

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4527732号
(P4527732)

(45) 発行日 平成22年8月18日 (2010. 8. 18)

(24) 登録日 平成22年6月11日 (2010. 6. 11)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 471/10 1 O 1

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

C O 7 D 471/10 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/438

A 6 1 P 25/18 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/04 (2006. 01)

A 6 1 P 25/18

請求項の数 22 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-548180 (P2006-548180)
 (86) (22) 出願日 平成16年12月30日 (2004. 12. 30)
 (65) 公表番号 特表2007-517815 (P2007-517815A)
 (43) 公表日 平成19年7月5日 (2007. 7. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2004/014840
 (87) 国際公開番号 W02005/068462
 (87) 国際公開日 平成17年7月28日 (2005. 7. 28)
 審査請求日 平成18年9月8日 (2006. 9. 8)
 (31) 優先権主張番号 04100034.0
 (32) 優先日 平成16年1月8日 (2004. 1. 8)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ヨリドン, ジネーゼ
 スイス国、ツューハー-4223 ブラウ
 エン、シュトゥッツハルデ 2

最終頁に続く

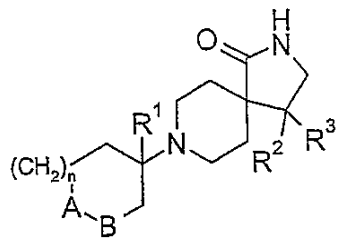
(54) 【発明の名称】 グリシントランスポータ1およびグリシントランスポータ2の阻害物質としてのジアザスピロピ
 ペリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I:

【化1】



I

(式中、

A - Bは、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-S-、-S-
 -CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-N(R⁴)-CH₂-または
 -CH₂-N(R⁴)-であり；

R¹は、低級アルキル、低級アルケニルもしくはシクロアルキルであるか、またはハロ
 ゲン、シアノ、低級アルキル、CF₃、OCF₃もしくは低級アルコキシからなる群から選
 択される置換基1もしくは2個によって場合により置換されるアリールであるか、または
 ハロゲン、低級アルキル、CF₃もしくは低級アルコキシからなる群から選択される置換

基 1 もしくは 2 個によって場合により置換されるヘテロアリールであり；

R^2 は、低級アルキルもしくはシクロアルキルであるか、またはハロゲン、低級アルキル、 CF_3 もしくは低級アルコキシからなる群から選択される置換基 1 もしくは 2 個によって場合により置換されるアリールであるか、またはハロゲン、低級アルキル、 CF_3 もしくは低級アルコキシからなる群から選択される置換基 1 もしくは 2 個によって場合により置換されるヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、低級アルキルまたはベンジルであり；

R^4 は、水素またはベンジルであり；

n は、0、1 または 2 である）

で示される化合物、および薬学的に利用され得るその塩。

10

【請求項 2】

A - B が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ または $-N(R^4)-CH_2-$ であり；

R^1 が、低級アルキル、低級アルケニルもしくはシクロアルキルであるか、またはハロゲン、シアノ、低級アルキル、 CF_3 、 OCF_3 もしくは低級アルコキシからなる群から選択される置換基 1 もしくは 2 個によって場合により置換されるフェニルであるか、または低級アルキルによって場合により置換されるヘテロアリールであり；

R^2 が、低級アルキルであるか、またはハロゲン、低級アルキル、 CF_3 もしくは低級アルコキシからなる群から選択される置換基 1 個によって場合により置換されるフェニルであるか、またはヘテロアリールであり；

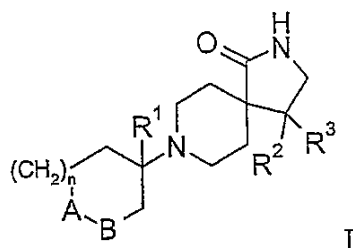
20

R^3 が、水素であり；

R^4 が、ベンジルであり；

n が、1 または 2 である、請求項 1 記載の式 I：

【化 2】



I

30

で示される化合物、および薬学的に利用され得るその塩。

【請求項 3】

n が、1 である、請求項 2 記載の式 I で示される化合物。

【請求項 4】

A - B が、 $-CH_2-CH_2-$ である、請求項 3 記載の式 I で示される化合物。

【請求項 5】

R^1 および R^2 が、ハロゲンまたは低級アルキルによって場合により置換されるフェニルである、請求項 4 記載の式 I で示される化合物。

40

【請求項 6】

該化合物が、

rac - 4 - フェニル - 8 - (1 - フェニルシクロヘキシル) - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン、

rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - シクロヘキシル] - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン、または

rac - 8 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - シクロヘキシル] - 4 - p - トリル - 2, 8 - ジアザスピロ [4. 5] デカン - 1 - オン、

である、請求項 5 記載の式 I で示される化合物。

【請求項 7】

50

R^1 がチエニルであり、 R^2 がハロゲンによって置換されるフェニルである、請求項4記載の式Iで示される化合物。

【請求項8】

該化合物が、

rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1 - チオフェン - 2 - イルシクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン、または

rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (1 - チオフェン - 3 - イルシクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン、

である、請求項7記載の式Iで示される化合物。

【請求項9】

10

R^1 がハロゲンによって場合により置換されるフェニルであり、 R^2 が低級ルアルキルである、請求項4記載の式Iで示される化合物。

【請求項10】

該化合物が、

rac - 8 - (1 - フェニルシクロヘキシル) - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン、または

rac - 8 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - シクロヘキシル] - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン、

である、請求項9記載の式Iで示される化合物。

【請求項11】

20

- A - B - が、- O - CH₂ - である、請求項3記載の式Iで示される化合物。

【請求項12】

- A - B - が、- CH₂ - O - である、請求項3記載の式Iで示される化合物。

【請求項13】

- A - B - が、- S - CH₂ - である、請求項3記載の式Iで示される化合物。

【請求項14】

- A - B - が、- N (ベンジル) - CH₂ - である、請求項3記載の式Iで示される化合物。

【請求項15】

n が、2である、請求項2記載の式Iで示される化合物。

30

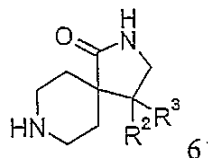
【請求項16】

該化合物が、rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - シクロヘプチル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オンである、請求項15記載の式Iで示される化合物。

【請求項17】

a) 式6 :

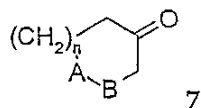
【化3】



40

で示される化合物を、酢酸およびトリメチルチオシアナートの存在下で、式7 :

【化4】



7

で示される化合物と反応させ、その後、式9

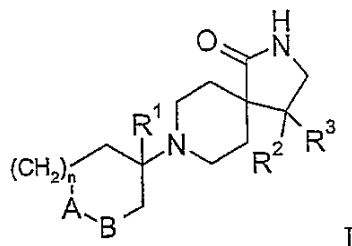
50

【化 5】

R¹Mghal 9

で示される対応する グリニャール試薬 と反応させて、式 I :

【化 6】



I

10

(式中、置換基は、請求項 1 のとおりであり、hal は、Cl、Br または I である) で示される化合物を得て、

b) 所望なら、得られるラセミ形態を対応する鏡像異性体に分離し、

所望なら、得られる化合物を、薬学的に許容され得る酸付加塩に変換することを含む、式 I で示される化合物および薬学的に許容され得るその塩の製造方法。

【請求項 18】

20

請求項 17 記載の方法または同等の方法により製造される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 記載の化合物 1 種以上、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬。

【請求項 20】

グリシン取込み阻害物質に基づく疾病の処置のための、請求項 19 記載の医薬。

【請求項 21】

疾病が、精神病、疼痛、記憶および学習における機能不全、精神分裂病、痴呆、注意欠陥障害またはアルツハイマー病である、請求項 20 記載の医薬。

【請求項 22】

精神病、疼痛、記憶および学習における神経変性機能不全、精神分裂病、痴呆、注意欠陥障害またはアルツハイマー病の処置用の医薬を製造するための、請求項 1 記載の化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

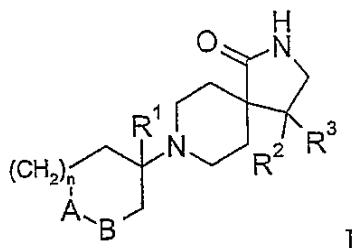
【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I :

【0002】

【化 7】



I

40

【0003】

(式中、

A - B は、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-S-、-S-CH₂-、-CH₂-C(O)-、-C(O)-CH₂-、-N(R⁴)-CH₂- または

50

- $\text{CH}_2 - \text{N}(\text{R}^4)$ - であり；

R^1 は、低級アルキル、低級アルケニルもしくはシクロアルキルであるか、またはハロゲン、シアノ、低級アルキル、 CF_3 、 OCF_3 もしくは低級アルコキシからなる群から選択される置換基 1 もしくは 2 個によって場合により置換されるアリールであるか、またはハロゲン、低級アルキル、 CF_3 もしくは低級アルコキシからなる群から選択される置換基 1 もしくは 2 個によって場合により置換されるヘテロアリールであり；

R^2 は、低級アルキルもしくはシクロアルキルであるか、またはハロゲン、低級アルキル、 CF_3 もしくは低級アルコキシからなる群から選択される置換基 1 もしくは 2 個によって場合により置換されるアリールであるか、またはハロゲン、低級アルキル、 CF_3 もしくは低級アルコキシからなる群から選択される置換基 1 もしくは 2 個によって場合により置換されたヘテロアリールであり；

R^3 は、水素、低級アルキルまたはベンジルであり；

R^4 は、水素またはベンジルであり；

n は、0、1 または 2 である）

で示される化合物、および薬学的に利用され得るその塩に関する。

【0004】

本発明は、一般式 I で示される化合物、それを含む医薬組成物、ならびに神経障害および神経精神障害の処置におけるその使用に関する。

【0005】

意外にも、一般式 I で示される化合物が、グリシントランスポータ 1 (GlyT-1) の良好な阻害物質であり、それがグリシントランスポータ 2 (GlyT-2) 阻害物質への良好な選択性を有することが見出された。

