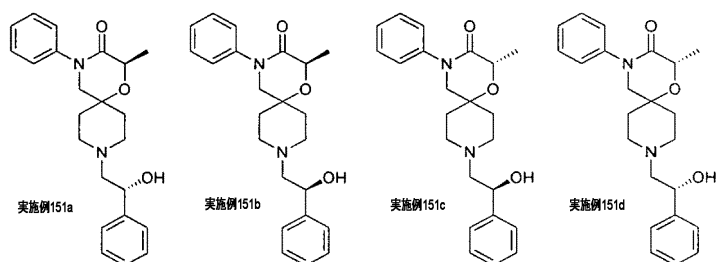
実施例 2 3 の工程 2 で得られた粗生成物 (0 . 2 0 0 g , 0 . 7 6 8 m m o l) と、2 - フェニルオキシラン (0 . 0 8 8 m L , 0 . 7 6 8 m m o l) と、モンモリロナイト K (0 . 0 2 0 g) との混合物を室温で 1 時間撹拌した。エチルエーテル (0 . 4 m L) を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。さらなるジエチルエーテルを加え、固体をろ去し、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (7 5 m g 、2 5 % の収率) が 4 つのジアステレオマーの混合物として得られた。 H P L C 保持時間 : 3 . 7 3 分 ; M S : 3 8 1 . 2 (M + H) .

40

【 0 4 1 0 】

実施例 1 5 1 a 、 1 5 1 b 、 1 5 1 c 、 1 5 1 d :

【化105】



10

実施例150を、キラル分取HPLCによって精製し、4つのジアステレオマーを分離したところ、(R)-9-(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン(実施例151a)、(R)-9-(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン(実施例151b)、(S)-9-(S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン(実施例151c)および(S)-9-(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン(実施例151d)が得られた。

20

【0411】

キラルHPLCの条件：

カラム：Chiralcel ODH

温度：周囲温度

流量：0.4 mL / 分

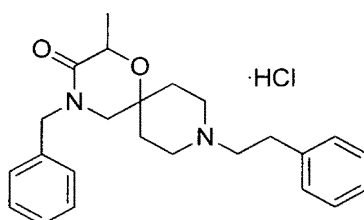
移動相：n-ヘプタン / IPA 50 / 50 v / v

【0412】

実施例152：4-ベンジル-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩

30

【化106】



40

乾燥DMF(6 mL)中の中間体3J(0.250 g、0.867 mmol)の溶液に、NaH(69 mg、鉍油中60重量%、1.734 mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に、臭化ベンジル(0.103 mL、0.867 mmol)を加え、得られた混合物を室温で4時間、最後に50℃で5時間攪拌した。水を反応混合物に加え、それを酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン(1:9)の勾配)によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基(186 mg、56%の収率)として得られた。

【0413】

50

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

【 0 4 1 4 】

HPLC 保持時間：4.33分；MS：379.2 (M+H)。

【 0 4 1 5 】

好適な出発材料を用いた実施例 153 ~ 187 の調製にこの方法を使用した：

【 0 4 1 6 】

【表 6 8】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
153		4-ベンジル-9-フェネチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	3.99	365.2
154		4-(2-フルオロベンジル)-2-メチル- 9-フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.43	397.2
155		4-(3-フルオロベンジル)-2-メチル- 9-フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.45	397.2
156		2-メチル-4,9-ジフェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	4.41	393.2
157		2-メチル-9-フェネチル-4- (ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	3.58	380.2

【 0 4 1 7 】

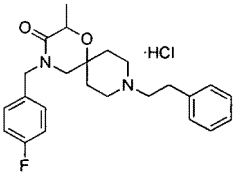
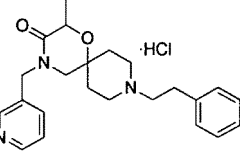
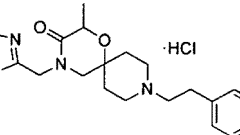
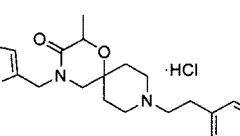
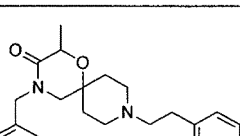
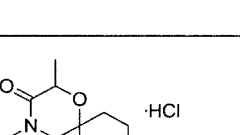
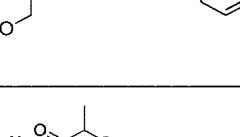
10

20

30

40

【表 69】

158		4-(4-フルオロベンジル)-2-メチル- 9-フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.39	397.2
159		2-メチル-9-フェネチル-4- (ピリジン-3-イルメチル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	3.48	380.2
160		2-メチル-9-フェネチル-4- (チアゾール-2-イルメチル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	3.76	386.2
161		2-メチル-9-フェネチル-4- (チアゾール-5-イルメチル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	3.62	386.1
162		2-メチル-9-フェネチル-4- (ピリジン-4-イルメチル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.51	380.2
163		2-メチル-9-フェネチル-4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4- イルメチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.64	387.2
164		2-メチル-9-フェネチル-4- (チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.57	386.1

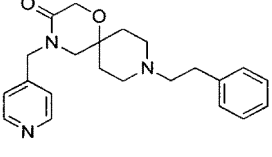
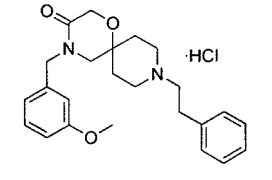
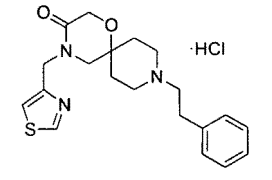
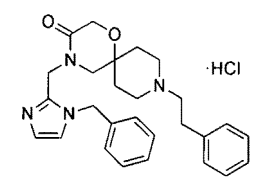
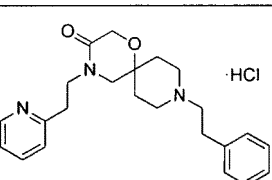
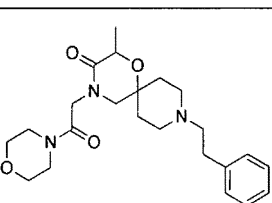
10

20

30

40

【表 70】

165		9-フェネチル-4-(ピリジン-4- イルメチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.23	366.2
166		4-(3-メトキシベンジル)-9- フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.09	395.2
167		9-フェネチル-4-(チアゾール-4- イルメチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.35	372.1
168		4-((1-ベンジル-1H-イミダゾール-2- イル)メチル)-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.91	445.2
169		9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-2- イル)エチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.37	380.2
170		2-メチル-4-(2-モルホリノ-2- オキソエチル)-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.21	416.2

10

20

30

40

【表 7 1】

171		2-メチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.51	383.2
172		2-メチル-4-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.39	383.2
173		4-((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.82	398.2
174		2-メチル-9-フェネチル-4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.53	448.2
175		2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン二塩酸塩	3.58	394.2
176		4-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.61	384.2

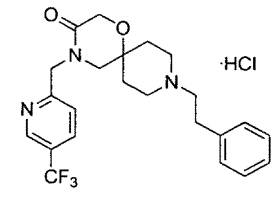
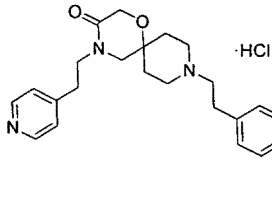
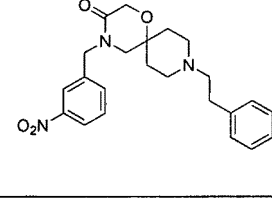
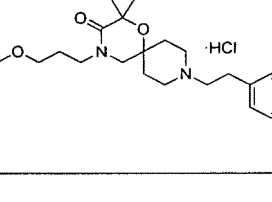
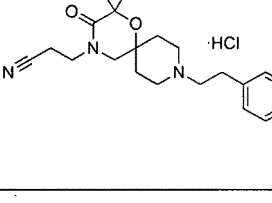
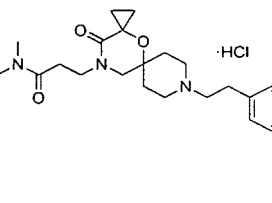
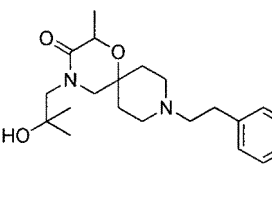
10

20

30

40

【表 7 2】

177		9-フェネチル-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.18	434.2
178		9-フェネチル-4-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.30	380.2
179		4-(3-ニトロベンジル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	4.02	410.1
180		12-(3-メトキシプロピル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン塩酸塩	3.82	373.2
181		3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンニトリル塩酸塩	3.68	354.2
182		N,N-ジメチル-3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンアミド塩酸塩	3.50	400.2
183		4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.43	361.2

10

20

30

40

【表 7 3】

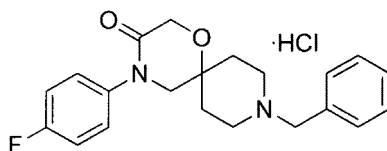
184		12-(2-(2-メトキシエチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン塩酸塩	3.72	359.1
185		12-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エチル)-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	4.28	429.2
186		メチル3-(12-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル)プロパノエート	3.84	387.2
187		8-フェネチル-12-[[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン二塩酸塩	4.56	460.2

示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

【 0 4 2 2 】

実施例 188 : 9 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジ
アザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - オン塩酸塩

【 化 1 0 7 】



乾燥 1 , 4 - ジオキサン (1 mL) 中の、中間体 3 K (112 mg、0.430 mmol) と、 K_3PO_4 (152 mg、0.717 mmol) と、CuI (0.7 mg、0.004 mmol) と、トランス - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミン (0.004 mL、0.036 mmol) と、1 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼン (0.41 mL、0.359 mmol) との混合物を、110 で一晩、アルゴン雰囲気下で加熱した。反応混合物を室温に冷まし、ジクロロメタンおよび 1 M の NaOH 水溶液を加えた。相を分離し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。組み合わされた有機相を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基 (68 mg、53% の収率) として得られた。

【 0 4 2 3 】

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

【 0 4 2 4 】

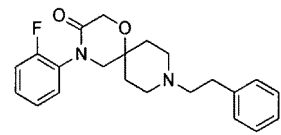
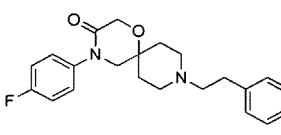
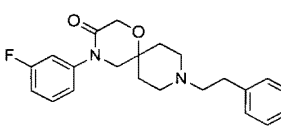
H P L C 保持時間 : 3 . 8 2 分 ; M S : 3 5 5 . 1 (M + H) .

