

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4712384号
(P4712384)

(45) 発行日 平成23年6月29日 (2011. 6. 29)

(24) 登録日 平成23年4月1日 (2011. 4. 1)

(51) Int. Cl.

F I

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

C O 7 D 471/10 1 O 3

A 6 1 K 31/437 (2006. 01)

C O 7 D 471/10 C S P

A 6 1 K 31/444 (2006. 01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

A 6 1 K 31/444

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

A 6 1 K 31/4709

請求項の数 13 (全 206 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-534697 (P2004-534697)
 (86) (22) 出願日 平成15年9月5日 (2003. 9. 5)
 (65) 公表番号 特表2006-500393 (P2006-500393A)
 (43) 公表日 平成18年1月5日 (2006. 1. 5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/027956
 (87) 国際公開番号 W02004/022558
 (87) 国際公開日 平成16年3月18日 (2004. 3. 18)
 審査請求日 平成18年9月5日 (2006. 9. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/409, 134
 (32) 優先日 平成14年9月9日 (2002. 9. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
 ウルンホウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 バテイスタ, キヤスリーン
 アメリカ合衆国ニュージャージー州086
 28イーウイング・シーニツクドライブ1
 016

最終頁に続く

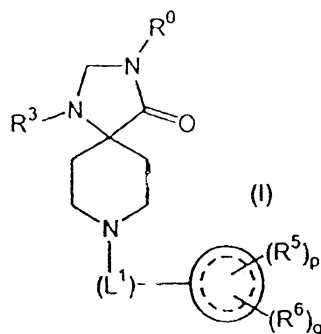
(54) 【発明の名称】 ORL-1 受容体介在障害の治療に有用なヒドロキシルキル置換1, 3, 8-トリアザスピロ
 [4. 5] デカン-4-オン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

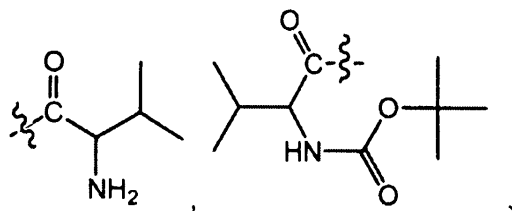
【化1】



[式中、

R^0 は $-CH_2-CH(OH)-CH_2-X$ および $-CH_2-CH_2-CH(OH)-CH_2-X$ から成る群から選択され、
 X は $-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S-CH_2CH(CO_2H)-NH-C(O)-CH_3$ および $-S-CH_2CH(CO_2H)-NH-C(O)OC(CH_3)_3$ から成る群から選択され、

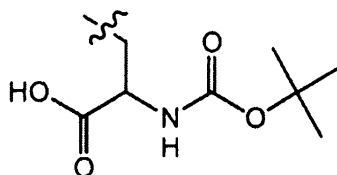
R¹は水素、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、アミノ - n - プロピル、ジメチルアミノエチル、ベンジル、フェニルエチル、4 - メチル - ベンジル、
【化 6】



10

2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) エチル、3 - メチル - フェニル、エトキシ - カルボニル - メチル、2 - アミノ - 2 - メトキシカルボニル - エチル、t - ブトキシカルボニルおよび

【化 7】



20

から成る群から選択され、

R²は水素、メチル、メトキシ、エチル、カルボキシ - メチル、エトキシカルボニルメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、エトキシ、ジメチルアミノエチル、t - ブトキシカルボニルアミノ - エチル、n - ブチル、t - ブチル、n - プロピル、3 - ヒドロキシ - n - プロピル、3 - メトキシ - n - プロピル、メチルアミノ - n - プロピル、ジメチルアミノ - n - プロピル、ジ (n - ブチル) アミノ - n - プロピル、t - ブトキシカルボニルアミノ - n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、3 - (2 - ピリジル) - n - プロピル、t - ブトキシカルボニル、シクロプロピル、フェニル、4 - フルオロフェニル、4 - メチルフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、2 - アミノフェニル、4 - ビフェニル、2 - エトキシフェニル、4 - ((1 - フェニル - ピラゾール - 2 - イル) - アミノスルホニル) - フェニル、4 - シクロヘキシルフェニル、4 - (アミノエチル) - フェニル、4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ - エチル) - フェニル、- CH (CH₃) - フェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、2 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 - メチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - エトキシベンジル、3 - エトキシベンジル、2 - ブロモベンジル、3 - ブロモベンジル、4 - ブロモベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、3 - ヨードベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - メトキシカルボニルベンジル、2, 3 - ジメトキシベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、2, 5 - ジフルオロベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジル、2, 4, 6 - トリメトキシベンジル、4 - カルボキシベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、3, 5 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 5 - ジ (トリフルオロメチル) ベンジル、4 - (ジメチルアミノ) ベンジル、2 - フェニルエチル、2 - (4 - ブロモフェニル) エチル、2 - (3 - メトキシフェニル) エチル、2 - (4 - メトキシフェニル) エチル、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル、2 - (2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシフェニル) エチル、3 - (4 - モルホリニル) - n - プロピル、2 - (4 - モルホリニル) エチル、2 - (4 - イミダゾリル) エチル、1 -

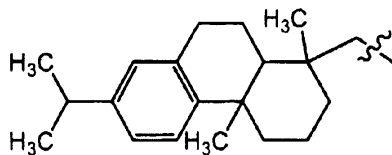
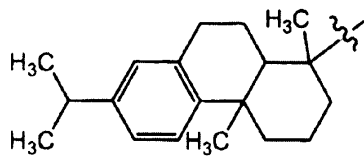
30