【0006】

精神分裂病は、偶発的陽性症状（例えば、妄想、幻覚、思考障害および精神病）および持続的陰性症状（例えば、感情鈍麻(flattened affect)、注意障害および社会的引きこもり）および認知障害を特徴とする、進行性で挫折的な神経疾患である（Lewis DA and Lieberman JA, Neuron, 2000, 28:325-33）。この数十年間の研究は、「ドーパミン機能亢進」仮説に焦点を絞り、それがドーパミン作動系の遮断を伴う、治療的介入に導いた（Vandenberg RJ and Aubrey KR., Exp. Opin. Ther. Targets, 2001, 5(4): 507-518; Nakazato A and Okuyama S, et al., 2000, Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98）。この薬理学的アプローチは、機能的結果のもっとも良い予測因子である陰性症状および認知症状にほとんど取り組んでいない（Sharma T., Br. J. Psychiatry, 1999, 174(suppl. 28):44-51）。

【0007】

精神分裂病の補足モデルが、非競合性 NMDA 受容体アンタゴニストである、フェンシクリジン (PCP) および関連剤（ケタミン）のような化合物により、グルタミン酸系を遮断することにより結果として生じる精神異常作用に基づいて、1960 年中期に提案された。興味深いことに、健常な志願者における PCP 誘導性精神異常作用は、陽性および陰性症状に加え、認知機能不全をも合併するため、患者の精神分裂病に非常に類似する（Javitt DC et al., 1999, Biol. Psychiatry, 45: 668-679 および本明細書内の参考文献）。その上、低レベルの NMDA R1 サブユニットを発現するトランスジェニックマウスは、薬理学的に誘導される精神分裂病モデルにおいて観察されるものと同様の挙動異常を示し、低 NMDA 受容体活性が精神分裂病様の挙動という結果になるモデルを支持する（Mohn AR et al., 1999, Cell, 98: 427-236）。

【0008】

グルタミン酸神経伝達、特に、NMDA 受容体活性は、シナプス可塑性、学習および記憶において重要な役割を演じ、そのような NMDA 受容体は、シナプス可塑性および記憶形成の閾値をゲートする (gating) ための段階的スイッチとして作用すると思われる（Hebb DO, 1949, The organization of behavior, Wiley, NY; Bliss TV and Collingridge GL, 1993, Nature, 361: 31-39）。NMDA NR2B サブユニットを過剰発現するトラ

10

20

30

40

50

ンスジェニックマウスは、高いシナプス可塑性および優れた、学習および記憶能力を示す (Tang JP et al., 1999, Nature: 401, 63-69)。

【0009】

こうして、グルタミン酸の欠如が精神分裂病の病態生理学に関係する場合、特に、NMDA受容体活性を介する、グルタミン酸伝達の増加が、抗精神亢進作用および認知亢進作用の両方をもたらすと予測される。

【0010】

アミノ酸グリシンは、CNS内で、少なくとも2つの機能を有することが知られている。それは、阻害的アミノ酸として作用し、ストリキニン感受性グリシン受容体に結合し、興奮活性にも影響を与えて、N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体機能のため、グルタミン酸と共に、重要なコアゴニストとして作用する。グルタミン酸がシナプス末端から活性依存的な手法で放出される間、グリシンは見かけ上、一定のレベルで存在し、グルタミン酸への応答のための受容体を調節/制御するようにみえる。

【0011】

神経伝達物質のシナプス濃度を制御するのに最も効果的な方法の一つが、シナプスでの再取込みに影響を与えることである。細胞外空間から神経伝達物質を除去することによる神経伝達物質トランスポータは、それらの細胞外寿命を制御し、それにより、シナプス伝達の大きさを調節することができる (Gainetdinov RR et al, 2002, Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373)。

【0012】

グリシントランスポータは、神経伝達物質トランスポータのナトリウムおよび塩素類の一部を形成し、シナプス前の神経末端へのグリシンの再取込みおよび周辺の細密なグリアプロセス (glial processes) により、シナプス後のグリシン性作用の終結および低細胞外グリシン濃度の維持において重要な役割を果たす。

【0013】

2つの異なるグリシントランスポータ遺伝子が、ほ乳類脳からクローン化され (GlyT-1およびGlyT-2)、それらは、~50%アミノ酸配列相同性の2種のトランスポータを生成する。GlyT-1は、別のスプライシングおよび別のプロモータ利用から生じる、4種のイソフォームで存在する (1a、1b、1cおよび1d)。これらのイソフォームのうちの2種だけは、げっ歯類 (rodent) の脳内に見出された (GlyT-1aおよびGlyT-1b)。GlyT-2も、ある程度の異質性で存在する。2種のGlyT-2イソフォーム (2aおよび2b) は、げっ歯類の脳内で同定された。GlyT-1はCNSおよび周辺組織内に存在することが知られているが、GlyT-2はCNSに特異的である。GlyT-1は、主にグリア分布を有し、ストリキニン感受性グリシン受容体に対応する領域内だけでなく、これらの領域の外側にも見出され、ここで、NMDA受容体機能の調節に関わると仮定されている (Lopez-Corcuera B et al., 2001, Mol. Mem. Biol., 18:13-20)。こうして、NMDA受容体活性を高める一つの方策は、GlyT-1トランスポータの阻害により、シナプスNMDA受容体の局所的微小環境のグリシン濃度を上昇させることである (Bergereon R. et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 15730-15734; Chen L et al., 2003, J. Neurophysiol., 89(2): 691-703)。

【0014】

グリシントランスポータ阻害物質は、神経障害および神経精神障害の処置に適している。関与する疾患状態の大部分が、精神病、精神分裂病 (Armer RE and Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11(4): 563-572)、精神病的気分障害 (例えば、重篤なメジャーうつ病)、精神病に関わる気分障害 (例えば、双極性障害に関わる急性躁病またはうつ病)、精神分裂病に関わる気分障害 (Pralong ET et al., 2002, Prog. Neurobiol. 67:173-202)、自閉性障害 (Carlsson ML, 1998, J. Neural Transm. 105:525-535)、痴呆症などの認知障害 (例えば、年齢に関わる痴呆、およびアルツハイマー型の老人性痴呆)、ヒトなどのほ乳類の記憶障害、注意欠陥障害および疼痛 (Armer RE and Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11(4): 563-572) である。

【0015】

こうして、GlyT-1阻害を介するNMDA受容体の活性を上昇させることが、精神病、精神分裂病、痴呆症および認知過程が損傷される他の疾患（例えば、注意欠陥障害またはアルツハイマー病）を処置する薬剤に導き得る。

【0016】

本発明の目的は、式Iで示される化合物そのもの、GlyT-1阻害を介するNMDA受容体の活性に関する疾患の処置用の医薬を製造するための、式Iで示される化合物およびそれらの薬学的に許容され得る塩の使用、それらの製造、本発明の化合物に基づく医薬およびそれらの製造であり、その外に、精神病、記憶および学習における機能不全、精神分裂病、痴呆ならびに認知過程が損傷される他の疾患（例えば、注意欠陥障害またはアルツハイマー病）の制御または予防における、式Iで示される化合物の使用である。

10

【0017】

本発明の化合物を用いるのに好ましい適応症は、精神分裂病、認知障害およびアルツハイマー病である。

【0018】

更に、本発明は、すべてのラセミ混合物、すべての、それに対応する鏡像異性体および/または光学異性体を包含する。

【0019】

本明細書で用いられる用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を含む、飽和直鎖または分枝鎖基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、2-ブチル、t-ブチルなどを示す。好ましいアルキル基は、1～4個の炭素原子の基である。

20

【0020】

本明細書で用いられる用語「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合と2～7個の炭素原子を含む、不飽和の直鎖または分枝鎖基を示す。

【0021】

用語「シクロアルキル」は、3～7個の炭素原子を含む、飽和または部分的飽和環、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルまたはシクロヘプテニルを示す。

【0022】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素および臭素を示す。

30

【0023】

用語「アリール」は、少なくとも1個の環が、本質的に芳香族である縮合環1個以上からなる、一価環状芳香族炭化水素基、例えば、フェニルまたはナフチルを示す。

【0024】

用語「ヘテロアリール」は、酸素、硫黄または窒素からなる群から選択される、1、2または3個のヘテロ原子を含む、環状芳香族炭化水素基、例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリルまたはイソキサゾリルを示す。

40

【0025】

用語「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、無機酸および有機酸（例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）との塩を包含する。

【0026】

特に好ましいものは、

A-Bが、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-S-CH₂-または-N(R⁴)-CH₂-であり；

R¹が、低級アルキル、低級アルケニルもしくはシクロアルキルであるか、またはハロゲン、シアノ、低級アルキル、CF₃、OCF₃もしくは低級アルコキシからなる群から選

50

扱される置換基 1 もしくは 2 個によって場合により置換されるフェニルであるか、または低級アルキルによって場合により置換されるヘテロアリールであり；

R^2 が、低級アルキルであるか、またはハロゲン、低級アルキル、 CF_3 もしくは低級アルコキシからなる群から選択される置換基 1 個によって場合により置換されるフェニルであるか、またはヘテロアリールであり；

R^3 が、水素であり；

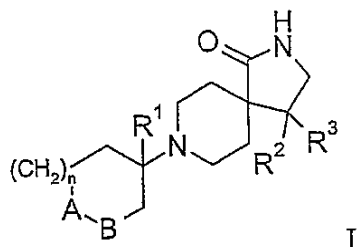
R^4 が、ベンジルであり；

n が、1 または 2 である、式 I：

【0027】

【化 8】

10



I

【0028】

で示されるそれらの化合物、および薬学的に利用され得るその塩である。

20

【0029】

更に好ましいものは、-A-B-が-CH₂-CH₂-であり、 n が 1 である化合物である。

【0030】

この群のうち特に好ましいものは、 R^1 および R^2 が、ハロゲンまたは低級アルキルによって場合により置換されるフェニルである化合物、例えば、以下の化合物、

rac-4-フェニル-8-(1-フェニルシクロヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン、

rac-4-(4-フルオロフェニル)-8-[1-(4-フルオロフェニル)-シクロヘキシル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン、もしくは

30

rac-8-[1-(4-フルオロフェニル)-シクロヘキシル]-4-p-トリル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン、または

R^1 がチオフェニルであり、 R^2 がハロゲンによって置換されるフェニルである化合物、例えば、以下の化合物、

rac-4-(4-フルオロフェニル)-8-(1-チオフェン-2-イルシクロヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン、もしくは

rac-4-(4-フルオロフェニル)-8-(1-チオフェン-3-イルシクロヘキシル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン、または

R^1 がハロゲンによって場合により置換されるフェニルであり、 R^2 が低級アルキルである化合物、例えば、以下の化合物、

40

rac-8-(1-フェニルシクロヘキシル)-4-プロピル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン、もしくは

rac-8-[1-(4-フルオロフェニル)-シクロヘキシル]-4-プロピル-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン、