【 0 4 2 5 】

好適な出発材料を用いた実施例 1 8 9 ~ 2 1 7 の調製にこの方法を使用した :

【 0 4 2 6 】

【 表 7 4 】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
189		4-(2-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.88	369.1
190		4-(4-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.85	369.1
191		4-(3-フルオロフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.95	369.1

10

20

【 0 4 2 7 】

30

【表 75】

192		4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル- 9-フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.28	383.2
193		4-(2-クロロフェニル)-2- メチル-9-フェネチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	4.43	399.1
194		2-メチル-9-フェネチル-4- (ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.52	366.2
195		2-メチル-9-フェネチル-4- (ピラジン-2-イル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.86	367.1
196		2-メチル-9-フェネチル-4- (ピリジン-2-イル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.96	366.2
197		エチル3-(2-メチル-3-オキソ-9- フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4- イル)ベンゾエート塩酸塩	4.56	437.2
198		3-(2-メチル-3-オキソ-9- フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4- イル)ベンゾニトリル塩酸塩	4.18	390.2

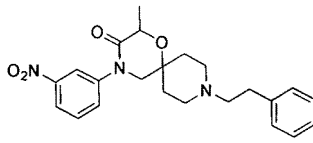
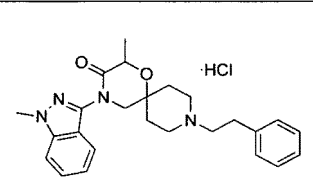
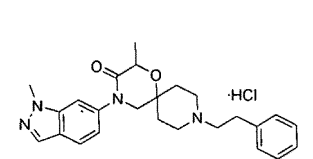
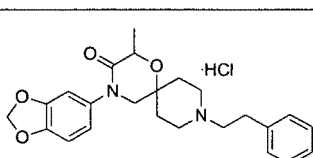
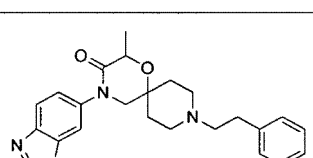
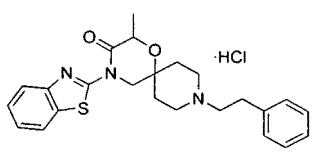
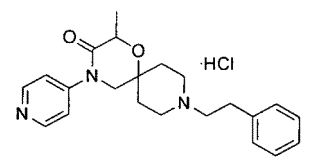
10

20

30

40

【表 76】

199		2-メチル-4-(3-ニトロフェニル)- 9-フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	4.39	410.2
200		2-メチル-4-(1-メチル-1H- インダゾール-3-イル)-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.40	419.2
201		2-メチル-4-(1-メチル-1H- インダゾール-6-イル)-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.00	419.2
202		4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)- 2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	4.18	409.2
203		4-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2- メチル-9-フェネチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	4.05	422.2
204		4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2- メチル-9-フェネチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	5.27	422.1
205		2-メチル-9-フェネチル-4- (ピリジン-4-イル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.69	366.2

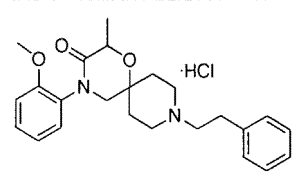
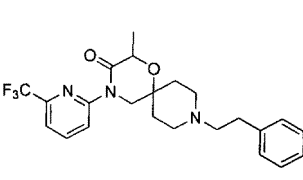
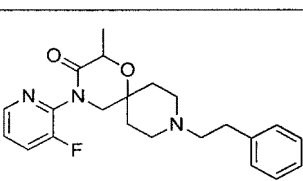
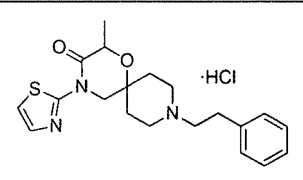
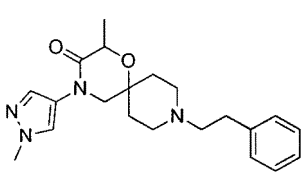
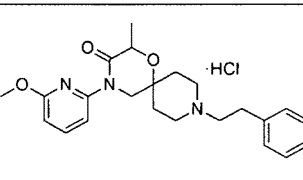
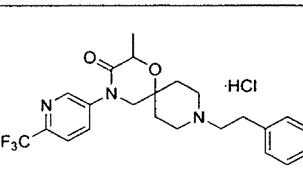
10

20

30

40

【表 77】

206		4-(2-メトキシフェニル)-2- メチル-9-フェネチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	4.17	395.2
207		2-メチル-9-フェネチル-4-(6- (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	5.10	434.2
208		4-(3-フルオロピリジン-2-イル)-2- メチル-9-フェネチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.92	384.2
209		2-メチル-9-フェネチル-4- (チアゾール-2-イル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.43	372.1
210		2-メチル-4-(1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.61	369.2
211		4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2- メチル-9-フェネチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	4.62	396.2
212		2-メチル-9-フェネチル-4-(6- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.52	434.2

10

20

30

40

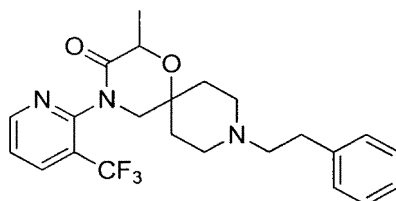
【表 78】

213		4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.90	384.2
214		2-メチル-9-フェネチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.23	434.2
215		2-メチル-9-フェネチル-4-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.27	434.2
216		4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.85	384.2
217		2-メチル-9-フェネチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	4.38	434.2

示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

【0431】

実施例 218 : 2 - メチル - 9 - フェネチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - オン
【化 108】



乾燥 1 , 4 - ジオキサソ (4 mL) 中の、中間体 3 J (0 . 070 g、0 . 243 mmol) と、Cs₂CO₃ (0 . 103 g、0 . 534 mmol) と、トリス (ジベンジリ

10

20

30

40

50

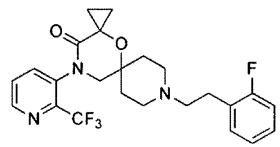
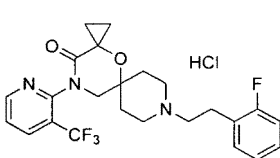
デンアセトン)ジパラジウム(0)(11mg、0.012mmol)と、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(12mg、0.021mmol)と、2-プロモ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.066g、0.291mmol)との混合物を、110で一晚、アルゴン雰囲気下で加熱した。反応混合物を室温に冷まし、固体をろ去し、それを濃縮乾固させた。さらなる試薬および溶媒を加え、反応サイクルを繰り返して、反応を完了させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール:ジクロロメタン(1:4)の勾配)によって精製したところ、表題化合物(33mg、33%の収率)が得られた。HPLC保持時間:4.19分;MS:434.2(M+H)。

【0432】

好適な出発材料を用いた実施例219~223の調製にこの方法を使用した:

【0433】

【表79】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
219		8-(2-フルオロフェネチル)-12-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	4.46	464.2
220		8-(2-フルオロフェネチル)-12-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-4-オキサ-8,12-ジアザジスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン塩酸塩	4.49	464.2

【0434】

10

20

30

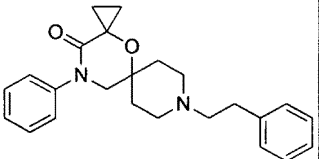
の溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、50 で2時間加熱した。室温に冷ました後、氷をゆっくりと加え、反応混合物を、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を組み合わせて、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（0.021g、37%の収率）が得られた。HPLC保持時間：4.47分；MS：395.2（M+H）。

【0436】

好適な出発材料を用いた実施例225の調製にこの方法を使用した：

【0437】

【表81】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
225		8-フェネチル-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン	4.35	377.2

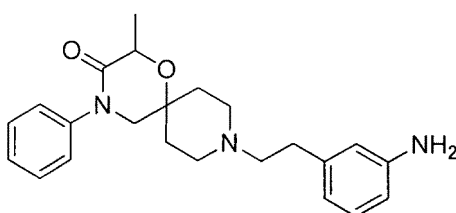
10

20

【0438】

実施例226：9-(3-アミノフェネチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン

【化110】



30

メタノール（5mL）中の、実施例67（0.248g、0.606mmol）と、パラジウム（26mg、炭に担持されて10重量%）との混合物を、4バールのH₂下で一晩、室温で攪拌した。次に、固体をろ去し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（0.160g、70%の収率）が得られた。HPLC保持時間：3.33分；MS：380.2（M+H）。

40

【0439】

上記の対応する実施例から出発して、実施例227～240の調製にこの方法を使用した：

【0440】

【表 8 2】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
227		4-(3-アミノフェニル)-2- メチル-9-フェネチル-1-オキサ- 4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.66	380.2
228		9-(4-アミノフェネチル)-2- メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.18	380.2
229		9-(2-アミノフェネチル)-2- メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.60	380.2