40

50

アダマンタニル、1 - アダマンタニル - メチル、(2 , 5 - ジメトキシ - 2 , 5 - ジヒドロ - フリ - 2 - イル) メチル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリジル - メチル、3 - ピリジル - メチル、4 - ピリジル - メチル、2 - (3 , 4 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - プロモピリジル)、2 - (4 , 6 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - メチル - ピリジル)、3 - (6 - メトキシ - ピリジル)、6 - メチルチオ - 2 - ピリジル - カルボニル、チエニル - メチル、2 - チエニルエチル、4 - ピリジニル、1 - ナフチル、1 - ナフチル - メチル、1 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) メチル、2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル、1 - フェニル - 2 - (t - ブトキシカルボニル) エチル、- C (O) - C (O C H ₃) (C F ₃) - フェニル、- C (O) O - (2 - イソプロピル - 5 - メチル - シクロヘキシル)、1 - (4 - エトキシカルボニル - ピペリジニル)、2 - (3 H - イミダゾール - 4 - イル) エチル、2 - (1 , 2 , 3 , - テトラヒドロイソキノリニル)、2 - フリル - メチル、

【化 8】



2 S - ヒドロキシ - S - シクロペンチル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘキシル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘプチル - メチル、2 - フェノキシ - エチル、2 - (2 - ピリジル) - エチル、2 - (6 - フルオロ - 2 - インドリル) エチルおよび 2 - フェニル - シクロプロピルから成る群から選択されるか、

または、R¹およびR²の両方が同じ窒素原子と結合している時には、R¹とR²がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって1 - モルホリニル、1 - (4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジニル)、1 - (4 - ピペリジニル - ピペリジニル)、1 - (4 - ピロリジニル - ピペリジニル)、1 - (4 - フェニル - ピペリジニル)、1 - (3 - ヒドロキシ - ピペリジニル)、1 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジニル)、1 - (3 - ヒドロキシメチル - ピペリジニル)、1 - (3 , 5 - ジメチル - ピペリジニル)、1 - (4 - ジメチルアミノ - ピペリジニル)、1 - (4 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニルメチル) - ピペラジニル)、1 - (3 - (ジエチルアミノカルボニル) - ピペリジニル)、1 - (4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジニル)、1 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロリル)、1 - (4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メチル] - ピペラジニル)、2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル)、1 - (4 - t - ブトキシカルボニル - ピペラジニル)、2 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 6 , 7 - ジメトキシ - イソキノリニル)、4 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリニル)、1 - (4 - ベンジル - ピペラジニル)、1 - ピロリジニル、1 - (2 , 3 - ジヒドロ - ピロリジニル)、1 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - ピペリジニル、1 - (3 - エトキシカルボニル - ピペリジニル)、1 - (4 - エトキシカルボニル - ピペリジニル)、1 - イミダゾリル、1 - (2 - (フェニルアミノメチル) - N - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - ジメチルアミノ - ピロリジニル)、

1 - (3 - (R) - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - (3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 , 5 -
 - ピス - ヒドロキシメチル - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - t - ブトキシカルボ
 ニルアミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - エチルアミノ - ピロリジニル)、1 -
 (3 - (R) - アミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - アミノ - ピロリジニル)、
 1 - (3 - (R) - メチルアミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - メチルアミノ -
 ピロリジニル)、1 - (3 - (N - メチル - N - t - ブトキシカルボニル - アミノ) - ピ
 ロリジニル) または 1 - (2 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 5 - カルボ
 キシ - 1 , 2 , 4 - トリアゾリル) から選択される基を形成しており、
 R^3 はフェニルおよび 4 - フルオロフェニルから成る群から選択され、
 L^1 は - CH_2 - 、 - $CH(CH_3)$ - および - CH_2CH_2 - から成る群から選択され、
 【化 9】

10



はシクロオクチル、1 - アセナフテニル、R - 1 - アセナフテニル、S - 1 - アセナフテ
 ニル、シクロヘキシル、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、1 , 2 , 3 , 4 - テト
 ラヒドロ - ナフチル、2 - チエニル、ベンゾチエニル、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ -
 ベンゾチエニル、ビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプテン - 2 - イル、ビシクロ [3 . 1 . 1]
 ヘプチルおよび (3 a S) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレ
 ン - 1 - イルから成る群から選択され、

20

R^5 はクロロ、メチル、n - プロピルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択され、

p は 0 から 5 の整数であり、

q は 0 から 1 の整数であり、

R^6 はフェニルおよび 2 - チエニルから成る群から選択される]

で表される化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

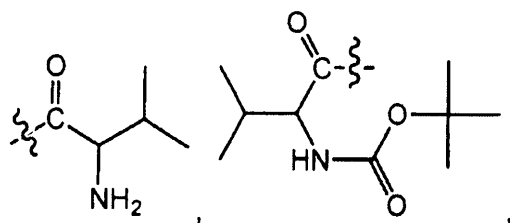
【請求項 2】

X が - NR^1R^2 、- SR^1 および - $S - CH_2CH(CO_2H) - NH - C(O) - CH_3$
 から成る群から選択され、

30

R^1 が水素、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、ジメチルアミノ
 エチル、ベンジル、フェニルエチル、

【化 10】



40

3 - メチル - フェニル、2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル、エトキシ - カルボ
 ニル - メチル、ジメチルアミノ - エチルおよび 2 - アミノ - 2 - メトキシカルボニル - エ
 チルから成る群から選択され、

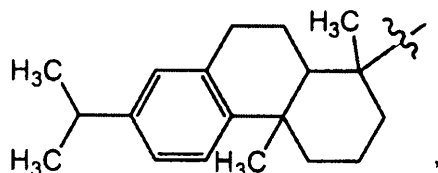
R^2 が水素、メチル、メトキシ、エチル、エトキシカルボニル - メチル、2 , 2 , 2 - ト
 リフルオロエチル、エトキシ、ジメチルアミノエチル、n - ブチル、t - ブチル、n - プ
 ロピル、ジ (n - ブチル) アミノ - n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、3 - (2 -
 ピリジル) - n - プロピル、シクロプロピル、フェニル、4 - フルオロフェニル、4 -
 メチルフェニル、2 - アミノフェニル、4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ - エチル)
 - フェニル、3 , 4 - ジメトキシフェニル、4 - ビフェニル、2 - エトキシフェニル、
 4 - ((1 - フェニル - ピラゾール - 2 - イル) - アミノスルホニル) - フェニル、4 -