である。

【0031】

更に好ましいものは、-A-B-が-O-CH₂-、-CH₂-O-、-S-CH₂-または-N(ベンジル)-CH₂-であり、 n が 1 である化合物である。

【0032】

本発明の更なる目的は、 n が 2 である、式 I で示される化合物である。この群の例は、

50

化合物：

rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - シクロヘプチル] - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オンである。

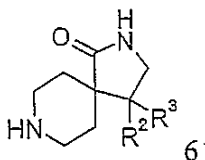
【 0 0 3 3 】

式 I で示される本発明の化合物およびその薬学的に許容され得る塩は、当該技術分野で公知の方法により、例えば、以下に記載する方法、

a) 式 6 :

【 0 0 3 4 】

【 化 9 】

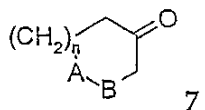


【 0 0 3 5 】

で示される化合物を、AcOHおよびTMSCNの存在下で、式 7 :

【 0 0 3 6 】

【 化 1 0 】

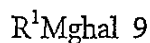


【 0 0 3 7 】

で示される化合物と反応させ、その後、式 9

【 0 0 3 8 】

【 化 1 1 】

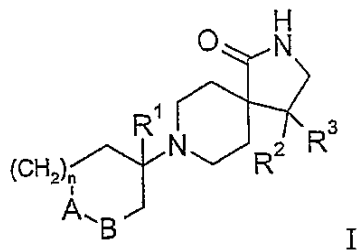


【 0 0 3 9 】

で示される対応するGrignard試薬と反応させて、式 I :

【 0 0 4 0 】

【 化 1 2 】



【 0 0 4 1 】

(式中、置換基は、上記の通りであり、hal は、Cl、Br または I である) で示される化合物を得て、

b) 所望なら、得られるラセミ形態を対応する鏡像異性体に分離し、

所望なら、得られる化合物を、薬学的に許容され得る酸付加塩に変換することを含む方法により製造され得る。

【 0 0 4 2 】

式 I で示される塩基性化合物の酸付加塩は、少なくとも化学量論的に等量の適切な塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、アンモニアなどでの処理により、対応する遊離塩基に変換してもよい。

50

【 0 0 4 3 】

式 I で示される化合物は、方法変形例 a) および b) ならびに以下のスキーム 1 および 2 により製造してもよい。

【 0 0 4 4 】

出発物質は、市販されているか、または公知の方法により製造してもよい。

【 0 0 4 5 】

以下の略語を用いた：

L D A = リチウムジイソプロピルアミド

T M S C N = トリメチルチオシアナート

D C M = ジクロロメタン

T F A = トリフルオロ酢酸

T H F = テトラヒドロフラン

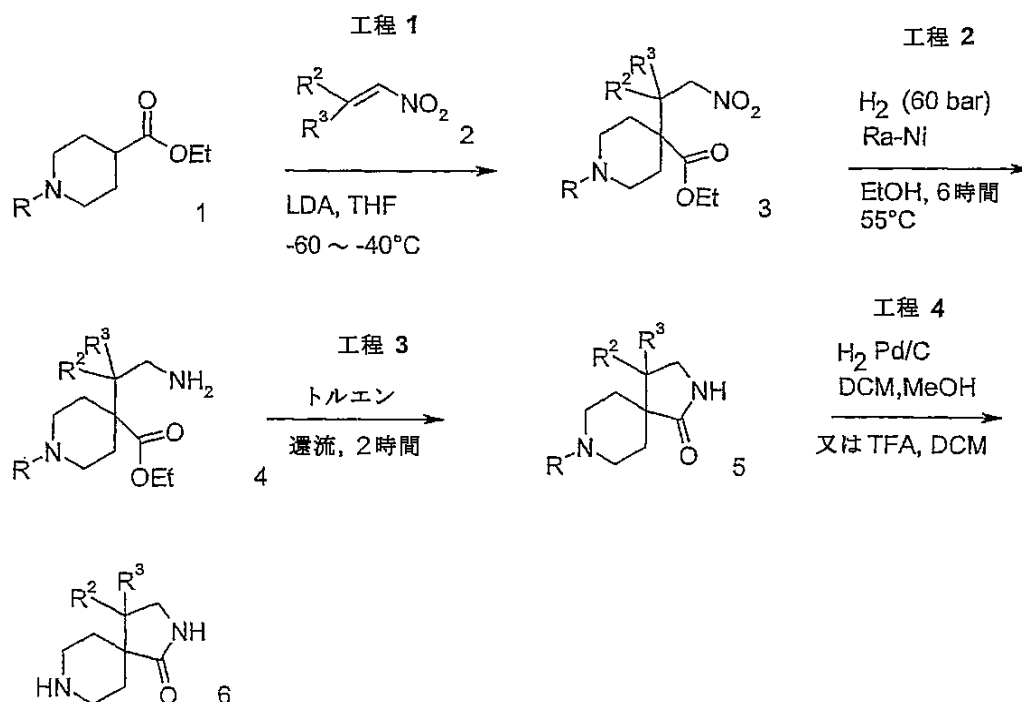
【 0 0 4 6 】

適切に 1 - 保護されるピペリジン - 4 - エチルカルボキシレート 1 から出発し、適切な塩基（通常は L D A ）で処理し、次に適切に置換されるニトロアルケン 2 で処理して、ニトロアルカン 3 を形成させる。通常は、溶媒としての E t O H 中で、圧力 6 0 バールおよび 5 5 °C で、Raney - N i および水素により促進されるアミノ基への還元をして、4 を形成させる。次に、トルエン中で、還流下に加熱することにより環化して、アミド 5 を得る。標準的条件下で保護基を除去して（R = B o c では、D C M 中の T F A で処理、または R = B n では、D C M、M e O H 中での P d / C で、水素化分解）、ジアザスピロピペリジン 6 を得る（スキーム 1 ）。

【 0 0 4 7 】

【 化 1 3 】

スキーム 1



【 0 0 4 8 】

上記式中、R は、N - 保護基、例えば、B O C またはベンジルであり、他の置換基は、先に記載したとおりである。

【 0 0 4 9 】

式 6 で示される化合物を、Strecker 反応条件下、A c O H およびシアニド供給源（好ま

10

20

30

40

50

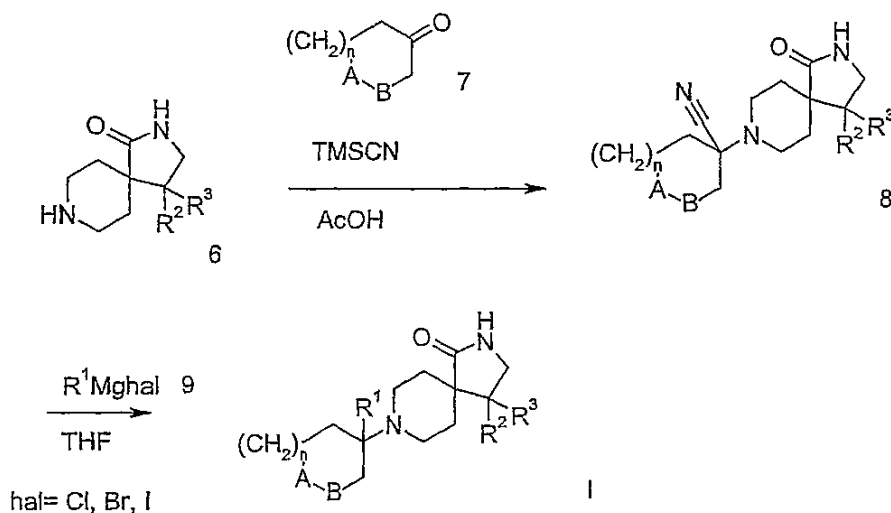
しくは、TMSCN)の存在下で、式7で示される化合物で処理して、式8で示される化合物を得、その後、Bruylant反応条件下、対応するGrignard試薬9で処理して、式1で示される化合物を得る(スキーム2)。Strecker合成は、0～100の温度範囲、30分～7日の反応時間で、公知の手順により、適切なシアノ化試薬(KCN、アセトンシアノヒドリン)を用いて実施され得る。Bruylant反応は、適切な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン(THF)中で、Mg(0)もしくはi-PrMgClから製造されるGrignard試薬、または他の公知の試薬を用いて実施され得る。適切なGrignard試薬は、式： $R^1-Mghal$ 9により表される。

【0050】

【化14】

10

スキーム2



20

【0051】

式I、3、4、5、6および8で示される化合物の全ては、以下に記載する手順によりラセミ形態で製造され得、エタノール：ヘプタン移動相と220nmでのUV検出を用いて、室温で、Chiralpak ODまたはADカラム(5×50cm)のいずれかを用いて、分取HPLCを行うことにより、キラル非ラセミ鏡像異性体に分離され得る。

30

【0052】

式Iで示される化合物および薬学的に使用され得るその付加塩は、価値ある薬理学的性質を有している。具体的には、本発明の化合物は、グリシントランスポータI(GlyT-1)の良好な阻害物質であることが見出された。

【0053】

該化合物を、本明細書の後に示すテストにより研究した。

【0054】

溶液および材料

D MEM完全培地：栄養混合物F-12(Gibco Life-Technologies)、牛胎児血清(FBS)5%(Gibco Life-Technologies)、ペニシリン/ストレプトマイシン1%(Gibco Life-Technologies)、ハイグロマイシン0.6mg/ml(Gibco Life-Technologies)、グルタミン1mM(Gibco Life-Technologies)

40

【0055】

取込み緩衝液(UB)：150mM NaCl、10mM Hepes-Tris、pH7.4、1mM $CaCl_2$ 、2.5mM KCl、2.5mM $MgSO_4$ 、10mM(+)D-グルコース

mGlyT1b cDNAで安定にトランスフェクトされる、Flp-in(商標)-CHO(Invitrogen Cat No.R758-07)細胞

【0056】

50

グリシン取込み阻害アッセイ (mGlyT-1b)