10

20

【 0 4 4 1 】

【表 8 3】

230		9-(2-(5-アミノピリジン-2- イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)- 2-メチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	2.83	399.2
231		8-(3-アミノフェネチル)-12- フェニル-4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン -13-オン	3.51	392.2
232		9-(2-(3-アミノピリジン-2- イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)- 2-メチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	2.82	399.2
233		4-(3-アミノベンジル)-9- フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.42	380.2
234		9-(2-(2-アミノピリジン-3- イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	3.19	381.2
235		9-(3-アミノフェネチル)-4-((5- トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)メチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	3.37	449.2
236		9-(2-(5-アミノピリジン-2- イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル- 1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン	2.73	381.2

10

20

30

40

35%の収率)として得られた。HPLC保持時間: 3.20分; MS: 422.2 (M+H)。

【0444】

実施例1に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

【0445】

HPLC保持時間: 3.82分; MS: 355.1 (M+H)。

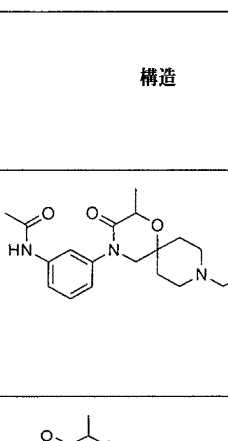
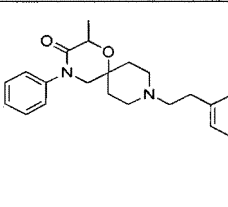
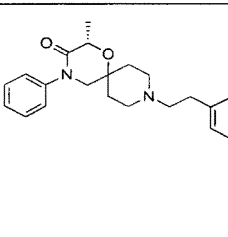
【0446】

上記の対応する実施例から出発して、実施例242~255の調製にこの方法を使用した:

【0447】

【表85】

10

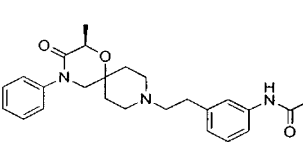
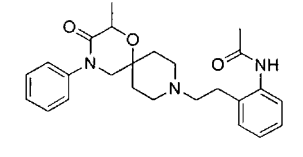
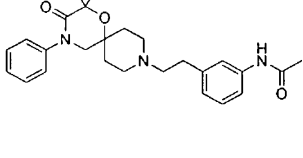
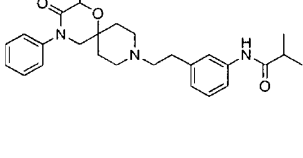
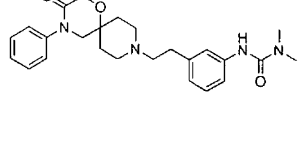
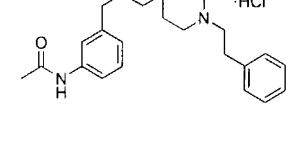
実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
242		N-(3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェニル)アセトアミド	3.61	422.2
243		N-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	3.30	422.2
244a		(S)-N-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド塩酸塩 (1*)	3.27	422.2

20

30

【0448】

【表 8 6】

244b		(R)-N-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド塩酸塩 (1)	3.29	422.2
245		N-(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	3.27	422.2
246		N-(3-(2-(13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	3.46	434.2
247		N-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)イソ酪酸アミド	3.81	450.2
248		1,1-ジメチル-3-(3-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)尿素 (2)	3.29	451.2
249		N-(3-(3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)メチル)フェニル)アセトアミド塩酸塩	3.48	422.2

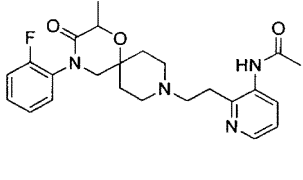
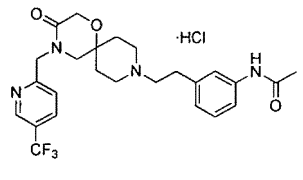
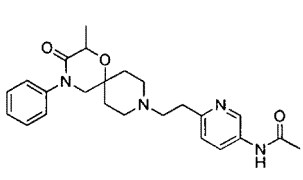
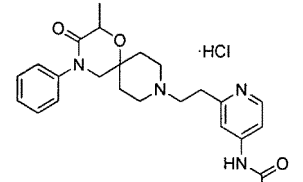
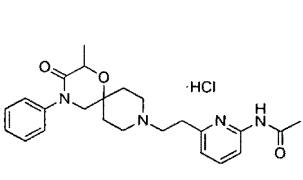
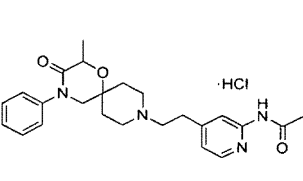
10

20

30

40

【表 87】

250		N-(2-(2-(4-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	2.70	441.2
251		N-(3-(2-(3-オキソ-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド塩酸塩	3.34	491.2
252		N-(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	2.86	423.2
253		N-(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-4-イル)アセトアミド塩酸塩	2.83	423.1
254		N-(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド塩酸塩	3.11	423
255		N-(4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)アセトアミド塩酸塩	3.07	423

示される場合、実施例1に記載されるようにHCl塩を調製した。

1* 前の実施例からのキラル分取HPLCによって得られた: カラム: Chiralpak ASH; 温度: 周囲温度; 流量: 0.6 mL/分; 移動相: n-ヘプタン/EtOH 80/20 v/v

2* ジメチルカルバミン酸クロリドを塩化アセチルの代わりに使用した。

【0450】

実施例 256 : N - (3 - (2 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 4 - フェニル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - イル) エチル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

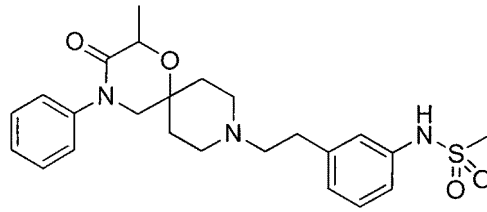
20

30

40

50

【化 1 1 2】



ジクロロメタン (2 mL) 中の実施例 2 2 6 (0 . 0 9 1 g 、 0 . 2 4 0 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 0 5 0 mL 、 0 . 3 6 0 mmol) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (0 . 0 2 0 mL 、 0 . 2 6 4 mmol) を室温で滴下して加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NaHCO₃ 飽和水溶液を加え、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (1 8 mg 、 1 6 % の収率) が得られた。HPLC 保持時間 : 3 . 4 7 分 ; MS : 4 5 8 . 2 (M + H) .

10

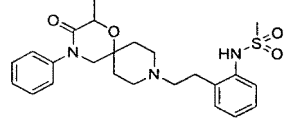
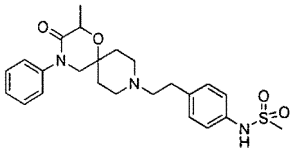
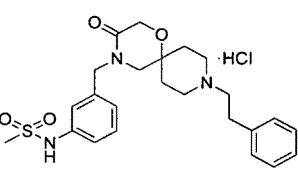
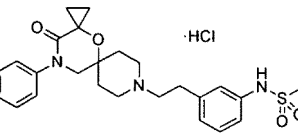
【 0 4 5 1 】

上記の対応する実施例から出発して、実施例 2 5 7 ~ 2 6 0 の調製にこの方法を使用した :

20

【 0 4 5 2 】

【表 88】

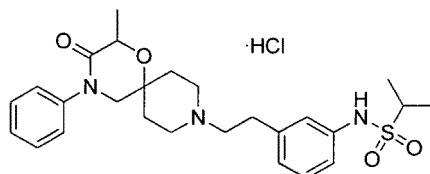
実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
257		N-(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	4.05	458.2
258		N-(4-(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド	3.39	458.2
259		N-(3-((3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)メチル)フェニル)メタンスルホンアミド塩酸塩	3.60	458.1
260		N-[3-(2-((13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)エチル)フェニル)メタンスルホンアミド塩酸塩	3.56	470.1

示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

【0453】

実施例 261: N-(3-(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)プロパン-2-スルホンアミド塩酸塩

【化113】



ジクロロメタン(0.15 mL)中の2-プロパンスルホニルクロリド(0.024 mL、0.217 mmol)の溶液に、LiBr(19 mg、0.217 mmol)、ピリジン(0.088 mL、1.09 mmol)および実施例 226(0.075 g、0.198 mmol)を連続して加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。さらなる多量の試薬

10

20

30

40

50

を加え、反応混合物を、室温で一晩、再度攪拌して、反応を完了させた。次に、それを蒸発乾固させ、水を残渣に加え、それをジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせ、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基（21mg、22%の収率）として得られた。

【0454】

実施例1に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

【0455】

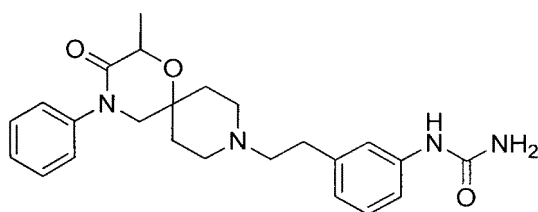
HPLC保持時間：3.81分；MS：486.2（M+H）。

10

【0456】

実施例262：1-（3-（2-（2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル）エチル）フェニル）尿素

【化114】



20

酢酸：水1：1.5の混合物（3mL）中の実施例226（0.100g、0.263mmol）の溶液に、シアン酸カリウム（0.032g、0.395mmol）を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液を加え、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせ、水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（0.046g、53%の収率）が得られた。HPLC保持時間：3.08分；MS：423.2（M+H）。

30

【0457】

上記の対応する実施例から出発して、実施例263の調製にこの方法を使用した：

【0458】

【表89】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
263		{3-[2-(13-オキソ-12-[[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル]エチル]フェニル}尿素二塩酸塩	3.42	518.2