50

(アミノエチル) - フェニル、ベンジル、ベンジロキシ、2 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 - メチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - エトキシベンジル、3 - エトキシベンジル、2 - ブロモベンジル、3 - ブロモベンジル、4 - ブロモベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、3 - ヨードベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - メトキシカルボニルベンジル、2, 3 - ジメトキシベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、2, 5 - ジフルオロベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジル、2, 4, 6 - トリメトキシベンジル、4 - カルボキシベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、3, 5 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 5 - ジ(トリフルオロメチル)ベンジル、2 - フェニルエチル、2 - (4 - ブロモフェニル)エチル、2 - (3 - メトキシフェニル)エチル、2 - (4 - メトキシフェニル)エチル、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)エチル、2 - (2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシフェニル)エチル、3 - (4 - モルホリル) - n - プロピル、2 - (4 - モルホリル)エチル、2 - (4 - イミダゾリル)エチル、アダマンタニル、1 - アダマンタニル - メチル、2 - (2, 5 - ジメトキシ - 2, 5 - ジヒドロ - フリル)メチル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリジル - メチル、3 - ピリジル - メチル、4 - ピリジル - メチル、2 - (3, 4 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - ブロモピリジル)、2 - (4, 6 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - メチル - ピリジル)、3 - (6 - メトキシ - ピリジル)、チエニルメチル、2 - チエニルエチル、1 - ナフチル、1 - ナフチル - メチル、1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル)メチル、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル)エチル、2 - フリル - メチル、
【化 1 1】

10

20



30

2 S - ヒドロキシ - S - シクロペンチル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘキシル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘプチル - メチル、2 - フェノキシ - エチルおよび 2 - (6 - フルオロ - 2 - インドリル) からなる群から選択されるかまたは、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって 1 - (4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジニル)、1 - (4 - フェニル - ピペリジニル)、1 - (4 - ピペリジニル - ピペリジニル)、1 - (4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニルメチル) - ピペラジニル)、1 - (3 - (ジエチルアミノカルボニル) - ピペリジニル)、1 - (4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メチル] - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル)、1 - (4 - t - ブトキシカルボニル - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - イソキノリニル)、4 - (2, 6 - ジメチル - モルホリニル)、1 - (4 - ベンジル - ピペラジニル)、1 - モルホリニル、1 - ピロリジニル、1 - (2, 3 - ジヒドロ - ピロリジニル)、1 - ピペリジニル、1 - (3, 5 - ジメチル - ピペリジニル)、1 - (3 - ヒドロキシメチル - ピペリジニル)、1 - (3 - エトキシカルボニル - ピペリジニル)、1 - (4 - (エトキシカルボニル) - ピペリジニル)、1 - イミダゾリルおよび 1 - (2 - (フェニルアミノ - メチル) - N - ピロリジニル) から選択される基を形成しており、

40

L^1 が - CH_2 - および - CH_2CH_2 - から成る群から選択され、

【化 1 2】



がシクロオクチル、1 - アセナフテニル、R - 1 - アセナフテニル、S - 1 - アセナフテニル、シクロヘキシル、フェニル、1 - ナフチルおよび (3 a - S) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレン - 2 - イルから成る群から選択され、

p が 0 から 2 の整数であり、

R⁶ が 2 - チエニルである、

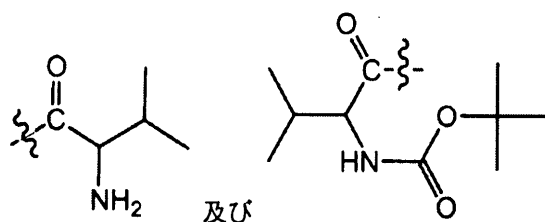
請求項 1 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

10

【請求項 3】

R¹ が水素、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、ジメチルアミノエチル、ベンジル、フェニルエチル、2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル、ジメチルアミノ - エチル、エトキシカルボニル - メチル、

【化 1 3】



20

から成る群から選択され、

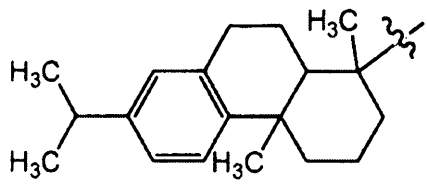
R² が水素、メチル、メトキシ、エチル、エトキシカルボニルメチル、エトキシ、ジメチルアミノエチル、n - ブチル、n - プロピル、ジ (n - ブチル) アミノ - n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、3 - (2 - ピリジル) - n - プロピル、シクロプロピル、フェニル、4 - フルオロフェニル、4 - メチルフェニル、2 - アミノフェニル、3 , 4 - ジメトキシフェニル、4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ - エチル) - フェニル、4 - 30
 ピフェニル、2 - エトキシフェニル、4 - ((1 - フェニル - ピラゾール - 2 - イル) - アミノスルホニル) - フェニル、4 - (アミノエチル) - フェニル、ベンジル、ベンジロキシ、2 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 - メチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - エトキシベンジル、3 - エトキシベンジル、2 - プロモベンジル、3 - プロモベンジル、4 - プロモベンジル、- クロロベンジル、4 - クロロベンジル、3 - ヨードベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - メトキシカルボニルベンジル、2 , 3 - ジメトキシベンジル、2 , 4 -
 ジクロロベンジル、3 , 4 - ジクロロベンジル、2 , 4 - ジフルオロベンジル、2 , 5 -
 ジフルオロベンジル、3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジル、2 , 4 , 6 - トリメトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、2 , 4 - ジメトキシベンジル、3 ,
 4 - ジメトキシベンジル、3 , 5 - ジメトキシベンジル、3 , 4 - ジフルオロベンジル、
 3 , 5 - ジ (トリフルオロメチル) ベンジル、2 - フェニルエチル、2 - (4 - プロモフェニル) エチル、2 - (3 - メトキシフェニル) エチル、2 - (4 - メトキシフェニル)
 エチル、2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル、2 - (2 - ニトロ - 4 , 5 - ジメ
 トキシフェニル) エチル、3 - (4 - モルホリニル) - n - プロピル、2 - (4 - モルホ
 リニル) エチル、2 - (4 - イミダゾリル) エチル、1 - アダマンタニル、1 - アダマン
 タニル - メチル、2 - (2 , 5 - ジメトキシ - 2 , 5 - ジヒドロ - フリル) メチル、2 -
 ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリジル - メチル、3 - ピリジル - メチル