1日目に、mGlyT-1b cDNAをトランスフェクトされるほ乳類細胞 (Flp-in (商標)-CHO) を、96穴培養プレート中で、ハイグロマイシンを含まない、完全F-12培地に、密度40,000細胞/ウェルで播種した。2日目に、培地を吸引して、細胞を取込み緩衝液 (UB) で2回洗浄した。その後、細胞を、(i) 潜在的競合物質を含まずに、または(ii) 10mM 非放射性グリシンと共に、または(iii) ある濃度の潜在的阻害物質と共に、22℃で20分間インキュベートした。ある濃度範囲の潜在的阻害物質を用いて、効果の50%に結果としてなる阻害物質濃度 (例えば、IC₅₀: 50%のグリシン取込みを阻害する競合物質の濃度) を計算するためのデータを作成した。その後、[³H]-グリシン60nM (11~16Ci/mmol) および非放射性グリシン25μMを含む溶液を直ちに添加した。プレートを緩やかに振とうしながらインキュベートし、混合物を吸引して、氷冷したUBで洗浄 (3回) することにより、反応を停止させた。細胞をシンチレーション液で溶解して、3時間振とうし、細胞中の放射能をシンチレーションカウンタを用いて計数した。

【0057】

以下の活性は、マウスおよびヒトにおいて示され得る。

【0058】

【表1】

実施例番号	GlyT-1 ラセミ体 マウス/ヒト (nMol)	GlyT-1 鏡像異性体 マウス/ヒト(nMol)
1	115/118	115,160/77,107
25	103/95	56,73/nd,97
36	67/-	75,nd/281,381
38	99/-	99,213/-
50	-/132	81,153/-
52	-/73	
56	-/161	-/62,82
57	-/93	

【0059】

式Iで示される化合物および式Iで示される化合物の薬学的に許容され得る塩は、医薬として、例えば、医薬製剤の形態で用いられ得る。該医薬製剤は、例えば、錠剤、コート錠、糖剤、ハードおよびソフトゼラチンカプセル、溶液、乳濁液または懸濁液の形態で、経口投与され得る。しかし、投与は、経直腸的に (例えば、坐剤の形態で) または非経口的に (例えば、注射溶液の形態で) 実施され得る。

【0060】

式Iで示される化合物は、医薬製剤の製造用の、薬学的に不活性の無機または有機担体と共に調製され得る。ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその誘導体などが、例えば、錠剤、コート錠、糖剤およびハードゼラチンカプ

セル用の担体として用いられ得る。ソフトゼラチンカプセル用の適切な担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固形および液体ポリマーなどである。しかし、活性物質の性質によって、担体は、ソフトゼラチンカプセルの場合には通常、必要とならない。溶液およびシロップの製造用の適切な担体は、例えば、水、ポリオール、グリセロール、植物油などである。坐剤用の適切な担体は、例えば、天然油、硬化油、ワックス、脂肪、半液体ポリオールまたは液体ポリオールなどである。

【0061】

その上、該医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香料、浸透圧を変動させる塩、緩衝液、マスキング剤または抗酸化剤を含み得る。それは、他の薬学的に価値のある物質を含み得る。

10

【0062】

式 I で示される化合物または薬学的に許容され得るその塩と、薬学的に不活性の担体とを含む医薬も、それらの製造方法と同様に、本発明の目的であり、該製造方法は、式 I で示される化合物 1 種以上および / または薬学的に許容され得る酸付加塩、ならびに、所望なら、他の薬学的に価値のある物質 1 種以上を、薬学的に不活性の担体 1 種以上と一緒に、生薬投与形態にすること、を含む。

【0063】

本発明による最も好ましい適応症は、中枢神経系の障害を含むもの、例えば、精神分裂病、認知障害およびアルツハイマー病の治療または予防である。

【0064】

20

投与量は、広い限界内で変動してもよいが、もちろん、それぞれの個々の例の各要求に適合させなければならない。経口投与の場合、成人への投与量は、一般式 I で示される化合物を 1 日あたり約 0.01 mg ~ 約 1000 mg で、または薬学的に許容され得るその塩を相当する量で変動し得る。1 日の用量を、単回用量または分割用量で投与してもよく、加えて、必要なことが見出された場合には、その上限を超えていてもよい。

【0065】

以下の実施例は、本発明を、非限定的に例示する。温度は全て、 $^{\circ}\text{C}$ で示している。

【0066】

ビルディングブロック 6 の製造

rac - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

30

rac - 1 - ベンジル - 4 - (2 - ニトロ - 1 - フェニルエチル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

a) ジイソプロピルアミン (1.37 g、14 mmol) を、アルゴン下、乾燥 THF (10 mL) 中、 -78°C で、BuLi (1.6 M、8.5 mL、14 mmol) で処理して、 -20°C まで昇温させることにより、LDA (14 mmol) 溶液を調製した。その後、この溶液を -60°C に冷却して、 -60°C で、1 - ベンジルピペリジン - 4 - エチルカルボキシレート (3.05 g、12 mmol) の溶液に添加し、1 時間かけて -40°C まで昇温させ、それから、trans - β - ニトロスチレン (1.93 g、13 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を 1 時間かけて室温まで昇温させ、その後、塩化アンモニウム (飽和、40 mL) で反応を止め (quench)、生成物を酢酸エチル (40 mL $\times$ 2 回) で抽出した。その後、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、蒸発させた。DCM : MeOH (9 : 1) で溶離する、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (4.1 g、84 %) を薄黄色ゴム状物として得た。MS : m/z = 397.4 (M + H) 。

40

【0067】

rac - 4 - (2 - アミノ - 1 - フェニルエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

b) 乾燥 EtOH (240 mL) 中の rac - 1 - ベンジル - 4 - (2 - ニトロ - 1 - フェニルエチル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (3.18 g、8 mmol) の溶液を、RaNi (3 g) の存在下、60 パールで、 55°C で 3 時間水素化した。反応容器

50

を冷却して、減圧した後、混合物をセライトでろ過して、ろ液を蒸発させて、表題化合物 (2 . 9 g、99%) を透明油状物として残留させた。MS : m / s = 367 . 4 (M + H)

【 0068 】

rac - 8 - ベンジル - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン c) トルエン (30 mL) 中の rac - 4 - (2 - アミノ - 1 - フェニルエチル) - 1 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル (2 . 9 g、8 mmol) の溶液を、4時間加熱還流した。室温に冷却して、蒸発させた後、DCM : MeOH : NH₄OH (95 : 4 . 5 : 0 . 5) で溶離する、シリカゲルのクロマトグラフィーで混合物を精製し、表題化合物 (1 . 47 g、58%) を白色固体として得た。MS : m / e = 321 . 4 (M + H)

10

【 0069 】

rac - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン d) MeOH : DCM (4 : 1、500 mL) 中の rac - 8 - ベンジル - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (28 . 8 g、90 mmol) の懸濁液を、Pd (炭素担持として10%、132 mmol) の存在下、2パールで、室温で48時間水素化した。セライトでろ過した後、反応混合物を蒸発させ、残渣をNaOH (2 N、200 mL) に溶解した。生成物をDCM (3 × 150 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過および蒸発し、ジエチルエーテル中でつき砕いた後、表題化合物 (13 . 1 g、63%) を白色固体として得た。MS : m / e = 231 . 4 (M + H)

20

【 0070 】

スキーム1、工程1 : Boc保護基からのF-誘導体

rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸1 - tert - ブチルエステル4 - エチルエステル

a) ジオキサン : 水 (1 : 1、120 mL) 中のエチルisonicotinate (20 g、127 mmol) の溶液に、0 でトリエチルアミン (12 . 87 g、127 mmol) を、その後、ジ - tert - ブチルカルボナート (35 . 2 g、161 mmol) を添加し、得られた混合物をこの温度で2時間保持した。その後、生成物を酢酸エチル (100 mL × 3回) で抽出し、合わせた有機抽出物をHCl (1 N、100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、蒸発させた。Kugelrohr蒸留により精製して、表題化合物 (29 . 0 g、89%) を無色液体 (沸点 : 0 . 13 ミリパールで140) として得た。MS : m / e = 275 . 2 (M + NH₄)

30

【 0071 】

rac - 4 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ニトロエチル] - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸1 - tert - ブチルエステル4 - エチルエステル

b) ジイソプロピルアミン (6 . 98 g、69 mmol) を、アルゴン下、乾燥THF (45 mL) 中、-78 で、BuLi (1 . 6 M、41 . 3 mL、66 mmol) で処理し、-20まで昇温させることにより、LDA溶液を調製した。その後、この溶液を-60に冷却して、-60で、乾燥THF (45 mL) 中のピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸1 - tert - ブチルエステル4 - エチルエステル (15 . 44 g、60 mmol) の溶液に添加して、1時間かけて-40まで昇温させ、それから、乾燥THF (40 mL) 中の4 - フルオロ - trans - β - ニトロスチレン (10 . 02 g、60 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を1時間かけて室温まで昇温させ、その後、塩化アンモニウム (飽和、250 mL) で反応を止め、生成物をジエチルエーテル (100 mL × 3回) で抽出した。その後、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、蒸発させて、表題化合物 (26 . 7 g、99%) を薄黄色ゴム状物として得た。MS : m / e = 442 . 4 (M + NH₄)

40

【 0072 】

50

rac - 4 - (2 - アミノ - 1 - フェニルエチル) - 1 - tert - ブチルピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸エチルエステル

c) 乾燥 EtOH (600 mL) 中の rac - 4 - [1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ニトロエチル] - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル (26.6 g、60 mmol) の溶液を、Ra - Ni (25 g) の存在下、50 パールで、50 で 20 時間水素化した。反応容器を冷却して、減圧した後、混合物をセライトでろ過して、ろ液を蒸発させて、表題化合物 (23.4 g、99%) を透明な油状物として残留させ、次の工程で直接使用した。

【 0073 】

rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

d) トルエン (200 mL) 中の rac - 4 - (2 - アミノ - 1 - フェニルエチル) - 1 - tert - ブチルピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸エチルエステル (23.4 g、60 mmol) の溶液を、18 時間加熱還流した。室温に冷却して、蒸発させた後、高温ペンタンを加えて、つき砕いて、表題化合物 (17.17 g、83%) を白色固体として得た。MS : m / e = 349.3 (M + H)

【 0074 】

rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

e) TFA (150 mL、1.32 mol) を含む、DCM (260 mL) 中の rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (46.0 g、132 mmol) の溶液を、0 で 15 分間激しく撹拌した。その後、反応混合物を NaOH (3 N、200 mL) に注いで、生成物を DCM (100 mL × 3 回) で抽出した。その後、合わせた有機抽出物を水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過および蒸発し、酢酸エチルを加えて、つき砕いた後、表題化合物 (22.14 g、68%) を白色固体として得た。MS : m / e = 249.2 (M + H)