40

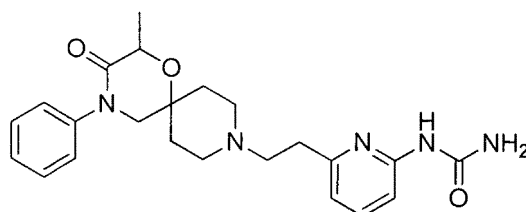
示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

50

【0459】

実施例264：1-(6-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ピリジン-2-イル)尿素

【化115】



10

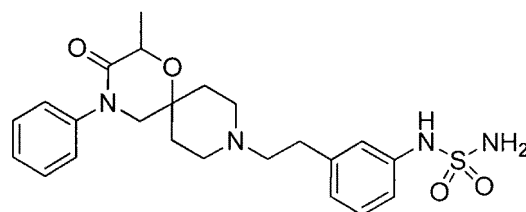
ジクロロメタン(1.1 mL)中の実施例29(0.050 g、0.131 mmol)の溶液に、イソシアン酸ベンゾイル(0.290 g、0.197 mmol)を窒素雰囲気下に加え、反応混合物を、一晚、加熱還流させた。混合物を濃縮乾固させ、残渣をエタノール(8.3 mL)に溶解させた。K₂CO₃(0.027 g、0.197 mmol)を加え、80 °Cで1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。水を残渣に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(C₁₈、NH₄HCO₃水溶液(pH 8)からアセトニトリルの勾配)によって精製したところ、表題化合物(22 mg、40%の収率)が得られた。HPLC保持時間：2.96分；MS：424.1(M+H)。

20

【0460】

実施例265：N-[3-(2-{2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル}エチル)フェニル)アミノ]スルホンアミド

【化116】



30

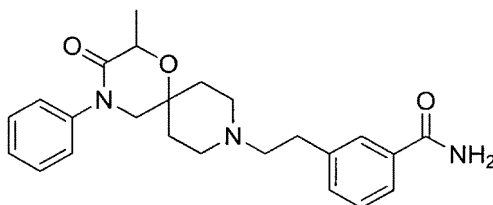
0 °Cで冷却されたアセトニトリル(15 mL)中のイソシアン酸クロロスルホニル(0.22 mL、1.48 mmol)の溶液に、水(0.042 mL、2.32 mmol)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。1.9 mLの得られた溶液を0 °Cに冷却し、次に、ピリジン(0.034 mL、0.422 mmol)およびアセトニトリル(1.5 mL)中の実施例226(0.080 g、0.211 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせて、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン(1:4)の勾配)によって精製したところ、表題化合物(9 mg、9%の収率)が得られた。HPLC保持時間：3.23分；MS：459.0(M+H)。

40

【0461】

実施例266：3-(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド

【化 1 1 7】



10

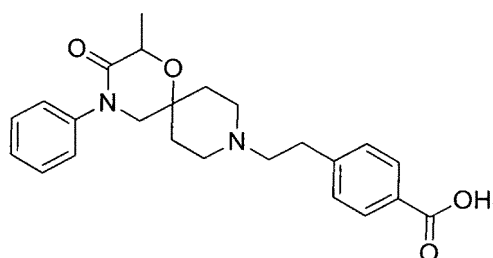
氷/水浴で冷却されたジクロロメタン(0.5 mL)中の実施例75(0.149 g、0.383 mmol)の溶液に、温度を20 未満に保ちながら、濃硫酸(0.28 mL、5.28 mmol)を滴下して加えた。次に、反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、それを0 に冷却した。水を滴下して加え、混合物をジクロロメタンで希釈し、相を分離した。水相をジクロロメタンで洗浄し、アンモニア水でpH 10になるまで塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせ、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール:ジクロロメタン(1:4)の勾配)によって精製したところ、表題化合物(0.034 g、22%の収率)が得られた。HPLC保持時間:3.07分;MS:408.2(M+H)。

20

【0462】

実施例267:4-(2-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)安息香酸

【化 1 1 8】



30

THF/メタノール1:1の混合物(3.4 mL)中の実施例70(0.066 g、0.151 mmol)の溶液に、1MのNaOH水溶液(0.33 mL、0.33 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、1MのHCl水溶液の添加によってpHを5に調整し、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させたところ、表題化合物(0.048 g、77%の収率)が得られた。HPLC保持時間:2.42分;MS:409.2(M+H)。

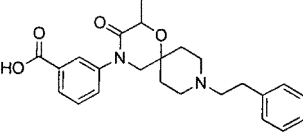
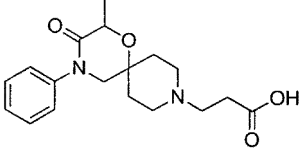
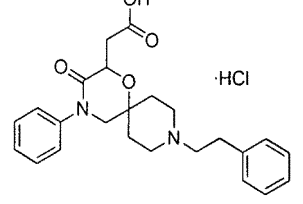
40

【0463】

上記の対応する実施例から出発して、実施例268~270の調製にこの方法を使用した:

【0464】

【表 90】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
268		3-(2-メチル-3-オキソ-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)安息香酸	2.91	409.2
269		3-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)プロパン酸 ⁽¹⁾	1.81	333.1
270		2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)酢酸塩酸塩 ⁽²⁾	2.72	409.2

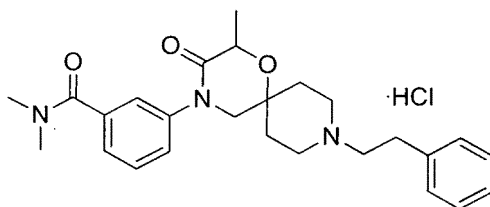
示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

¹. LiOHをNaOHの代わりに使用した。

². 炭酸カリウムをNaOHの代わりに使用した。

【0465】

実施例 271 : N, N - ジメチル - 3 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 9 - フェネチル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 4 - イル) ベンズアミド塩酸塩
【化 119】



ジクロロメタン (4 mL) 中の実施例 268 (0 . 047 g、0 . 115 mmol) の溶液に、ジメチルアミン溶液 (0 . 173 mL、THF中2 M、0 . 345 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 017 g、0 . 127 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 022 g、0 . 115 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 053、0 . 380 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に、さらなるジメチルアミン溶液 (0 . 173 mL、THF中2 M、0 . 345 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 017 g、0 . 127 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボ

10

20

30

40

50

ジイミド塩酸塩 (0.022 g、0.115 mmol) およびトリエチルアミン (0.053、0.380 mmol) を加えた。反応混合物を、さらに1日、室温で攪拌した。水を反応混合物に加え、それをジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせ、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン (1：9) の勾配) によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基 (25 mg、46% の収率) として得られた。

【0466】

実施例1に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

【0467】

HPLC 保持時間：3.73分；MS：436.2 (M+H)。

【0468】

上記の対応する実施例から出発して、実施例272～274の調製にこの方法を使用した：

【0469】

【表91】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
272		N,N-ジメチル-2-(3-オキソ-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)アセトアミド塩酸塩	3.68	436.2
273		N,N-ジメチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド塩酸塩	3.35	436.2
274		N-メチル-4-(2-(2-メチル-3-オキソ-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)ベンズアミド塩酸塩	3.12	422.2

【0470】

実施例275：N-メチル-3-[13-オキソ-8-フェネチル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-12-イル]プロパンアミド塩酸塩

10

20

30

40

0 で冷却されたメタノール (0.2 mL) 中の実施例 97 (0.050 g、0.128 mmol) の溶液に、 NaBH_4 (10 mg、0.256 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に、溶媒を蒸発させた。 NaHCO_3 飽和溶液を加え、それを酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせ、 MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製し、次に、生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (C_{18} 、 NH_4HCO_3 水溶液 (pH 8) からアセトニトリルの勾配) によって再度精製したところ、表題化合物 (0.014 g、28% の収率) が得られた。HPLC 保持時間 : 3.94 分 ; MS : 393.2 (M+H) .

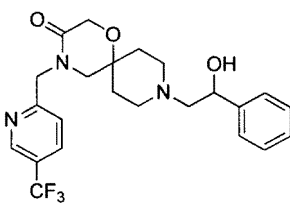
【0476】

10

上記の対応する実施例から出発して、実施例 278 の調製にこの方法を使用した :

【0477】

【表 93】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
278		9-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-4-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.72	450.2

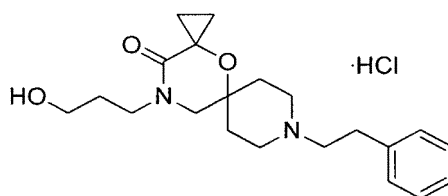
20

【0478】

実施例 279 : 12 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 8 - フェネチル - 4 - オキサ - 8 , 12 - ジアザスピロ [2 . 1 . 5 . 3] トリデカン - 13 - オン塩酸塩

【化 122】

30



0 で冷却されたメタノール (0.2 mL) 中の実施例 186 (0.052 g、0.128 mmol) の溶液に、 LiBH_4 (10 mg、0.256 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に、溶媒を蒸発させた。 NaHCO_3 飽和水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせ、 MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基 (0.023 g、48% の収率) として得られた。

40

【0479】

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

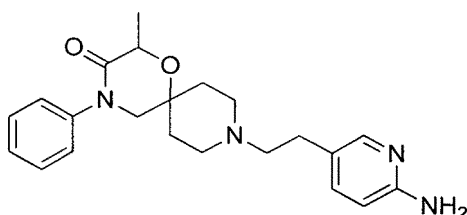
【0480】

HPLC 保持時間 : 3.43 分 ; MS : 359.2 (M+H) .