30

40

50

、4 - ピリジル - メチル、2 - (3, 4 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - ブロモピリジル)、2 - (4, 6 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - メチル - ピリジル)、3 - (6 - メトキシ - ピリジル)、チエニルメチル、2 - チエニルエチル、1 - ナフチル、1 - ナフチル - メチル、1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル)メチル、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル)エチル、2 - フリル - メチル、
【化14】



10

2 S - ヒドロキシ - S - シクロペンチル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘキシル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘプチル - メチルおよび2 - フェノキシ - エチルから成る群から選択されるか、

または、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって1 - (4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジニル)、1 - (4 - フェニル - ピペリジニル)、1 - (4 - ピペリジニル - ピペリジニル)、1 - (4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニルメチル) - ピペラジニル)、1 - (3 - (ジエチルアミノカルボニル) - ピペリジニル)、1 - (4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メチル] - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル)、1 - (4 - t - ブトキシカルボニル - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - イソキノリニル)、4 - (2, 6 - ジメチル - モルホリニル)、1 - (4 - ベンジル - ピペラジニル)、1 - (3, 5 - ジメチル - ピペリジニル)、1 - (3 - ヒドロキシメチル - ピペリジニル)、1 - (3 - エトキシカルボニル - ピペリジニル)、1 - (4 - (エトキシカルボニル) - ピペリジニル)、1 - ピペリジニル、1 - モルホリニル、1 - ピロリジニル、1 - イミダゾリル、1 - (2, 3 - ジヒドロ - ピロリジニル)および1 - (2 - (フェニルアミノ - メチル) - N - ピロリジニル)から選択される基を形成しており、

20

30

p が0から1の整数であり、

R^5 がメチル、n - プロピルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択される、請求項2記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

【請求項4】

R^0 が - $CH_2 - CH(OH) - CH_2 - X$ であり、

Xが - NR^1R^2 であり、

R^1 が水素、2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル)エチル、1 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - n - エチルおよびアミノ - n - プロピルから成る群から選択され、

R^2 が水素、メチル、n - ブチル、3 - ヒドロキシ - n - プロピル、3 - メトキシ - n - プロピル、メチルアミノ - n - プロピル、ジメチルアミノ - n - プロピル、t - ブトキシカルボニルアミノ - n - プロピル、N - メチル - N - t - ブトキシカルボニル - アミノ - n - エチル、3 - ニトロベンジル、4 - メトキシカルボニル - ベンジル、- $CH(CH_3)$ - フェニル、4 - ピリジニル、1 - (4 - エトキシカルボニル - ピペリジニル)および2 - (3H - イミダゾール - 4 - イル)エチルから成る群から選択されるか、

40

または、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - イソキノリニル)、1 - (4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メチル] - ピペラジニル)、1 - ピロリジニル、1 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジニル)、1 - (3 - (R) - ジメチルアミノ -

50

ピロリジニル)、1-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-アミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-アミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-メチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-メチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-エチルアミノ-ピロリジニル)、1-(4-ジメチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-アミノ)-ピロリジニル)または1-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-3-メチル-5-カルボキシ-1,2,4-トリアゾリル)から選択される基を形成しており、
 R^3 がフェニルおよび4-フルオロフェニルから成る群から選択され、
 L^1 が-CH₂-および-CH₂CH₂-から成る群から選択され、
 【化15】

10



がシクロオクチル、1-ナフチル、1-アセナフテニル、R-1-アセナフテニル、S-1-アセナフテニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプテン-2-イル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチルおよび(3aS)-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-フェナレン-1-イルから成る群から選択され、
 p が0から1の整数であり、
 R^5 がメチルであり、
 q が0である、
 請求項1記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。
 【請求項5】

20

R^1 が水素、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-n-エチルおよびアミノ-n-プロピルから成る群から選択され、
 R^2 が水素、メチル、n-ブチル、3-ヒドロキシ-n-プロピル、3-メトキシ-n-プロピル、メチルアミノ-n-プロピル、ジメチルアミノ-n-プロピル、N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-アミノ-n-エチル、3-ニトロベンジル、4-メトキシカルボニル-ベンジル、-CH(CH₃)-フェニル、4-ピリジニルおよび2-(3H-イミダゾール-4-イル)エチルから成る群から選択されるか、
 別法として、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-イソキノリニル)、1-(4-[(4-クロロフェニル)-フェニル-メチル]-ピペラジニル)、1-ピロリジニル、1-(3-ヒドロキシ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-ヒドロキシ-ピロリジニル)、1-(4-ヒドロキシ-ピペリジニル)、1-(3-(R)-ジメチルアミノ-ピロリジニル)、1-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-アミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-アミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-メチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-メチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-エチルアミノ-ピロリジニル)、1-(4-ジメチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-アミノ-ピロリジニル)または1-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-3-メチル-5-カルボキシ-1,2,4-トリアゾリル)から選択される基を形成しており、
 【化16】

30

40



50

がシクロオクチル、1 - ナフチル、1 - アセナフテニル、R - 1 - アセナフテニル、S - 1 - アセナフテニル、ピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプテン - 2 - イル、ピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプチルおよび (3 a S) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレン - 1 - イルから成る群から選択される、

請求項 4 記載の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

【請求項 6】

8 - (R) アセナフテン - 1 - イル - 3 - (3 - アミノ - 2 - (S) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