【 0075 】

(R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オンおよび (S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オンの鏡像異性体を、15% エタノール : 85% ヘプタンの移動相を用いて、220 nm での UV 検出で、5 × 50 cm Chiralpak AD カラムを用いて、室温で分離した。極性の低い成分 (ピーク 1) は、(R) - 鏡像異性体に対応する (以下参照)。

【 0076 】

絶対立体化学の解明 : メタノール (10 mL) 中の 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (ピーク A、50 mg、0.2 mmol) の溶液に、1 R - (-) - ショウノウスルホン酸 (46.8 mg、0.2 mmol) を添加し、その溶液を室温で 10 分間撹拌した。得られた混合物を蒸発させて、残渣を酢酸エチルで結晶化させた。絶対配置を測定する、単結晶 X 線構造解析では、1 (R) - (-) - ショウノウスルホン酸塩としての (R) であった。

【 0077 】

ビルディングブロック 8 の製造

rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル) - シクロヘキサノカルボニトリル

AcOH (80 mL) 中の rac - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (8.0 g、34.7 mmol) の混合物に、シクロヘキサノン (3 ~ 4 g、34.7 mmol) を添加し、その後、TMSCN (10.4 g、104.2 mmol) を滴下して、得られた混合物を室温で 5 日間撹拌した。得られた混合物を氷冷水酸化ナトリウム (25

10

20

30

40

50

%、200 mL) に注いで、得られた白色固体をろ別した。固体を D C M (5 0 mL) に溶解して、水 (4 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過および蒸発させて、D C M : M e O H (9 : 1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した後、表題化合物 (7 . 2 5 g、6 2 %) を白色固体として得た。M S : m / e = 3 3 8 . 3 (M + H)

【 0 0 7 8 】

rac - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] - シクロヘキサンカルボニトリル

上記のとおり、rac - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (1 0 . 0 g、4 0 . 3 mmol) を、表題化合物 (8 . 0 g、5 6 %) に変換して、それを白色固形物として得た。M S : m / e = 3 5 6 . 5 (M + H)

10

【 0 0 7 9 】

(R) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] - シクロヘキサンカルボニトリル

上記のとおり、(R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (ピーク A、1 5 0 mg、0 . 4 mmol) を、表題化合物 (1 1 6 mg、5 4 %) に変換し、それを白色固形物として得た。M S : m / e = 3 5 6 . 5 (M + H)

【 0 0 8 0 】

(S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル] - シクロヘキサンカルボニトリル

20

上記のとおり、(S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (ピーク B、1 5 0 mg、0 . 4 mmol) を、表題化合物 (1 1 6 mg、5 4 %) に変換して、それを白色固形物として得た。M S : m / e = 3 5 6 . 5 (M + H)

【 0 0 8 1 】

実施例 1

rac - 4 - フェニル - 8 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

乾燥 T H F (1 2 mL) 中の rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン (dec) - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (4 0 0 mg、1 . 2 mmol) の溶液に、フェニルマグネシウムブロミド (T H F 中 1 M、3 . 5 mL、3 . 6 mmol) をアルゴン下、0 で加え、得られた混合物を一晩室温まで温めた。反応物を、塩化アンモニウム溶液 (飽和、2 0 mL) を加えて、クエンチして、生成物を酢酸エチル (2 × 5 0 mL) で抽出した。次に合わせた有機抽出物をブライン (5 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、蒸発した。残渣を D C M : M e O H : N H ₄ O H (9 5 : 4 . 5 : 0 . 5) で溶離する、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (4 3 0 mg、9 4 %) を白色の固体として得た。

30

M S : m / e = 3 8 9 . 3 (M + H) 。

【 0 0 8 2 】

実施例 2

40

rac - 4 - フェニル - 8 - (1 - p - トリル - シクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (2 0 0 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (1 8 6 mg、7 8 %) に変換して (フェニルマグネシウムブロミドの代わりに、p - トリルマグネシウムブロミドを使用)、それを白色の固体として得た。M S : m / e = 4 0 3 . 6 (M + H) 。

【 0 0 8 3 】

実施例 3

rac - 4 - フェニル - 8 - (1 - m - トリル - シクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザ - スピ

50

ロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

乾燥 T H F (6 mL) 中の 3 - ヨードトルエン (3 8 8 mg、 1 . 8 mmol) の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (T H F 中 2 M 溶液、 9 7 7 μ L、 2 . 0 mmol) をアルゴン下、 - 6 0 $^{\circ}$ で加えて、得られた溶液を 1 時間かけて 0 $^{\circ}$ まで、次に 1 0 分かけて室温まで温めた。次に、得られた溶液を乾燥 T H F (3 mL) 中の rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (2 0 0 mg、 0 . 6 mmol) の溶液に滴下し、溶液を室温で一晩撹拌した。反応物を塩化アンモニウム溶液 (飽和、 1 0 mL) を加えてクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 $\times$ 2 0 mL) で抽出した。次に、合わせた有機抽出物をブライン (2 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、蒸発した。残渣を D C M : M e O H : N H ₄ O H (9 5 : 4 . 5 : 0 . 5) で溶離する、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (1 7 0 mg、 7 1 %) を白色の固体として得た。

M S : m / e = 4 0 3 . 6 (M + H) 。

【 0 0 8 4 】

実施例 4

rac - 4 - フェニル - 8 - (1 - o - トリル - シクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (2 0 0 mg、 0 . 6 mmol) を標記化合物 (1 1 mg、 5 %) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、2 - ヨードトルエンを使用)、それを白色の固体として得た。M S : m / e = 4 0 3 . 6 (M + H) 。

【 0 0 8 5 】

実施例 5

rac - 8 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (2 0 0 mg、 0 . 6 mmol) を標記化合物 (1 4 6 mg、 6 1 %) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、1 - フルオロ - 3 - ヨードベンゼンを使用)、それを白色の固体として得た。M S : m / e = 4 0 7 . 5 (M + H) 。

【 0 0 8 6 】

実施例 6

rac - 8 - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (2 0 0 mg、 0 . 6 mmol) を標記化合物 (9 6 mg、 3 8 %) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに 1 , 2 - ジフルオロ - 4 - ヨードベンゼンを使用)、それを白色の固体として得た。M S : m / e = 4 2 5 . 6 (M + H) 。

【 0 0 8 7 】

実施例 7

rac - 8 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (2 0 0 mg、 0 . 6 mmol) を標記化合物 (9 6 mg、 3 8 %) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼンを使用)、それを白色の固体として得た。M S : m / e = 4 2 3 . 4 (M) 。

【 0 0 8 8 】

実施例 8

rac - 4 - フェニル - 8 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (169 mg、63 %) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、4 - ヨードベンゾトリフルオリドを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 457 . 6 (M + H)。

【 0089 】

実施例 9

rac - 4 - [1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキシル] - ベンゾニトリル

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (81 mg、33 %) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、4 - ヨードベンゾニトリルを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 414 . 5 (M + H)。

【 0090 】

実施例 10

rac - 3 - [1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキシル] - ベンゾニトリル

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (77 mg、31 %) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、3 - ヨードベンゾニトリルを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 414 . 5 (M + H)。

【 0091 】

実施例 11

rac - 8 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (68 mg、27 %) に変換して (フェニルマグネシウムブロミドの代わりに、4 - メトキシフェニルマグネシウムブロミドを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 437 . 5 (M + H)。

【 0092 】

実施例 12

rac - 8 - [1 - (3 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (150 mg、61 %) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、3 - ヨードアニソールを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 419 . 5 (M + H)。

【 0093 】

実施例 13

rac - 8 - [1 - (2 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (200

10

20

30

40

50

mg、0.6 mmol) を標記化合物 (37 mg、15%) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、2 - ヨードアニソールを使用)、それを白色の固体として得た。MS: $m/e = 419.5 (M+H)$ 。

【0094】

実施例 14

rac - 4 - フェニル - 8 - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサカルボニトリル (200 mg、0.6 mmol) を標記化合物 (19 mg、7%) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、1 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンを使用)、それを白色の固体として得た。MS: $m/e = 473.5 (M+H)$ 。

10

【0095】

実施例 15

rac - 4 - フェニル - 8 - [1 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサカルボニトリル (200 mg、0.6 mmol) を標記化合物 (115 mg、41%) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、3 - (トリフルオロメトキシ) ヨードベンゼンを使用)、それを白色の固体として得た。MS: $m/e = 473.5 (M+H)$ 。

20

【0096】

実施例 16

rac - 4 - フェニル - 8 - (1 - チオフェン - 3 - イル - シクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサカルボニトリル (300 mg、0.9 mmol) を標記化合物 (77 mg、22%) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、3 - ブロモチオフェンを使用)、それを褐色の油状物として得た。MS: $m/e = 395.4 (M+H)$ 。

30

【0097】

実施例 17

rac - 8 - ビシクロヘキシル - 1 - イル - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサカルボニトリル (160 mg、0.5 mmol) を標記化合物 (26 mg、14%) に変換して (フェニルマグネシウムブロミドの代わりに、シクロヘキシルマグネシウムクロリドを使用)、それを白色の固体として得た。MS: $m/e = 395.4 (M+H)$ 。

【0098】

40

実施例 18

rac - 8 - (1 - シクロペンチル - シクロヘキシル) - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサカルボニトリル (160 mg、0.5 mmol) を標記化合物 (46 mg、26%) に変換して (フェニルマグネシウムブロミドの代わりに、シクロペンチルマグネシウムクロリドを使用)、それを白色の固体として得た。MS: $m/e = 381.5 (M+H)$ 。

【0099】

実施例 19

50

rac - 8 - (1 - シクロプロピル - シクロヘキシル) - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (150 mg、0 . 44 mmol) を標記化合物 (21 mg、12 %) に変換して (フェニルマグネシウムブロミドの代わりに、シクロプロピルマグネシウムブロミドを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 353 . 4 (M + H)。

【 0 1 0 0 】

実施例 2 0

rac - 8 - (1 - イソプロピル - シクロヘキシル) - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 14 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (12 mg、6 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 355 . 5 (M + H)。

【 0 1 0 1 】

実施例 2 1

rac - 8 - [1 - (2 - メチル - プロペニル) - シクロヘキシル] - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 に記載されているように、rac - 1 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (160 mg、0 . 47 mmol) を標記化合物 (55 mg、32 %) に変換して (フェニルマグネシウムブロミドの代わりに、2 - メチル - 1 - プロペニルマグネシウムブロミドを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 367 . 3 (M + H)。

【 0 1 0 2 】

実施例 2 2

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (1 - p - トリル - シクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 2 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (173 mg、73 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 421 . 4 (M + H)。