50

【0481】

実施例280：9-(2-(6-アミノピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン
【化123】



10

工程1：9-(2-(6-(ジフェニルメチレン)アミノ)ピリジン-3-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン。乾燥トルエン(3 mL)中の、実施例113(0.117 g、0.284 mmol)と、ナトリウムtert-ブトキシド(0.038 g、0.398 mmol)と、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(3 mg、0.011 mmol)と、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(14 mg、0.023 mmol)と、ベンゾフェノンイミン(0.062 g、0.341 mmol)との混合物を、2日間にわたって100 で、アルゴン雰囲気下で、密閉管中で加熱した。反応混合物を室温に冷まし、NaHCO₃飽和水溶液を加え、それを酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、表題化合物が粗生成物として得られ、それをさらに精製せずに以下の工程に使用した。HPLC保持時間：4.74分；MS：545(M+H)。

20

【0482】

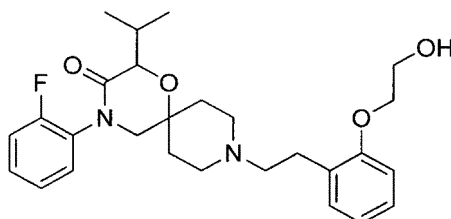
工程2：表題化合物。THF/10%のHCl水溶液の2：1混合物(6 mL)中の工程1で得られた粗生成物の溶液を室温で一晩攪拌した。1MのNaOH水溶液を、pH>10になるまで加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン(1：9)の勾配)によって精製したところ、表題化合物(0.049 g、2工程で45%の収率)が得られた。HPLC保持時間：2.89分；MS：381.2(M+H)。

30

【0483】

実施例281：4-(2-フルオロフェニル)-9-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン

【化124】



40

DMF(0.8 mL)中の実施例297(0.065 g、0.152 mmol)、炭酸エチレン(0.015 mL、0.229 mmol)およびK₂CO₃(0.042 g、0.305 mmol)の溶液を、密閉管中で一晩、110 で攪拌した。水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を組み合わせ、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾

50

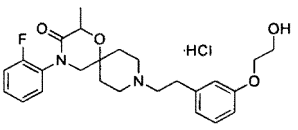
燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（39 mg、55%の収率）が得られた。HPLC保持時間：4.45分；MS：471.3（M+H）。

【0484】

上記の対応する実施例から出発して、実施例282の調製にこの方法を使用した：

【0485】

【表94】

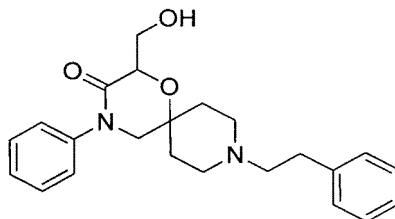
実施例		化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
282		4-(2-フルオロフェニル)-9-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル)-2-メチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	3.54	443.2

実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

【0486】

実施例283：2-(ヒドロキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン

【化125】



THF/AcOH 9：1の混合物（15 mL）中の、実施例19（遊離塩基）（1.53 g、3.26 mmol）と、水酸化パラジウム（306 mg、炭に担持されて20重量%）との混合物を、3バールのH₂下で一晩、50℃で加熱した。固体をろ去し、溶媒を蒸発乾固させた。反応が完了するまで、毎回、新鮮な触媒を加えながら、この水素化サイクルを3回繰り返した。最後に、固体をろ去し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：9）の勾配）によって精製したところ、表題化合物（0.657 g、53%の収率）が得られた。HPLC保持時間：3.44分；MS：381.2（M+H）。

【0487】

実施例284：4-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩

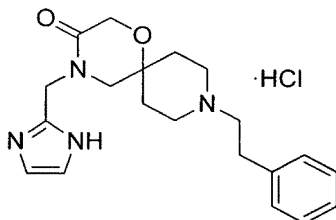
10

20

30

40

【化126】



実施例168 (遊離塩基) (0.051 g、0.115 mmol) と、パラジウム (10 mg、炭に担持されて10重量%) と、MeOH中の数滴のAcOH (2 mL) との混合物を、5バールのH₂下で一晩、65 °Cで加熱した。反応が完了するまで、毎回、新鮮な触媒および数滴のAcOHを加え、3バールのH₂下で、65 °Cで加熱しながら、この水素化サイクルを3回繰り返した。最後に、固体をろ去し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール:ジクロロメタン (1:4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基 (0.012 g、30%の収率) として得られた。

【0488】

実施例1に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

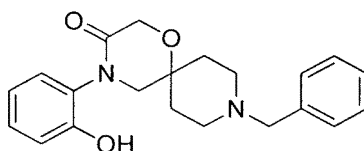
【0489】

HPLC保持時間: 2.90分; MS: 355.2 (M+H).

【0490】

実施例285: 9-ベンジル-4-(2-ヒドロキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン

【化127】



ジクロロメタン (5 mL) 中の実施例2 (0.119 g、0.325 mmol) の溶液に、三臭化ホウ素溶液 (0.97 mL、ジクロロメタン中1 M、0.97 mmol) を -78 °Cで滴下して加えた。反応混合物を、2時間にわたって -40 °Cに温めた。次に、8 MのNaOH水溶液を、pH 12になるまで加え、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせ、塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール:ジクロロメタン (1:9) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (0.040 g、35%の収率) が得られた。HPLC保持時間 (方法B): 3.43分; MS: 353.1 (M+H).

【0491】

上記の対応する実施例から出発して、実施例286~302の調製にこの方法を使用した:

【0492】

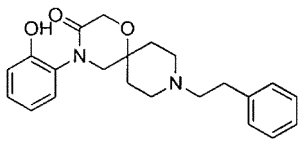
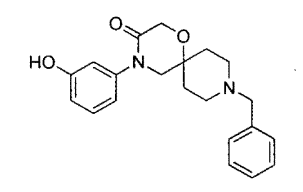
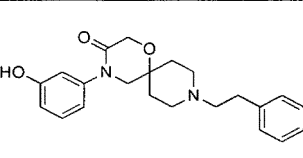
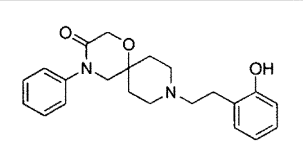
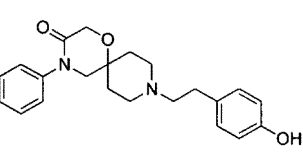
10

20

30

40

【表 9 5】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
286		4-(2-ヒドロキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.50 (method B)	367.2
287		9-ベンジル-4-(3-ヒドロキシフェニル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.39 (method B)	353.1
288		4-(3-ヒドロキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.37	367.2
289		9-(2-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.69	367.1
290		9-(4-ヒドロキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	2.91	367.1

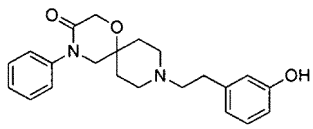
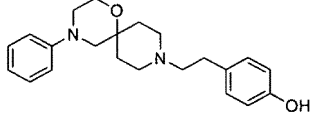
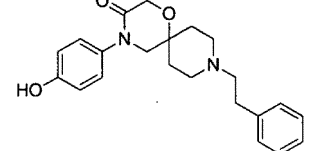
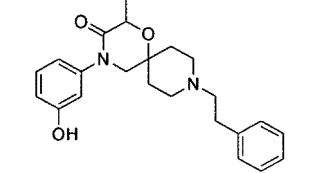
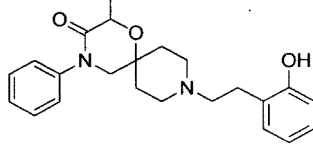
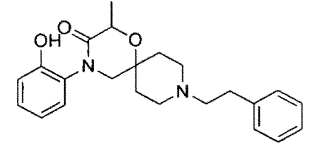
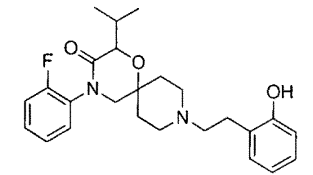
10

20

30

【 0 4 9 3 】

【表 96】

291		9-(3-ヒドロキシフェニル)- 4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.04	367.1
292		4-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 9-イル)エチル)フェノール	3.75	353.2
293		4-(4-ヒドロキシフェニル)-2- メチル-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.59	381.2
294		4-(3-ヒドロキシフェニル)-2- メチル-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.67	381.2
295		9-(2-ヒドロキシフェニル)- 2-メチル-4-フェニル-1-オキサ- 4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	4.09	381.2
296		4-(2-ヒドロキシフェニル)-2- メチル-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.78	381.2
297		4-(2-フルオロフェニル)-9-(2- ヒドロキシフェニル)-2- イソプロピル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	4.95	427.2

10

20

30

40

【表 97】

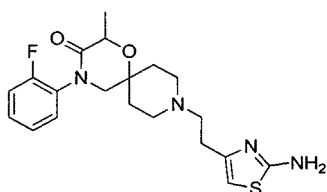
298		4-(2-フルオロフェニル)-9-(3- ヒドロキシフェネチル)-2- メチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.49	399.2
299		2-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 9-イル)エチル)フェノール	5.01	367.2
300		9-(2-ヒドロキシフェネチル)- 4-(ピリジン-2-イルメチル)-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン塩酸塩	3.31	382.2
301		4-(2-フルオロフェニル)-2- (ヒドロキシメチル)-9-(2- ヒドロキシフェネチル)-1-オキサ- 4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.51	415.2
302		4-(2-フルオロフェニル)-2-(3- ヒドロキシプロピル)-9- フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 3-オン	3.82	427.2

示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

【0495】

実施例 303 : 9 - (2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) エチル) - 4 - (2 - フ
ルオロフェニル) - 2 - メチル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカ
ン - 3 - オン

【化 1 2 8】



ジクロロメタン (0 . 5 m L) 中の実施例 1 4 0 (0 . 0 6 7 g 、 0 . 1 3 m m o l)

10

20

30

40

50

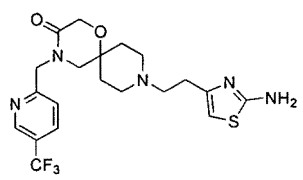
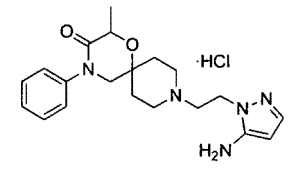
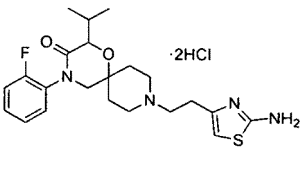
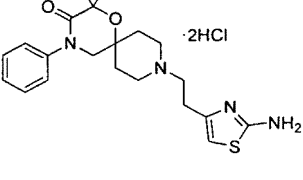
の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL、1.32 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に、それを濃縮乾固させた。残渣を水およびジクロロメタンに取り込み、1 N の NaOH 水溶液を用いて、pH を塩基性に調整した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで逆抽出した。有機相を組み合わせて、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (0.028 g、54% の収率) が得られた。HPLC 保持時間 : 3.03 分 ; MS : 405.1 (M+H) .