8 - (R) アセナフテン - 1 - イル - 3 - (3 - アミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

8 - (R) - アセナフテン - 1 - イル - 3 - (3 - ジメチルアミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

3 - (3 - アミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

3 - (3 - ジメチルアミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

8 - (R) - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - (R) - ヒドロキシ - 3 - (3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル] - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

3 - (3 - アミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 8 - シクロオクチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

3 - (3 - アミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - 1 - (S) - (3 a S) - (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレン - 1 - イル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - (R) - ヒドロキシ - 3 - (3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - プロピル] - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - (R) - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルアミノ - プロピルアミノ) - プロピル] - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

3 - [3 - (3 - ジメチルアミノ - プロピルアミノ) - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル] - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ; およびこれらの薬学的に受け入れられる塩、

から成る群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

式 (I)

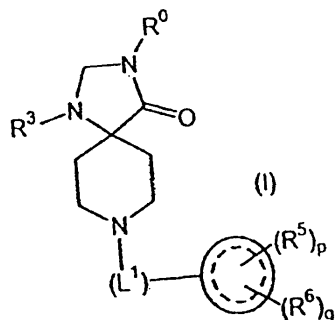
10

20

30

40

【化 17】



10

[式中、

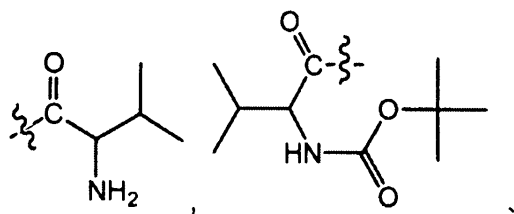
R^0 は $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{X}$ および $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{X}$ から成る群から選択され、

X は $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ および $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ から成る群から選択され、

R^1 は水素、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、アミノ- n -プロピル、ジメチルアミノエチル、ベンジル、フェニルエチル、4-メチル-ベンジル、

【化 6】

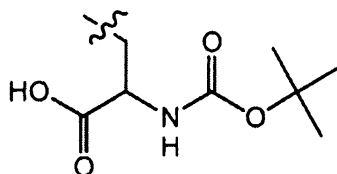
20



2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)エチル、3-メチル-フェニル、エトキシ-カルボニル-メチル、2-アミノ-2-メトキシカルボニル-エチル、 t -ブトキシカルボニルおよび

30

【化 7】



から成る群から選択され、

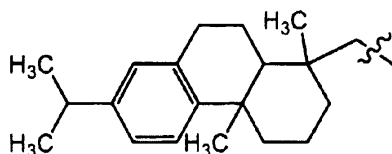
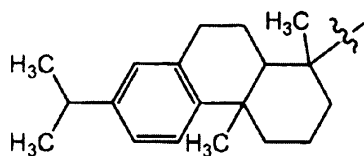
R^2 は水素、メチル、メトキシ、エチル、カルボキシ-メチル、エトキシカルボニルメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、エトキシ、ジメチルアミノエチル、 t -ブトキシカルボニルアミノ-エチル、 n -ブチル、 t -ブチル、 n -プロピル、3-ヒドロキシ- n -プロピル、3-メトキシ- n -プロピル、メチルアミノ- n -プロピル、ジメチルアミノ- n -プロピル、ジ(n -ブチル)アミノ- n -プロピル、 t -ブトキシカルボニルアミノ- n -プロピル、3-フェニル- n -プロピル、3-(2-ピリジル)- n -プロピル、 t -ブトキシカルボニル、シクロプロピル、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2-アミノフェニル、4-ピフェニル、2-エトキシフェニル、4-(1-フェニル-ピラゾール-2-イル)-アミノスルホニル)-フェニル、4-シクロヘキシルフェニル、4-(アミノエチル)-フェニル、4-(t -ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-フェニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ フェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチル

40

50

ベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - エトキシベンジル、3 - エトキシベンジル、2 - ブロモベンジル、3 - ブロモベンジル、4 - ブロモベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、3 - ヨードベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - メトキシカルボニルベンジル、2, 3 - ジメトキシベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、2, 5 - ジフルオロベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジル、2, 4, 6 - トリメトキシベンジル、4 - カルボキシベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、3, 5 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 5 - ジ(トリフルオロメチル)ベンジル、4 - (ジメチルアミノ)ベンジル、2 - フェニルエチル、2 - (4 - ブロモフェニル)エチル、2 - (3 - メトキシフェニル)エチル、2 - (4 - メトキシフェニル)エチル、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル)エチル、2 - (2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシフェニル)エチル、3 - (4 - モルホリニル) - n - プロピル、2 - (4 - モルホリニル)エチル、2 - (4 - イミダゾリル)エチル、1 - アダマンタニル、1 - アダマンタニル - メチル、(2, 5 - ジメトキシ - 2, 5 - ジヒドロ - フリ - 2 - イル)メチル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリジル - メチル、3 - ピリジル - メチル、4 - ピリジル - メチル、2 - (3, 4 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - ブロモピリジル)、2 - (4, 6 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - メチル - ピリジル)、3 - (6 - メトキシ - ピリジル)、6 - メチルチオ - 2 - ピリジル - カルボニル、チエニル - メチル、2 - チエニルエチル、4 - ピリジニル、1 - ナフチル、1 - ナフチル - メチル、1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル)メチル、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル)エチル、1 - フェニル - 2 - (t - ブトキシカルボニル)エチル、- C(O) - C(OC₂H₅)(CF₃) - フェニル、- C(O)O - (2 - イソプロピル - 5 - メチル - シクロヘキシル)、1 - (4 - エトキシカルボニル - ピペリジニル)、2 - (3H - イミダゾール - 4 - イル)エチル、2 - (1, 2, 3, - テトラヒドロイソキノリニル)、2 - フリル - メチル、