【 0 1 0 3 】

実施例 2 3

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (1 - m - トリル - シクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (100 mg、42 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 421 . 5 (M + H)。

【 0 1 0 4 】

実施例 2 4

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (1 - o - トリル - シクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 4 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (36 mg、15 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 421 . 5 (M + H)。

【 0 1 0 5 】

実施例 2 5

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (1 . 0 g、2 . 8 mmol) を標記化合物 (891 mg、75 %) に変換して (フェニルマグネシウムブロミドの代わりに、4 - フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 425 . 5 (M + H)。

【 0 1 0 6 】

(R) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

10

実施例 24 - rac に記載されているように、(R) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (103 mg、0 . 3 mmol) を標記化合物 (29 mg、24 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 425 . 5 (M + H)。

【 0 1 0 7 】

(S) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 24 - rac に記載されているように、(S) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (97 mg、0 . 3 mmol) を標記化合物 (35 mg、30 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 425 . 5 (M + H)。

20

【 0 1 0 8 】

実施例 26

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (3 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 5 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (180 mg、75 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 425 . 4 (M + H)。

【 0 1 0 9 】

30

実施例 27

rac - 8 - [1 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 6 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (85 mg、34 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 443 . 5 (M + H)。

【 0 1 1 0 】

実施例 28

rac - 8 - [1 - (4 - クロロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

40

実施例 7 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (200 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (12 mg、5 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 441 . 5 (M)。

【 0 1 1 1 】

実施例 29

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 8 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 -

50

ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (2 0 0 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (1 1 4 mg、4 2 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 475.6$ ($M + H$)。

【 0 1 1 2 】

実施例 3 0

rac - 4 - { 1 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘキシル } - ベンゾニトリル

実施例 9 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (2 0 0 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (8 8 mg、3 6 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 432.6$ ($M + H$)。

10

【 0 1 1 3 】

実施例 3 1

rac - 3 - { 1 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘキシル } - ベンゾニトリル

実施例 1 0 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (2 0 0 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (1 6 mg、7 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 432.3$ ($M + H$)。

【 0 1 1 4 】

20

実施例 3 2

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 1 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (2 5 0 mg、0 . 7 mmol) を標記化合物 (9 5 mg、3 1 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 437.5$ ($M + H$)。

【 0 1 1 5 】

実施例 3 3

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (3 - メトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

30

実施例 1 2 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (2 5 0 mg、0 . 7 mmol) を標記化合物 (9 5 mg、3 9 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 437.5$ ($M + H$)。

【 0 1 1 6 】

実施例 3 4

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 4 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (2 0 0 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (1 0 mg、4 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 491.5$ ($M + H$)。

40

【 0 1 1 7 】

実施例 3 5

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - シクロヘキシル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 5 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (2 0 0 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (8 8 mg、3 2 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 491.5$

50

(M + H)。

【0118】

実施例 36

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン (150 mg、0.4 mmol) を標記化合物 (93 mg、53%) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、2 - ヨードチオフェンを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m/e = 413.4 (M + H)。

【0119】

10

実施例 37

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - シクロヘキシル] - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン (100 mg、0.28 mmol) を標記化合物 (50 mg、42%) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、2 - ブロモ - 5 - メチルチオフェンを使用)、それを白色の固体として得た。

MS : m/e = 427.6 (M + H)。

【0120】

20

実施例 38

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (1 - チオフェン - 3 - イル - シクロヘキシル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン

実施例 16 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン (150 mg、0.4 mmol) を標記化合物 (108 mg、62%) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m/e = 413.4 (M + H)。

【0121】

実施例 39

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (1 - チアゾール - 2 - イル - シクロヘキシル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン

30

実施例 3 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン (100 mg、0.28 mmol) を標記化合物 (26 mg、15%) に変換して (3 - ヨードトルエンの代わりに、2 - ブロモチアゾールを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m/e = 414.4 (M + H)。

【0122】

実施例 40

rac - 8 - (1 - シクロプロピル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン

実施例 19 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン (125 mg、0.35 mmol) を標記化合物 (11 mg、8%) に変換して、それを淡黄色の固体として得た。MS : m/e = 371.3 (M + H)。

40

【0123】

実施例 41

rac - 8 - (1 - シクロプロピル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン

実施例 34 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2, 8 - ジアザ - スピロ [4.5] デカン - 1 - オン (200 mg、0.6 mmol) を標記化合物 (13 mg、6%) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m/e = 373.6 (M + H)。

50

【 0 1 2 4 】

実施例 4 2

rac - 8 - (1 - エチル - シクロヘキシル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (2 0 0 mg、0 . 6 mmol) を標記化合物 (2 9 mg、1 4 %) に変換して (3 - ヨードトルエン及びイソプロピルマグネシウムクロリドの代わりに、2 - ヨードピリジン及びエチルマグネシウムブロミドを使用)、それを淡褐色の固体として得た。MS : m / e = 3 5 9 . 3 (M + H) 。

【 0 1 2 5 】

実施例 4 3

rac - 4 - フェニル - 8 - (4 - フェニル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

rac - 4 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボニトリル

a) 構成単位 8 に記載されているように、rac - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (1 5 0 mg、0 . 6 5 mmol) を標記化合物 (7 0 mg、3 2 %) に変換して (シクロヘキサノンの代わりに、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オンを使用)、それを黄色の泡状物として得た。

MS : m / e = 3 4 0 . 3 (M + H) 。

【 0 1 2 6 】

rac - 4 - フェニル - 8 - (4 - フェニル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

b) 実施例 1 に記載されているように、rac - 4 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボニトリル (7 0 mg、0 . 2 mmol) を標記化合物 (2 4 mg、3 0 %) に変換して、それを橙色の固体として得た。MS : m / e = 3 9 1 . 3 (M + H) 。

【 0 1 2 7 】

実施例 4 4

4 - フェニル - 8 - (3 - フェニル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

rac 3 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - テトラヒドロ - ピラン - 3 - カルボニトリル

a) 実施例 4 3 a に記載されているように、rac - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (1 5 0 mg、0 . 6 5 mmol) を標記化合物 (5 5 mg、2 5 %) に変換して (テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オンの代わりに、ジヒドロ - ピラン - 3 - オンを使用)、それを白色の固体として得た。

MS : m / e = 3 4 0 . 3 (M + H) 。

【 0 1 2 8 】

rac 4 - フェニル - 8 - (3 - フェニル - テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

b) 実施例 1 に記載されているように、rac 3 - (1 - オキソ - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - テトラヒドロ - ピラン - 3 - カルボニトリル (5 4 mg、0 . 1 6 mmol) を標記化合物 (2 0 mg、3 0 %) に変換して、それを橙色の固体として得た。MS : m / e = 3 9 1 . 3 (M + H) 。

【 0 1 2 9 】

実施例 4 5

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (4 - フェニル - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

rac - 4 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [

10

20

30

40

50

4 . 5] デカン - 8 - イル) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボニトリル

a) rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オンヒドロクロリド (5 0 0 mg、2 . 0 mmol) 及びテトラヒドロ - 4 H - チオピラン - 4 - オン (3 0 0 mg、2 . 6 mmol) の攪拌混合物に、水 (3 0 mL) 中の K C N (1 6 8 mg、2 . 6 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を室温で一晩激しく攪拌し、得られた沈殿物を濾取し、水とヘキサンで洗浄し、乾燥して、標記化合物 (4 2 4 mg、4 4 %) を得た。MS : m / e = 3 7 4 . 5 (M + H) 。

【 0 1 3 0 】

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (4 - フェニル - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

10

b) 実施例 1 に記載されているように、rac - 4 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボニトリル (1 5 0 mg、0 . 4 mmol) を標記化合物 (5 0 mg、2 9 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 4 2 5 . 5 (M + H) 。

【 0 1 3 1 】

実施例 4 6

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - イル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 2 5 に記載されているように、rac - 4 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - テトラヒドロ - チオピラン - 4 - カルボニトリル (5 2 0 mg、1 . 4 mmol) を標記化合物 (9 4 mg、1 5 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 4 4 3 . 5 (M + H) 。

20

【 0 1 3 2 】

実施例 4 7

rac - 8 - [1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

rac - 1 - ベンジル - 4 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボニトリル

30

a) 実施例 4 3 a に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (3 0 0 mg、1 . 6 mmol) を標記化合物 (6 5 0 mg、9 2 %) に変換して (シクロヘキサノンの代わりに 1 - ベンジル - 4 - ピペリドンを使用)、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 4 4 7 . 6 (M + H) 。

【 0 1 3 3 】

rac - 8 - [1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

b) 実施例 2 5 に記載されているように、rac - 1 - ベンジル - 4 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボニトリル (5 0 0 mg、1 . 1 mmol) を標記化合物 (3 3 mg、6 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e = 5 1 6 . 5 (M + H) 。

40

【 0 1 3 4 】

実施例 4 8

rac - 4 - フェニル - 8 - (1 - フェニル - シクロヘブチル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

rac - 1 - [4 - (フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘブタンカルボニトリル

a) 実施例 4 5 a に記載されているように、rac - 4 - フェニル - 2 , 8 - ジアザ - スピ

50

口 [4 . 5] デカン - 1 - オン (6 0 mg、0 . 5 mmol) を標記化合物 (1 2 0 mg、6 4 %) に変換して (シクロヘキサノンの代わりにシクロヘプタノンを使用)、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 352.1$ ($M + H$)。

【 0 1 3 5 】

rac - 4 - フェニル - 8 - (1 - フェニル - シクロヘプチル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

b) 実施例 1 に記載されているように、rac - 1 - [4 - (フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘプタンカルボニトリル (1 0 0 mg、0 . 2 8 mmol) を標記化合物 (4 1 mg、3 6 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 403.6$ ($M + H$)。

10

【 0 1 3 6 】

実施例 4 9

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (1 - フェニル - シクロヘプチル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

rac - 1 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘプタンカルボニトリル

a) 実施例 4 8 a に記載されているように、rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (3 0 0 mg、2 . 7 mmol) を標記化合物 (4 8 8 mg、4 9 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 370.4$ ($M + H$)。

20

【 0 1 3 7 】

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (1 - フェニル - シクロヘプチル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

b) 実施例 1 に記載されているように、rac - 1 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘプタンカルボニトリル (2 0 0 mg、0 . 5 4 mmol) を標記化合物 (1 1 0 mg、4 8 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 421.5$ ($M + H$)。