【0496】

上記の対応する実施例から出発して、実施例 304 ~ 309 の調製にこの方法を使用した :

【0497】

【表98】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
304		9-(2-(2-アミノアゾール-4-イル)エチル)-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	3.08	456.1
305		9-(2-(5-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-2-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン塩酸塩	2.68	370.2
306		9-(2-(2-アミノアゾール-4-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン二塩酸塩	3.76	433.2
307		8-(2-(2-アミノアゾール-4-イル)エチル)-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン二塩酸塩	3.11	399.2

【0498】

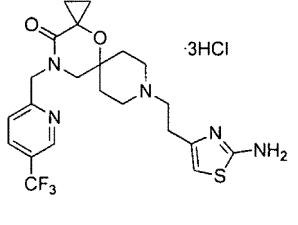
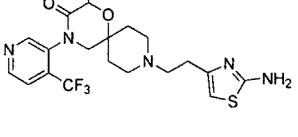
10

20

30

40

【表 99】

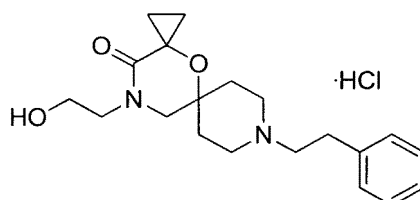
308		8-[2-(2-アミノアゾール4-イル)エチル]-12-[[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-13-オン三塩酸塩	3.43	482.2
309		9-(2-(2-アミノアゾール4-イル)エチル)-2-メチル-4-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-オン	2.98	456.1

示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

【0499】

実施例 310 : 12 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8 - フェネチル - 4 - オキサ - 8 , 12 - ジアザスピロ [2 . 1 . 5 . 3] トリデカン - 13 - オン塩酸塩

【化 129】



THF / 1 M の HCl 水溶液 1 : 1 の混合物 (2 mL) 中の実施例 185 (0 . 105 g 、 0 . 155 mmol) の溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に、NaHCO₃ 飽和溶液を、pH 8 になるまで加えた。水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を組み合わせ、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 4) の勾配) によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基 (0 . 036 g 、 100 % の収率) として得られた。

【0500】

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

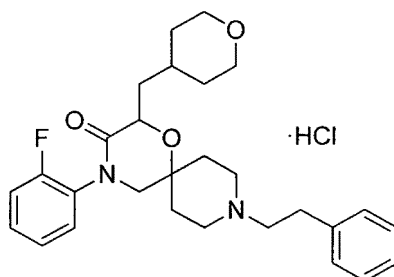
【0501】

HPLC 保持時間 : 3 . 30 分 ; MS : 345 . 2 (M + H) .

【0502】

実施例 311 : 4 - (2 - フルオロフェニル) - 9 - フェネチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - オン塩酸塩

【化 1 3 0】



10

酢酸エチル (2 mL) 中の、実施例 80 (0.054 g、0.116 mmol) と、パラジウム (16 mg、炭に担持されて 10 重量%) との混合物を、3 バールの H₂ 下で一晩、30 で加熱した。次に、固体をろ去し、溶媒を減圧下で除去したところ、表題化合物がその遊離塩基 (0.049 g、91% の収率) として得られた。

【0503】

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

【0504】

HPLC 保持時間: 4.53 分; MS: 467.3 (M+H).

20

【0505】

上記の対応する実施例から出発して、実施例 312 ~ 314 の調製にこの方法を使用した:

【0506】

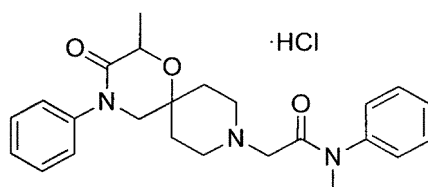
【表 100】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
312		4-(2-フルオロフェニル)-2- イソプロピル-9-フェネチル-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	5.07	411.2
313		4-(2-フルオロフェニル)-2- イソプロピル-9-(2-(ピリジン-2- イル)エチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.00	412.2
314		4-(2-フルオロフェニル)-2-(3- メトキシプロピル)-9- フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3- オン塩酸塩	4.52	441.2

【0507】

実施例 315 : N - メチル - 2 - (2 - メチル - 3 - オキソ - 4 - フェニル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 9 - イル) - N - フェニルアセトアミド塩酸塩

【化 131】



乾燥 THF (2 mL) 中の実施例 71 (24 mg 、 0 . 170 mmol) の溶液に、NaH (10 mg 、 鉱油中 60 重量 % 、 0 . 069 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に、ヨードメタン (0 . 067 mL 、 0 . 170 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを反応混合物に加え、有機相を、NaHCO₃ 飽和溶液、次に塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 9) の勾配) によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基 (32 mg 、 46 % の収率) として得られた。

【0508】

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

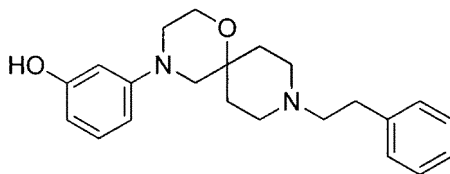
【0509】

HPLC 保持時間：3.64分；MS：408.2 (M+H)。

【0510】

実施例316：3-(9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェノール

【化132】



10

THF (3.2 mL) 中の実施例288 (0.055 g、0.150 mmol) の溶液に、LiAlH₄ 溶液 (0.60 mL、THF 中 1 M、0.60 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を 70 °C で 2 時間 攪拌した。次に、水および 1 M の NaOH 水溶液を加えた。得られた懸濁液を、セライトのパッドに通してろ過し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン (0.5 : 9.5) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (0.037 g、70% の収率) が得られた。HPLC 保持時間：3.89分；MS：353.2 (M+H)。

20

【0511】

上記の対応する実施例から出発して、実施例317～331の調製にこの方法を使用した：

【0512】

【表101】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
317		9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	5.01 (方法B)	337.2
318		3-(9-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)フェノール	3.88	339.2

30

40

【0513】

【表 102】

319		2-(メトキシメチル)-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩	4.77	381.2
320		9-(3-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩	4.65	367.2
321		2-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	4.72	353.1
322		3-(2-(4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェノール	3.90	353.2
323		2-(9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-イル)エタノール塩酸塩	4.09	381.2
324		4-ベンジル-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン二塩酸塩	4.93	351.2
325		9-フェネチル-4-(チアゾール-4-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン二塩酸塩	3.48	358.2

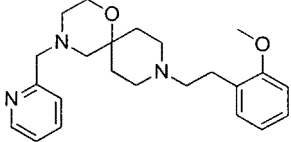
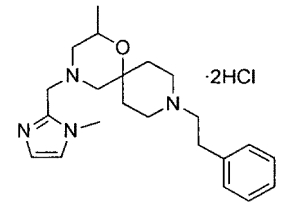
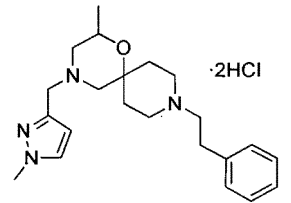
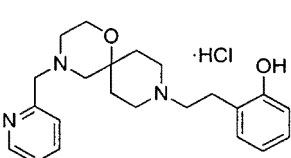
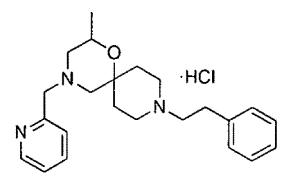
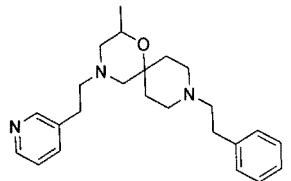
10

20

30

40

【表 103】

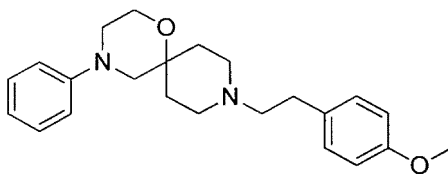
326		9-(2-メトキシフェネチル)- 4-(ピリジン-2-イルメチル)-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン	3.62	382.2	
327		2-メチル-4-((1-メチル- 1H-イミダゾール-2-イル)メチル)- 9-フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン 二塩酸塩	3.60	369.2	10
328		2-メチル-4-((1-メチル- 1H-ピラゾール-3-イル)メチル)- 9-フェネチル-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン 二塩酸塩	3.64	369.2	20
329		2-(2-(4-(ピリジン-2- イルメチル)-1-オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン- 9-イル)エチル)フェノール 塩酸塩	3.71	368.2	
330		2-メチル-9-フェネチル-4- (ピリジン-2-イルメチル)-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン 塩酸塩	4.03	366.2	30
331		2-メチル-9-フェネチル-4- (2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1- オキサ-4,9- ジアザスピロ[5.5]ウンデカン 塩酸塩	4.02	380.2	40

示される場合、実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

【0515】

実施例 332 : 9 - (4 - メトキシフェネチル) - 4 - フェニル - 1 - オキサ - 4 , 9 -
ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン

【化133】



THF (6.5 mL) 中の実施例 52 (0.150 g、0.394 mmol) の溶液に、LiAlH₄ 溶液 (1.58 mL、THF 中 1 M、1.58 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。次に、水および 1 M の NaOH 水溶液を加えた。得られた懸濁液をセライトのパッドに通してろ過し、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣をエタノール (1.7 mL) に溶解させ、パラジウム (13 mg、炭に担持されて 10 重量%) を加えた。得られた混合物を、室温で一晩、3 パールの H₂ 下で攪拌した。次に、固体をろ去し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール : ジクロロメタン (1 : 9) の勾配) によって精製したところ、表題化合物 (0.079 g、55% の収率) が得られた。HPLC 保持時間 : 4.56 分 ; MS : 367.2 (M+H) .