【化 8】



2 S - ヒドロキシ - S - シクロペンチル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘキシル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘプチル - メチル、2 - フェノキシ - エチル、2 - (2 - ピリジル) - エチル、2 - (6 - フルオロ - 2 - インドリル)エチルおよび 2 - フェニル - シクロプロピルから成る群から選択されるか、
または、R¹およびR²の両方が同じ窒素原子と結合している時には、R¹とR²がこれらが結合している窒素原子と一緒になって 1 - モルホリニル、1 - (4 - (3 - トリフルオロ

メチル - フェニル) - ピペラジニル)、1 - (4 - ピペリジニル - ピペリジニル)、1 - (4 - ピロリジニル - ピペリジニル)、1 - (4 - フェニル - ピペリジニル)、1 - (3 - ヒドロキシ - ピペリジニル)、1 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジニル)、1 - (3 - ヒドロキシメチル - ピペリジニル)、1 - (3, 5 - ジメチル - ピペリジニル)、1 - (4 - ジメチルアミノ - ピペリジニル)、1 - (4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニルメチル) - ピペラジニル)、1 - (3 - (ジエチルアミノカルボニル) - ピペリジニル)、1 - (4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ピペリジニル)、1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロリル)、1 - (4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メチル] - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル)、1 - (4 - t - ブトキシカルボニル - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - イソキノリニル)、4 - (2, 6 - ジメチル - モルホリニル)、1 - (4 - ベンジル - ピペラジニル)、1 - ピロリジニル、1 - (2, 3 - ジヒドロ - ピロリジニル)、1 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - ピペリジニル、1 - (3 - エトキシカルボニル - ピペリジニル)、1 - (4 - エトキシカルボニル - ピペリジニル)、1 - イミダゾリル、1 - (2 - (フェニルアミノメチル) - N - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - ジメチルアミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - (3, 4 - ジヒドロキシ - 2, 5 - ビス - ヒドロオキシメチル - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - t - ブトキシカルボニルアミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - エチルアミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - アミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - アミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - メチルアミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - メチルアミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (N - メチル - N - t - ブトキシカルボニル - アミノ) - ピロリジニル)または1 - (2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 3 - メチル - 5 - カルボキシ - 1, 2, 4 - トリアゾリル)から選択される基を形成しており、
 R^3 はフェニルおよび4 - フルオロフェニルから成る群から選択され、
 L^1 は - CH_2 - 、 - $CH(CH_3)$ - および - CH_2CH_2 - から成る群から選択され、
 【化9】



はシクロオクチル、1 - アセナフテニル、R - 1 - アセナフテニル、S - 1 - アセナフテニル、シクロヘキシル、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフチル、2 - チエニル、ベンゾチエニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチエニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプテン - 2 - イル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチルおよび(3aS) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - フェナレン - 1 - イルから成る群から選択され、

R^5 はクロロ、メチル、n - プロピルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択され、

pは0から5の整数であり、

qは0から1の整数であり、

R^6 はフェニルおよび2 - チエニルから成る群から選択される]

で表される化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

【請求項8】

薬学的に受け入れられる担体と請求項1～7のいずれか1に記載の化合物を含んで成る薬剤組成物。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1に記載の化合物と薬学的に受け入れられる担体を混合することを含んで成る薬剤組成物の製造方法。

【請求項10】

不安、鬱病、恐怖、躁病、痴呆、躁鬱病、薬物乱用、神経障害痛、急性痛、慢性痛、片頭痛、喘息、咳、精神病、統合失調症、てんかん、高血圧、肥満、摂食障害、禁断症状、糖尿病、心不整脈、過敏性腸症候群、クローン病、尿失禁、副腎機能障害、注意力欠如障害（ADD）、注意欠陥過活動性障害（ADHD）、アルツハイマー病、認識力改善、記憶力改善および気分安定化から選択される、ORL-1受容体が媒介する障害の治療、に用いるための、請求項1～7のいずれか1に記載の化合物または請求項8記載の組成物または請求項9記載の方法によって製造された組成物。

【請求項11】

(a) 不安、(b) 鬱病、(c) 恐怖、(d) 躁病、(e) 痴呆、(f) 躁鬱病、(g) 薬物乱用、(h) 神経障害痛、(i) 急性痛、(j) 慢性痛、(k) 片頭痛、(l) 喘息、(m) 咳、(n) 精神病、(o) 統合失調症、(p) てんかん、(q) 高血圧、(r) 肥満、(s) 摂食障害、(t) 禁断症状、(u) 糖尿病、(v) 心不整脈、(w) 過敏性腸症候群、(x) クローン病、(y) 尿失禁、(z) 副腎機能障害、(aa) 注意力欠如障害（ADD）、(bb) 注意欠陥過活動性障害（ADHD）、(cc) アルツハイマー病、の治療のための、(dd) 認識力の改善、(ee) 記憶力の改善または(ff) 気分の安定化のための、薬剤の製造における請求項1～7のいずれかに記載の化合物の使用。

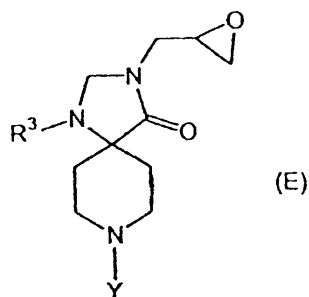
10

【請求項12】

式(E)

【化20】

20



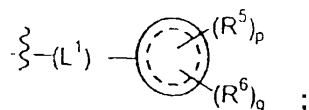
[式中、

R³は、フェニルおよび4-フルオロフェニルから成る群から選択され、

Yは、水素、C₁₋₄アルキル、t-ブトキシカルボニル、

【化21】

30



から成る群から選択され、および、

L¹は -CH₂-、-CH(CH₃)- および -CH₂CH₂- から成る群から選択され、

【化9】

40



はシクロオクチル、1-アセナフテニル、R-1-アセナフテニル、S-1-アセナフテニル、シクロヘキシル、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、2-チエニル、ベンゾチエニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチエニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプテン-2-イル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチルおよび(3aS)-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-フェナレン-1-イルから成る群から選択され、