【 0 1 3 8 】

実施例 5 0

rac - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロヘプチル] - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

30

実施例 2 5 に記載されているように、rac - 1 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘプタンカルボニトリル (3 0 0 mg、0 . 7 mmol) を標記化合物 (1 8 2 mg、7 7 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : $m/e = 439.5$ ($M + H$)。

【 0 1 3 9 】

実施例 5 1

rac 8 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 4 - p - トリル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

rac 4 - (2 - ニトロ - 1 - p - トリル - エチル) - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル

40

a) 構成単位 7 に記載されているように、ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル (3 . 1 5 g、1 2 . 3 mmol) を標記化合物 (4 . 8 6 g、9 4 %) に変換して (4 - フルオロ - トランス - ベータ - ニトロスチレンの代わりに、トランス - 4 - メチル - ベータ - ニトロスチレンを使用)、それを淡褐色の泡状物として得た。MS : $m/e = 419.4$ ($M - H$)。

【 0 1 4 0 】

rac 1 - オキソ - 4 - p - トリル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

b) 構成単位 7 に記載されているように、R a - N i 水素化及びトルエン溶液中での加熱

50

還流の2工程後に、rac 4 - (2 - ニトロ - 1 - p - トリル - エチル) - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル (4 . 8 5 g、1 1 . 5 mmol) を標記化合物 (2 . 4 6 g、6 2 %) に変換した。ペンタン中でつき砕いた後に、標記化合物を白色の固体として得た。MS : m / e 3 4 5 . 4 (M + H) 。

【 0 1 4 1 】

rac 4 - p - トリル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

c) 構成単位 7 に記載されているように、rac 1 - オキソ - 4 - p - トリル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2 . 4 5 g、7 . 1 mmol) を標記化合物 (1 . 1 g、6 3 %) に変換して、DCM中のTFAで処理後、それを褐色の固体として得た。MS : m / e 2 4 5 . 5 (M + H) 。

10

【 0 1 4 2 】

rac 8 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 4 - p - トリル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

d) 構成単位 7 に記載されているように、rac 4 - p - トリル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (3 5 0 mg、0 . 1 mmol) を標記化合物 (6 8 mg、1 7 %) に変換して、それを灰白色の固体として得た。MS : m / e 4 0 3 . 5 (M + H) ストレッカー及びブライアント反応 (Strecker and Bruylant reactions) を含む 2 工程後。

【 0 1 4 3 】

実施例 5 2

rac 8 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - p - トリル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

20

実施例 5 1、7 に記載されているように、rac 4 - p - トリル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (3 5 0 mg、0 . 1 mmol) を標記化合物 (9 3 mg、2 2 %) に変換して、それを灰白色固体として得た。MS : m / e 4 2 1 . 3 (M + H) ストレッカー及びブライアント反応 (Strecker and Bruylant reactions) (フェニルマグネシウムブロミドの代わりに、4 - フルオロフェニルマグネシウムブロミドを使用) を含む 2 工程後。

【 0 1 4 4 】

実施例 5 3

rac 8 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

30

rac 4 - [2 - ニトロ - 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル

a) 実施例 5 1 a に記載されているように、ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル (1 . 7 1 g、6 . 6 mmol) を標記化合物 (2 . 0 5 g、6 5 %) に変換して (4 - フルオロ - トランス - ベータ - ニトロスチレンの代わりに、トランス - 4 - トリフルオロメチル - ベータ - ニトロスチレンを使用)、それを黄色の油状物として得た。

【 0 1 4 5 】

rac 1 - オキソ - 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

40

b) 実施例 5 1 b に記載されているように、Ra - Ni 水素化及びトリエチルアミンを含むトルエン溶液中での加熱還流の2工程後に、rac 4 - [2 - ニトロ - 1 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチル] - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル (2 . 0 4 g、4 . 3 mmol) を標記化合物 (1 . 2 2 g、7 1 %) に変換した。標記化合物を白色の泡状物として得た。MS : m / e 3 9 9 . 3 (M + H) 。

【 0 1 4 6 】

rac 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 1 : 1 ヒドロクロリド

50

c) *Rac* 1 - オキソ - 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1 . 22 g、3 . 1 mmol) を標記化合物 (1 . 03 g、100 %) に変換して、ジオキサン中の HCl で処理した後、それを白色の固体として得た。

MS : m / e 299 . 3 (M + H) 。

【 0147 】

rac 1 - [1 - オキソ - 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘキサンカルボニトリル

d) 実施例 45a に記載されているように、4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン 1 : 1 ヒドロクロリド (974 mg、2 . 9 mmol) を標記化合物 (863 mg、73 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e 406 . 3 (M + H) 。

10

【 0148 】

rac 8 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

e) 実施例 25、7 に記載されているように、*rac* 1 - [1 - オキソ - 4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘキサンカルボニトリル (250 mg、0 . 62 mmol) を標記化合物 (34 mg、12 %) に変換して、それを白色の固体として得た。

MS : m / e 475 . 1 (M + H) 。

20

【 0149 】

実施例 54

rac 8 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

rac 4 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - ニトロ - エチル] - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル 4 - エチルエステル

a) 実施例 51a に記載されているように、ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル 4 - エチルエステル (2 . 87 g、78 mmol) を標記化合物 (3 . 8 g、78 %) に変換して (4 - フルオロ - トランス - ベータ - ニトロスチレンの代わりに、1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 ニトロエタンを使用)、それを淡褐色の泡状物として得た。MS : m / e 437 . 6 (M + H) 。

30

【 0150 】

rac 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

b) 実施例 51b に記載されているように、*Ra* - *Ni* 水素化及びトリエチルアミンを含むトルエン溶液中での加熱還流の 2 工程後に、4 - [1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - ニトロ - エチル] - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル 4 - エチルエステル (3 . 8 g、8 . 7 mmol) を標記化合物 (750 mg、21 %) に変換した。標記化合物を白色の泡状物として得た。MS : m / e 361 . 6 (M + H) 。

【 0151 】

40

rac 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

c) 実施例 51c に記載されているように、*rac* 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0 . 74 g、2 . 1 mmol) を標記化合物 (328 mg、61 %) に変換して、DCM 中の TFA で処理後、それを白色の固体として得た。MS : m / e 261 . 3 (M + H) 。

【 0152 】

rac 1 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘキサンカルボニトリル

d) 実施例 45a に記載されているように、4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 8 -

50

ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (3 0 0 mg、1 . 2 mmol) を標記化合物 (2 7 0 mg、6 4 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e 3 6 8 . 4 (M + H) 。

【 0 1 5 3 】

rac 8 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

e) 実施例 2 5 に記載されているように、rac 1 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 - オキソ - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - シクロヘキサノールボニトリル (2 5 0 mg、0 . 6 8 mmol) を標記化合物 (1 0 4 mg、3 5 %) に変換して、それを白色の固体として得た。

MS : m / e 4 3 7 . 4 (M + H) 。

【 0 1 5 4 】

実施例 5 5

rac 8 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 4 - チオフェン - 2 - イル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

rac 4 - (2 - ニトロ - 1 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル

a) 実施例 5 1 a に記載されているように、ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル (1 . 6 6 g、1 0 . 7 mmol) を標記化合物 (1 . 6 2 g、6 1 %) に変換して (4 - フルオロ - トランス - ベータ - ニトロステレンの代わりに、2 - (2 - ニトロビニル) チオフェンを使用)、それを濃褐色の固体として得た。

MS : m / e 4 1 3 . 4 (M + H) 。

【 0 1 5 5 】

rac 4 - (2 - アミノ - 1 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル

b) 酢酸 (1 5 mL) 中の 4 - (2 - ニトロ - 1 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル (1 . 5 g、3 . 6 mmol) 溶液に、亜鉛末 (2 g、3 0 . 6 mmol) を加えて、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に、混合物を水で希釈し、炭酸ナトリウムで塩基化した。生成物を酢酸エチルで抽出し、次に、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、蒸発した。DCM : MeOH (9 8 : 2) で溶離する、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (4 0 3 mg、2 9 %) を淡褐色の泡状物として得た。MS : m / e = 3 9 9 . 5 (M + N H ₄) 。

【 0 1 5 6 】

rac 8 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 4 - チオフェン - 2 - イル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

c) トリエチルアミン (0 . 2 mL) を含むトルエン (3 mL) 中の 4 - (2 - アミノ - 1 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル (4 0 0 mg、0 . 9 7 mmol) の混合物を、5 時間加熱還流した。室温に冷却後、混合物を蒸発して、環状アミドを得て [MS : m / e 3 3 7 . 3 (M + H)]、次に、それをジクロロメタン (4 mL) 中に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0 . 8 mL、1 . 1 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。次に、混合物を NaOH (2 N) で塩基化し、生成物をジクロロメタンで抽出して、アミン (7 6 mg、3 0 %) を褐色の泡状物として得た。次に、この生成物を実施例 4 5 a と同様の方法で処理して、ストレッカー (Strecker) 生成物 (7 5 mg、6 9 %) を褐色の油状物として得た。MS : m / e = 3 4 4 . 3 (M + H) 。次にこの生成物を実施例 1 に記載されているように処理して、標記化合物 (4 2 mg、5 2 %) を淡黄色の油状物として得た。MS : m / e 3 9 5 . 3 (M + H) 。

【 0 1 5 7 】

実施例 5 6

rac 8 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

1 - ニトロ - ペンタン (pent) - 1 - エン

a) NaHSO_3 (38 % , 207 . 5 mL , 1 mol) 水溶液及び水 (293 mL) 中のブチルアルデヒド (90 . 1 mL , 1 mol) の溶液に、 NaOH (2 N , 150 mL , 300 mmol) 及び水 (50 mL) 中に溶解したニトロメタン (54 . 1 mL , 1 mol) の溶液を加え、得られた混合物を 43 で 3 時間攪拌し、次に、30 分間加熱還流した。次に、混合物を一晩室温に冷却し、 HCl (6 N) で pH を約 4 に調整した。生成物をジエチルエーテル (3 × 500 mL) で抽出し、次に、合わせた有機層を H_2O 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発すると、褐色の液体 (37 . 6 g , 282 mmol) が残った。次に、この生成物をクロロホルム (100 mL) に溶解し、塩化アセチル (23 mL , 325 mmol) で処理して、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に、30 分間加熱還流した。室温に冷却後、混合物を氷に注ぎ、固体 NaHCO_3 で中和した。生成物をクロロホルム (2 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機層を H_2O 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発すると、褐色の液体 (46 . 1 g , 263 mmol) が残った。次に、この生成物を酢酸エチル (1 L) に溶解し、次に、酢酸ナトリウム (69 . 1 g , 842 mmol) を加えて、得られた混合物を室温で 48 時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、溶液を蒸発した。次に、残渣をジエチルエーテルと水に分配し、水層をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を H_2O 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発すると、褐色の液体 (46 g) が残った。標記化合物 (6 . 8 g , 23 %) を水蒸気蒸留により精製した (8 torr で bp 70)。