10

【0516】

上記の対応する実施例から出発して、実施例 333 ~ 334 の調製にこの方法を使用した :

20

【0517】

【表104】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
333		4-(3-メトキシフェニル)-9-フェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩	4.64	367.2
334		9-(2-メトキシフェネチル)-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩	4.65	367.2

30

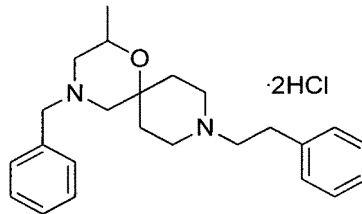
実施例1に記載されるように塩酸塩を調製した。

40

【0518】

実施例 335 : 4 - ベンジル - 2 - メチル - 9 - フェネチル - 1 - オキサ - 4 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン二塩酸塩

【化 1 3 4】



THF (5 mL) 中の中間体 9C (0.142 g、0.518 mmol) およびベンズアルデヒド (0.105 mL、1.035 mmol) の溶液に、酢酸 (0.064 mL、1.138 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.219 g、1.035 mmol) を少しずつ加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、1 M の NaOH 水溶液の添加によって、混合物の pH を 9 に調整し、それをジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン (1 : 9) の勾配) によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基 (114 mg、60% の収率) として得られた。

10

【0519】

20

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

【0520】

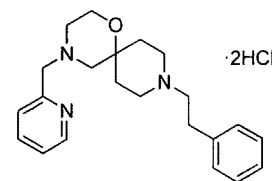
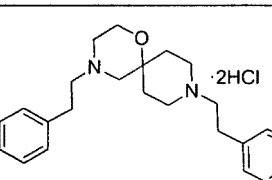
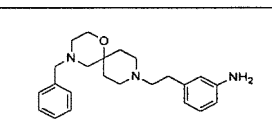
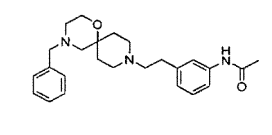
HPLC 保持時間：5.36 分；MS：365.2 (M + H) .

【0521】

好適な出発材料および保護、脱保護工程を用いて、実施例 336 ~ 339 の調製にこの方法を使用した：

【0522】

【表 105】

実施例	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
336		9-フェネチル-4-(ピリジン-2-イルメチル)-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン二塩酸塩	3.65	352.2
337		4,9-ジフェネチル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン二塩酸塩	4.84	365.2
338		3-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)アニリン	3.87	366.2
339		N-(3-(2-(4-ベンジル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)エチル)フェニル)アセトアミド	3.90	408.2

10

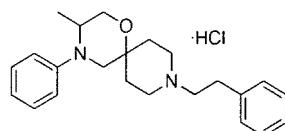
20

【0523】

実施例 340 : 3-メチル-9-フェネチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン塩酸塩

30

【化135】



工程 1 : 3-メチル-4-フェニル-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカントリフルオロアセテート。ジクロロメタン(0.8 mL)中の中間体 11(0.078 g、0.225 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.16 mL、9.1 mmol)を加え、反応混合物を 40 で 2 時間加熱した。溶媒を蒸発乾固させたところ、表題化合物が粗生成物(0.156 g、定量的収率、52 重量%)として得られ、それをさらに精製せずに以下の工程に使用した。HPLC 保持時間: 2.79 分; MS: 247 (M+H)。

40

【0524】

工程 2 : 表題化合物: THF(2 mL)中の工程 1 で得られた粗生成物(0.156 g、52 重量%、0.22 mmol)およびフェニルアセトアルデヒド(0.054 g、0.45 mmol)の溶液に、酢酸(0.028 mL、0.48 mmol)を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.09

50

5 g、0.45 mmol) を少しずつ加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、1 M の NaOH 水溶液の添加によって、混合物の pH を 9 に調整し、それをジクロロメタンで抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタンからメタノール：ジクロロメタン（1：4）の勾配）によって精製したところ、表題化合物がその遊離塩基（10 mg、13% の収率）として得られた。

【0525】

実施例 1 に記載されるように、前の化合物をその塩酸塩に転化した。

【0526】

HPLC 保持時間：5.04 分；MS：351.2 (M+H) .

10

【0527】

好適な出発材料を用いて、実施例 218 に記載される手順にしたがって、実施例 341 ~ 343 を調製した：

【0528】

【表 106】

実施例	EST	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
341	EST0073428. A		8-(2,5-ジフルオロフェネチル)- 12-(2- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)- 4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン- 13-オン	4.49	482.2
342	EST0073447. A		8-(2,5-ジフルオロフェネチル)- 12-(4- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)- 4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン -13-オン	4.43	482.2
343	EST0073472. A		8-(2,5-ジフルオロフェネチル)- 12-(3- (トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)- 4-オキサ-8,12- ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン -13-オン	4.59	482.2

20

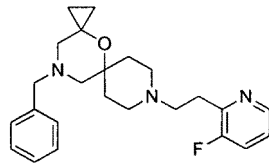
30

40

【0529】

実施例 344：12-ベンジル-8-(2-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン (EST0073850 号明細書)

【化 1 3 6】



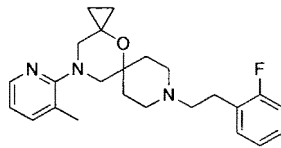
好適な出発材料を用いて、溶媒としてのエタノールを還流させながら、実施例 3 3 に記載される手順にしたがって、実施例 3 4 4 を調製した。HPLC 保持時間（方法 C）：4 . 7 2 分；MS：3 9 6 . 2（M + H）。

10

【0 5 3 0】

実施例 3 4 5：8 - (2 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) エチル) - 1 2 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - オキサ - 8 , 1 2 - ジアザジスピロ [2 . 1 . 5 . 3] トリデカン (EST 0 0 7 4 0 6 7 . A 号明細書)

【化 1 3 7】



20

出発材料として実施例 2 2 0 を用いて、実施例 3 1 6 に記載される手順にしたがって、実施例 3 4 5 を調製した。HPLC 保持時間（方法 C）：5 . 0 0 分；MS：3 9 6 . 2（M + H）。

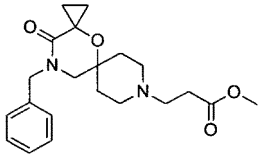
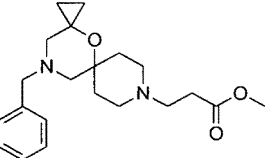
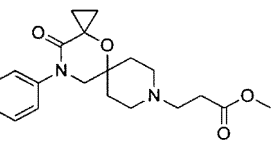
【0 5 3 1】

好適な出発材料を用いて、実施例 5 1 に記載される手順にしたがって、実施例 3 4 6 ~ 3 4 8 を調製した：

【0 5 3 2】

30

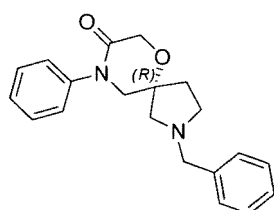
【表 107】

実施例	EST	構造	化学名	保持時間 (分)	MS (M+H)
346	EST0073425. A		メチル3-(12-ベンジル-13-オキソ-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)プロパノエート	3.37	373.2
347	EST0073445. A		メチル3-(12-ベンジル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)プロパノエート	4.19	359.2
348	EST0073446. A		メチル3-(13-オキソ-12-フェニル-4-オキサ-8,12-ジアザスピロ[2.1.5.3]トリデカン-8-イル)プロパノエート	3.12	359.1

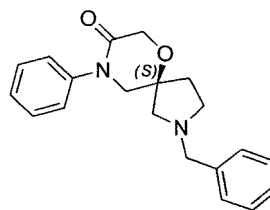
【0533】

実施例349および350：(R)-2-ベンジル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン(EST0074477.A号明細書)および(S)-2-ベンジル-9-フェニル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-オン(EST0074478.A号明細書)

【化138】



実施例349



実施例350

実施例7から出発して、キラル分取HPLC分離(カラム：Chiralpak IA; 温度：周囲温度; 流量：55 mL/分; 溶離剤：n-ヘプタン/EtOH 96/04 v/v+0.1%のDEA)を行って、実施例349および350を得た。

【0534】

HPLC保持時間(方法C)：3.84分; MS：323.1(M+H)