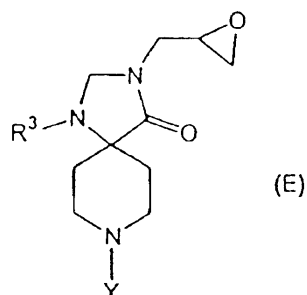
50

p は 0 から 5 の整数であり、
 q は 0 から 1 の整数であり、
 R^5 はクロロ、メチル、n - プロピルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択され、
 R^6 はフェニルおよび 2 - チエニルから成る群から選択される]
 で表される化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

【請求項 13】

式 (E)

【化 23】

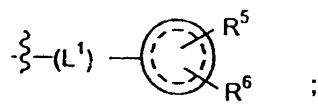


10

[式中、
 R^3 は、フェニルおよび 4 - フルオロフェニルから成る群から選択され、
 Y は、水素、 C_{1-4} アルキル、t - ブトキシカルボニル、

20

【化 24】



から成る群から選択され、そして

L^1 は - CH_2 - 、 - $CH(CH_3)$ - および - CH_2CH_2 - から成る群から選択され、

【化 9】



30

はシクロオクチル、1 - アセナフテニル、R - 1 - アセナフテニル、S - 1 - アセナフテニル、シクロヘキシル、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフチル、2 - チエニル、ベンゾチエニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチエニル、ビシクロ[3.1.1]ヘプテン - 2 - イル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチルおよび (3aS) - 2, 3, 3a, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - フェナレン - 1 - イルから成る群から選択され、

R^5 はクロロ、メチル、n - プロピルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択され、

40

R^6 はフェニルおよび 2 - チエニルから成る群から選択される]
 で表される化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願に対する相互参照)

本出願は、2002年9月9日付けで提出した仮米国出願60/409,134(これの内容は引用することによって全体が本明細書に組み入れられる)の利点を請求するものである。

50

【 0 0 0 2 】

本発明は、O R L - 1 G - 蛋白質共役型受容体 (O R L - 1 G - p r o t e i n c o u p l e d r e c e p t o r) が介在する障害および状態の治療で用いるに有用な新規なヒドロキシアルキル置換 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン誘導体に向けたものである。より詳細には、本発明の化合物は不安、鬱病、恐怖、躁病、痴呆、躁鬱病、薬物乱用、神経障害痛、急性痛、慢性痛、片頭痛、喘息、咳、精神病、統合失調症、てんかん、高血圧、肥満、摂食障害、禁断症状、糖尿病、心不整脈、過敏性腸症候群、クローン病、尿失禁、副腎機能障害、注意力欠如障害 (A D D) 、注意欠陥過活動性障害 (A D H D) 、アルツハイマー病などの障害および状態の治療、認識力または記憶力の改善および気分の安定化で用いるに有用である。

10

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

O R L - 1 [オーファンオピオイド受容体 (o r p h a n o p i o i d r e c e p t o r)] G - 蛋白質共役型受容体 [これはまたノシセプチン (n o c i c e p t i n) 受容体としても知られる] は 1 9 9 4 年に最初に報告され、古典的なデルタ - (O P - 1) 、ミュー - (O P - 3) およびカップタ - (O P - 2) オピオイド受容体と相同性を示すことが基になって見つけだされた。この O R L - 1 G - 蛋白質共役型受容体はオピオイドリガンドに高い親和力では結合しない。O R L - 1 のアミノ酸配列がオピオイド受容体全体に対して示す同一度は 4 7 % でありそして膜貫通領域における同一度は 6 4 % である (非特許文献 1)

20

1 9 9 5 年に O R L - 1 の内因性リガンド (ノシセプチンとして知られる) 、即ちアミノ酸が 1 7 個の高塩基性ペプチドが組織抽出液から単離された。それにはノシセプチン (それをマウスの脳に注入した時に痛みに対する感受性が高くなったことから) とオーファニン (o r p h a n i n) F Q (O F Q) [ペプチドの N 末端および C 末端のそれぞれに隣接して末端のフェニルアラニン (F) およびグルタミン (Q) 残基が存在することから] の両方の名称が付けられた (特許文献 1) 。

【 0 0 0 4 】

ノシセプチンが O R L - 1 受容体と結合すると c A M P 合成が抑制され、電圧関門 (v o l t a g e - g a t e d) カルシウムチャンネルが止められかつカリウム伝導が活性化される。インビボにおいて、ノシセプチンはいろいろな薬理学的影響をもたらし、そのような影響は時にはオピオイドが示す影響に対抗し、それらには、痛覚過敏およびモルフィネ誘発無痛の抑制が含まれる。ノシセプチン受容体が欠如している変異マウスは学習および記憶作業の点でより良好な動作を示す。そのような変異マウスはまた痛みの刺激に対しても正常な反応を示す。

30

【 0 0 0 5 】

O R L - 1 受容体は人の体全体に渡って幅広く分布 / 発現し、それには脳および脊髄の中の分布 / 発現が含まれる。O R L - 1 受容体は脊髄の中で後角と前角の両方に存在し、前駆体である m R N A が後角の浅板 [ノシセプタ (n o c i c e p t o r s) の主求心性線維 (p r i m a r y a f f e r e n t f i b e r s) が終結している] の中に存在することが確認された。従って、O R L - 1 は脊髄の中で起こる侵害受容伝達 (n o c i c e p t i o n t r a n s m i s s i o n) で重要な役割を果たす。このことが最近の研究で立証され、その研究では、ノシセプチンをマウスに i . c . v . 注入で与えると痛覚過敏が誘発されて運動活動が低下した (非特許文献 2) 。

40

【 0 0 0 6 】

1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン化合物が哺乳動物被験体で鎮痛薬などとして用いるに有用な O R L - 1 受容体拮抗薬であるとして特許文献 2 に開示されている。