10

20

【 0158 】

rac 4 - (1 - ニトロメチル - ブチル) - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル

b) 構成単位 7 に記載されているように、ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル (15 . 3 g , 59 mmol) を標記化合物 (21 . 2 g , 96 %) に変換して (4 - フルオロ - トランス - ベータ - ニトロスチレンの代わりに、1 - ニトロ - ペンタン - 1 - エンを使用)、それを黄色の油状物として得た。MS : m / e 371 . 2 (M - H)。

【 0159 】

30

rac 1 - オキソ - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

c) 構成単位 7 に記載されているように、 Ra-Ni 水素化及びトルエン溶液中での加熱還流の 2 工程後に、rac 4 - (1 - ニトロメチル - ブチル) - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 4 - エチルエステル (21 . 2 g , 57 mmol) を標記化合物 (11 . 2 g , 66 %) に変換した。高温ペンタン中でつき砕いた後、標記化合物を白色の固体として得た。MS : m / e 297 . 5 (M + H)。

【 0160 】

rac 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

d) 構成単位 7 に記載されているように、1 - オキソ - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (11 . 2 g , 38 mmol) を標記化合物 (6 . 3 g , 85 %) に変換して、それを淡黄色の液体として得た。MS : m / e 197 . 4 (M + H)。

40

【 0161 】

rac 1 - (1 - オキソ - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサニル

e) 構成単位 8 に記載されているように、rac 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (4 . 0 g , 20 mmol) を標記化合物 (718 mg , 12 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e 304 . 4 (M + H)。

【 0162 】

50

rac 8 - (1 - フェニル - シクロヘキシル) - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 1 に記載されているように、1 - (1 - オキソ - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (2 0 0 mg、0 . 6 6 mmol) を標記化合物 (1 2 2 mg、5 2 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e 3 5 5 . 5 (M + H) 。

【 0 1 6 3 】

実施例 5 7

rac 8 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロヘキシル] - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

10

実施例 2 5 に記載されているように、rac 1 - (1 - オキソ - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (2 0 0 mg、0 . 6 6 mmol) を標記化合物 (8 7 mg、3 5 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e 3 7 3 . 5 (M + H) 。

【 0 1 6 4 】

実施例 5 8

rac 4 - プロピル - 8 - (1 - チオフェン - 2 - イル - シクロヘキシル) - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 6 に記載されているように、rac 1 - (1 - オキソ - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (7 5 mg、0 . 3 mmol) を標記化合物 (4 0 mg、4 5 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e 3 6 1 . 5 (M + H) 。

20

【 0 1 6 5 】

実施例 5 9

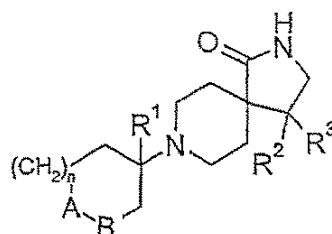
rac 8 - [1 - (5 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - シクロヘキシル] - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

実施例 3 7 に記載されているように、rac 1 - (1 - オキソ - 4 - プロピル - 2 , 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - シクロヘキサンカルボニトリル (7 7 mg、0 . 3 mmol) を標記化合物 (2 9 mg、3 1 %) に変換して、それを白色の固体として得た。MS : m / e 3 7 5 . 4 (M + H) 。

30

【 0 1 6 6 】

【表 2】



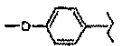
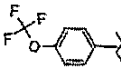
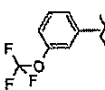
n	A-B	R ¹	R ³	R ²	実施例
1	CH ₂ CH ₂		H		1
1	CH ₂ CH ₂		H		2
1	CH ₂ CH ₂		H		3
1	CH ₂ CH ₂		H		4
1	CH ₂ CH ₂		H		5
1	CH ₂ CH ₂		H		6
1	CH ₂ CH ₂		H		7
1	CH ₂ CH ₂		H		8
1	CH ₂ CH ₂		H		9

10

20

30

40

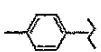
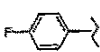
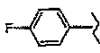
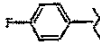
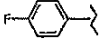
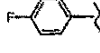
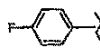
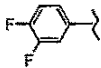
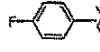
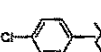
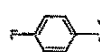
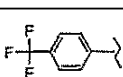
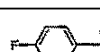
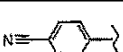
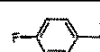
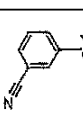
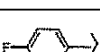
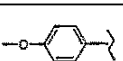
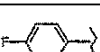
1	CH ₂ CH ₂		H		10
1	CH ₂ CH ₂		H		11
1	CH ₂ CH ₂		H		12
1	CH ₂ CH ₂		H		13
1	CH ₂ CH ₂		H		14
1	CH ₂ CH ₂		H		15
1	CH ₂ CH ₂		H		16
1	CH ₂ CH ₂		H		17
1	CH ₂ CH ₂		H		18
1	CH ₂ CH ₂		H		19
1	CH ₂ CH ₂		H		20
1	CH ₂ CH ₂		H		21

10

20

30

40

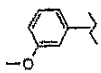
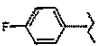
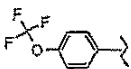
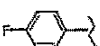
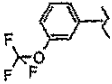
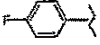
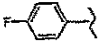
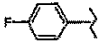
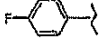
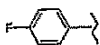
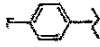
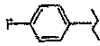
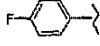
1	CH ₂ CH ₂		H		22
1	CH ₂ CH ₂		H		23
1	CH ₂ CH ₂		H		24
1	CH ₂ CH ₂		H		25
1	CH ₂ CH ₂		H		26
1	CH ₂ CH ₂		H		27
1	CH ₂ CH ₂		H		28
1	CH ₂ CH ₂		H		29
1	CH ₂ CH ₂		H		30
1	CH ₂ CH ₂		H		31
1	CH ₂ CH ₂		H		32

10

20

30

40

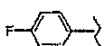
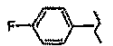
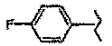
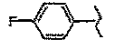
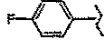
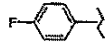
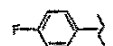
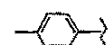
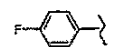
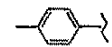
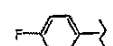
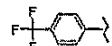
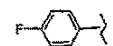
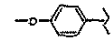
1	CH ₂ CH ₂		H		33
1	CH ₂ CH ₂		H		34
1	CH ₂ CH ₂		H		35
1	CH ₂ CH ₂		H		36
1	CH ₂ CH ₂		H		37
1	CH ₂ CH ₂		H		38
1	CH ₂ CH ₂		H		39
1	CH ₂ CH ₂		H		40
1	CH ₂ CH ₂		H		41
1	CH ₂ CH ₂		H		42
1	OCH ₂		H		43

10

20

30

40

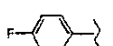
1	CH ₂ O		H		44
1	SCH ₂		H		45
1	SCH ₂		H		46
1	BnNCH ₂		H		47
2	CH ₂ CH ₂		H		48
2	CH ₂ CH ₂		H		49
2	CH ₂ CH ₂		H		50
1	CH ₂ CH ₂		H		51
1	CH ₂ CH ₂		H		52
1	CH ₂ CH ₂		H		53
1	CH ₂ CH ₂		H		54
1	CH ₂ CH ₂		H		55

10

20

30

40

1	CH ₂ CH ₂		H		56
1	CH ₂ CH ₂		H		57
1	CH ₂ CH ₂		H		58
1	CH ₂ CH ₂		H		59

10

【 0 1 6 7 】

錠剤製剤（湿式顆粒化）

項目 成分	mg / 錠剤			
	5 mg	2 5 mg	1 0 0 mg	5 0 0 mg
1 . 式（ I ）の化合物	5	2 5	1 0 0	5 0 0
2 . 無水乳糖 D T G	1 2 5	1 0 5	3 0	1 5 0
3 . S t a - R x 1 5 0 0	6	6	6	3 0
4 . 微晶質セルロース	3 0	3 0	3 0	1 5 0
5 . ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
合計	1 6 7	1 6 7	1 6 7	8 3 1

20

【 0 1 6 8 】

製造手順

- 1 . 項目 1 、 2 、 3 及び 4 を混合し、精製水で顆粒化する。
- 2 . 顆粒を 5 0 で乾燥する。
- 3 . 顆粒を適切な微粉碎装置に通す。
- 4 . 項目 5 を加え、 3 分間混合し、適切な成形機で圧縮する。

30

【 0 1 6 9 】

カプセル剤製剤

項目 成分	mg / カプセル剤			
	5 mg	2 5 mg	1 0 0 mg	5 0 0 mg
1 . 式（ I ）の化合物	5	2 5	1 0 0	5 0 0
2 . 含水乳糖	1 5 9	1 2 3	1 4 8	- - -
3 . トウモロコシデンプン	2 5	3 5	4 0	7 0
4 . タルク	1 0	1 5	1 0	2 5
5 . ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
合計	2 0 0	2 0 0	3 0 0	6 0 0

40

【 0 1 7 0 】

製造手順

- 1 . 項目 1 、 2 及び 3 を適切なミキサーで 3 0 分間混合する。
- 2 . 項目 4 及び 5 を加え、 3 分間混合する。
- 3 . 適切なカプセルに充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 25/28 (2006.01) A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 25/28

(72)発明者 ピナール, エマニュエル
フランス国、エフ - 6 8 4 8 0 リンスドルフ、リュ・ドゥ・ピュジュ 7
(72)発明者 トーマス, アンドリュウ・ウィリアム
スイス国、ツェーハー - 4 1 2 7 ビルスフェルデン、ツヴィングリシュトラッセ 4

審査官 岡山 太一郎

(56)参考文献 特開昭 6 0 - 0 3 6 4 8 7 (J P , A)
特開昭 5 9 - 0 1 0 5 8 5 (J P , A)
特表 2 0 0 3 - 5 2 7 3 4 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 471/00-471/22
A61K 31/00-31/80
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)