【0535】

μ-オピオイド受容体および₁-受容体に対する結合に関する実施例の表：

生物学的活性

薬理学的研究

ヒト₁受容体放射性リガンドアッセイ

ヒト₁受容体に対する試験化合物の結合特性を調べるために、トランスフェクトされ

10

20

30

40

50

たHEK-293膜および $[^3\text{H}]$ (+)-ペンタゾシン(Perkin Elmer、NET-1056)を、放射性リガンドとして使用した。緩衝液または $10\ \mu\text{M}$ のハロペリドールのいずれかの非存在下または存在下で、 $7\ \mu\text{g}$ の膜懸濁液、 $5\ \text{nM}$ の $[^3\text{H}]$ (+)-ペンタゾシンを用いて、全結合および非特異的結合のそれぞれについてアッセイを行った。結合用緩衝液は、 $\text{pH}8$ でトリス-HCl $50\ \text{mM}$ を含有していた。プレートを 37°C で 120 分間インキュベートした。インキュベーション期間後、次に、反応混合物を、MultiScreen HTS、FCプレート(Millipore)に移し、ろ過し、プレートを、氷冷した $10\ \text{mM}$ のトリス-HCl($\text{pH}7.4$)で3回洗浄した。フィルタを乾燥させ、EcoScint液体シンチレーションカクテルを用いて、MicroBetaシンチレーションカウンタ(Perkin-Elmer)中で、約 40% の効率で計数した。

10

【0536】

ヒト μ -オピオイド受容体放射性リガンドアッセイ

ヒト μ -オピオイド受容体に対する試験化合物の結合特性を調べるために、トランスフェクトされたCHO-K1細胞膜および $[^3\text{H}]$ -DAMGO(Perkin Elmer、ES-542-C)を、放射性リガンドとして使用した。緩衝液または $10\ \mu\text{M}$ のナロキソンのいずれかの非存在下または存在下で、 $20\ \mu\text{g}$ の膜懸濁液、 $1\ \text{nM}$ の $[^3\text{H}]$ -DAMGOを用いて、全結合および非特異的結合のそれぞれについてアッセイを行った。結合用緩衝液は、 $\text{pH}7.4$ でトリス-HCl $50\ \text{mM}$ 、 MgCl_2 $5\ \text{mM}$ を含有していた。プレートを 27°C で 60 分間インキュベートした。インキュベーション期間後、次に、反応混合物を、MultiScreen HTS、FCプレート(Millipore)に移し、ろ過し、プレートを、氷冷した $10\ \text{mM}$ のトリス-HCl($\text{pH}7.4$)で3回洗浄した。フィルタを乾燥させ、EcoScint液体シンチレーションカクテルを用いて、MicroBetaシンチレーションカウンタ(Perkin-Elmer)中で、約 40% の効率で計数した。

20

【0537】

結果：

本発明は、 μ_1 受容体および μ -オピオイド受容体の二重のリガンドとして働く化合物または化学的に関連する一連の化合物を提供することを目的としているため、 μ_1 受容体および μ -オピオイド受容体の二重のリガンドとして働く化合物、特に、両方の受容体について好ましくは $1000\ \text{nM}$ 未満、より好ましくは $500\ \text{nM}$ 未満、さらにより好ましくは $100\ \text{nM}$ 未満である K_i として表される結合を有する化合物が選択されるのが非常に好ましい実施形態である。

30

【0538】

K_i として表される μ_1 受容体および μ -オピオイド受容体に対する結合を表すために、以下の尺度が採用されている：

- + $K_i - \mu$ および $K_i - \mu_1$ が両方とも $500\ \text{nM}$ 以上である
- ++ 一方の K_i が $500\ \text{nM}$ 未満である一方、他方の K_i は $500\ \text{nM}$ 以上である
- +++ $K_i - \mu$ および $K_i - \mu_1$ が両方とも $500\ \text{nM}$ 未満である
- ++++ $K_i - \mu$ および $K_i - \mu_1$ が両方とも $100\ \text{nM}$ 未満である

40

【0539】

本出願において調製される全ての化合物は、 μ_1 受容体および μ -オピオイド受容体に対する結合を示し、特に、以下の結合結果が示される：

【0540】

【表 108】

実施例	μ および σ_1 の 2 つに 対する結合
1	++
2	++
3	++
4	++
5	+++
6	++
7	++
8	++
9	++++

【 0 5 4 1 】

【表 109】

10a	++++
10b	++++
11	++++
12a	+++
12b	++++
13	++++
14	++++
15	+++
16	++
17	++++
18	++++
19	++++
20	++
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	++++
29	+++
30	+
31	+++
32	++
33	+++
34	+
35	++
36	+
37	+++
38	+++
39	+

10

20

30

【 0 5 4 2 】

【表 1 1 0】

40	++
41	++
42	+
43	+
44	++
45	++++
46	+++
47	+++
48	+
49	++
50	+++
51	++++
52	++
53	++++
54	++++
55	++++
56	++
57	++++
58	++++
59	++
60	+++
61	+++
62	++++
63	++
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	++
70	++

10

20

30

【 0 5 4 3 】

【表 1 1 1】

71	+
72	++
73	+++
74	+++
75	++++
76	++
77	++
78	+
79	+++
80	+++
81	++
82	+
83	++++
84	++
85	+
86	++++
87	+
88	+++
89	+++
90	++++
91	+++
92	+
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+
98	+++
99	+
100	+++
101	++
102	+++

10

20

30

【 0 5 4 4 】

【表 1 1 2】

103	+
104	+
105	++++
106	+
107	+
108	+
109	++++
110	+
111	++
112	+++
113	+
114	+++
115	+++
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	++
124	+
125	++
126	++++
127a	++
127b	++++
128	+
129	+
130	+++
131	++
132	+++
133	++
134	++
135	++

10

20

30

【 0 5 4 5 】

【表 1 1 3】

136	+++
137	++++
138	++++
139	+
140	+
141	+++
142	+++
143	+
144	+++
145	+
146	+
147	+
148	+
149	++
150	+
151a	+++
151b	+++
151c	+++
151d	+++
152	++++
153	++++
154	++++
155	++++
156	++++
157	++++
158	++++
159	++++
160	++++
161	+++
162	+++
163	++
164	++++

10

20

30

【 0 5 4 6 】

【表 1 1 4】

165	++
166	+++
167	++++
168	++
169	++
170	+
171	+++
172	++
173	++++
174	++++
175	+++
176	+++
177	++++
178	++
179	+
180	+++
181	+
182	+
183	+
184	++
185	+
186	+
187	++++
188	++
189	+++
190	+++
191	+++
192	++++
193	++++
194	+++
195	+++

10

20

30

【 0 5 4 7 】

【表 1 1 5】

196	++
197	++
198	++
199	+
200	++
201	++
202	+++
203	++
204	++
205	++
206	++++
207	++++
208	++++
209	+++
210	++
211	+++
212	+
213	++++
214	++++
215	+++
216	+++
217	+++
218	+++
219	+++
220	+++
221	+++
222a	+++
222b	+
223	++++
224	++++
225	++++
226	++++

10

20

30

【 0 5 4 8 】

【表 1 1 6】

227	+
228	+++
229	++++
230	++
231	+
232	++
233	+++
234	+++
235	+
236	+
237	+
238	++++
239	+
240	+
241	++
242	++
243	+++
244a	+++
244b	++++
245	++
246	+++
247	++
248	++
249	+
250	+
251	+++
252	+
253	+
254	++
255	+
256	+++
257	+++
258	++
259	+

10

20

30

【 0 5 4 9 】

【表 1 1 7】

260	+++	
261	+++	
262	+++	
263	+++	
264	+++	
265	++	
266	+++	
267	+	10
268	+	
269	+	
270	+	
271	++	
272	++	
273	+	
274	+++	
275	+	
276	+++	
277	++++	20
278	+++	
279	++	
280	+	
281	++	
282	++++	
283	+++	
284	+	
285	++	
286	++	
287	++	30
288	+++	
289	+++	
290	++	

【 0 5 5 0 】

【表 1 1 8】

291	+++
292	++
293	++
294	++
295	++++
296	++
297	++++
298	++++
299	++++
300	++
301	++
302	+++
303	+++
304	+++
305	+
306	++
307	+++
308	++
309	+
310	+
311	+++
312	++++
313	+++
314	+++
315	+
316	+++
317	+++
318	+++
319	+++
320	++
321	++

10

20

30

【 0 5 5 1】

【表 1 1 9】

322	+++
323	+++
324	++++
325	+++
326	+++
327	+++
328	++
329	++++
330	++++
331	++
332	++
333	++
334	++
335	++++
336	++++
337	++
338	+
339	++++
340	+++
341	++
342	+++
343	+++
344	++++
345	+++
346	++
347	+++
348	+
349	+
350	+

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(74)代理人 100161665

弁理士 高橋 知之

(74)代理人 100121153

弁理士 守屋 嘉高

(74)代理人 100178445

弁理士 田中 淳二

(74)代理人 100188994

弁理士 加藤 裕介

(72)発明者 ヴィルジリ - ベルナド, マリナ

スペイン国, 0 8 0 2 3 パルセロナ, ピーアイ レセプス 1 1, プリモ 1ア

(72)発明者 アロンソ - サルマ, モニカ

スペイン国, 0 8 0 2 4 パルセロナ, セ/アルジェントナ 2 0, テルセロ 1ア

(72)発明者 アレグレット - モリナ, カルロス

スペイン国, 0 8 0 2 6 パルセロナ, アヴェニーダ メリディアナ 1 5 7 プリモ

(72)発明者 アルマンサ - ロサレス, カルメン

スペイン国, 0 8 0 2 2 パルセロナ, セ/テオドラ ラマドリッド 4 1 エント.クアルト

(72)発明者 ガルシア ロペス, モニカ

スペイン国, 0 8 0 1 8 パルセロナ, セグンド 1ア, 9 1 1, グラン ヴィア デ レス コーツ カタラネス

審査官 東 裕子

(56)参考文献 国際公開第2007/124136(WO, A1)

特表2005-517682(JP, A)

国際公開第93/013101(WO, A1)

米国特許第04353900(US, A)

特表2014-508169(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

CAplus/REGISTRY(STN)