【 0 0 0 7 】

オピオイド受容体のサブタイプ (s u b t y p e s) に高い親和性を示すことで片頭痛、非インシュリン依存性糖尿病、敗血症、炎症、失禁および / または血管運動障害の治療

50

で用いるに有用なトリアザスピロデカノンが特許文献 3 に開示されている。

【 0 0 0 8 】

ノシセプチン受容体 ORL - 1 に高い親和性を示すリガンドそしてそのような化合物を痛み、不安、咳、喘息、鬱病およびアルコール依存症の治療で用いるに有用なノシセプチン受容体阻害剤として用いることが特許文献 4 に開示されている。

【 0 0 0 9 】

認識力向上剤として用いるに有用な 8 - [(1 R , 3 a S) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレン - 1 - イル] - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オンが非特許文献 3 に開示されている。

【 0 0 1 0 】

我々は、ここに、ORL - 1 受容体の新規な低分子モジュレーター (m o d u l a t o r s) を記述し、これは、ORL - 1 受容体が介在する障害および状態、例えば不安、鬱病、恐怖、痴呆、躁病、躁鬱病、薬物乱用、神経障害痛、急性痛、慢性痛、片頭痛、喘息、咳、精神病、統合失調症、てんかん、高血圧、肥満、摂食障害、禁断症状、糖尿病、心不整脈、過敏性腸症候群、クローン病、尿失禁、副腎機能障害、注意力欠如障害 (A D D)、注意欠陥過活動性障害 (A D H D)、アルツハイマー病などの治療、認識力または記憶力の改善および気分の安定化などで用いるに有用である。

【特許文献 1】WO 9 7 / 0 7 2 1 2

【特許文献 2】I t o 他、E P 0 9 9 7 4 6 4

【特許文献 3】H o h l w e g 他、P C T 公開 WO 0 1 / 3 6 4 1 8

【特許文献 4】T u l s h i a n 他、P C T 公開 WO 0 0 / 0 6 5 4 5

【非特許文献 1】N a t u r e 、 1 9 9 5 、 3 7 7 、 5 3 2

【非特許文献 2】B r i t . J . P h a r m a c o l . 2 0 0 0 、 1 2 9 、 1 2 6 1

【非特許文献 3】H i g g i n s 他、E u r o p e a n F o r u m o f N e u r o s c i e n c e 2 0 0 0 、 B r i g h t o n 、 U K 、 2 0 0 0 年 6 月 2 4 - 2 8 日、P o s t e r 0 7 7 . 2 2

【発明の開示】

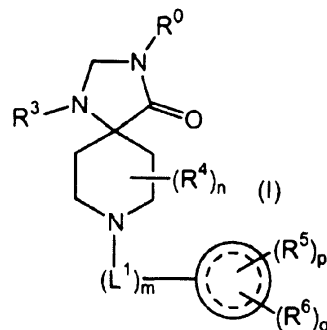
【 0 0 1 1 】

(発明の要約)

本発明は、一般式 (I)

【 0 0 1 2 】

【化 1】



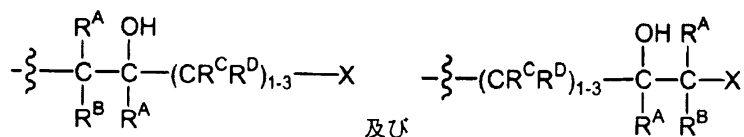
【 0 0 1 3 】

[式中、

R⁰ は、

【 0 0 1 4 】

【化 2】



【0015】

から成る群から選択され、

各 R^{A} および R^{B} は、独立して、水素および C_{1-4} アルキルから成る群から選択され、
 各 R^{C} および R^{D} は、独立して、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、シアノ、 $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})_2$ 、アリール、 arC_{1-4} アルキル、
 ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで、前記アリー
 ル、 arC_{1-4} アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル置換基は場合
 によりヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、シア
 ノまたは $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく

10

、
 各 R^{E} は、独立して、水素および C_{1-4} アルキルから成る群から選択され、

X は、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^1$ 、
 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{SOR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}\text{アルキル})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{S}$
 $-(\text{C}_{2-4}\text{アルキル})-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})-\text{NR}^1\text{R}^2$ および $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})-\text{NR}^1\text{R}^2$ から成る群から
 選択され、ここで、前記 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}\text{アルキル})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})-\text{NR}^1\text{R}^2$ または $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 基のアル
 キル部分は場合によりカルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4}
 アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニルまたは $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ から独立して選択され
 る 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

20

各 R^1 および R^2 は、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8}
 C_{1-8} アルコキシカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、部分不
 飽和カルボシクリル、部分不飽和カルボシクリル- C_{1-4} アルキル、アリール、 arC_{1-4}
 C_{1-4} アルキル、 arC_{1-4} アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール- C_{1-4}
 C_{1-4} アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$
 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})$ - arC_{1-4} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})$ -
 $\text{C}(\text{O})$ -ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -シクロ
 アルキル および $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ - arC_{1-4} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -
 (部分不飽和カルボシクリル) 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -
 ヘテロシクロアルキル から成る群から選択され、ここで、前記 C_{1-8} アルキル、シク
 ロアルキル 、部分不飽和カルボシクリル、アリール、 arC_{1-8} アルキル、ヘテロア
 リール またはヘテロシクロアルキル基は、単独であるか或は置換基の一部であるかに拘わら
 ず、場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコ
 キシ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$
 アルキル 、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})_2-\text{C}_{1-4}$
 アルキル 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{N}(\text{R}^{\text{E}})-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$
 アルキル および $-\text{N}(\text{R}^{\text{E}})-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、ア
 リール 、アリーロキシ、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリール置換ヘテロアリー
 ルアミノスルホニル または C_{1-6} アルキルチオから独立して選択される 1 個以上の置換基
 で置換されていてもよいが、

30

40

別法として、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 が
 これらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキ
 ル基を形成しており、ここで、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は場合
 によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ置換 C_{1-4}

50

アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ 、アリール、 arC_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ジ(C_{1-6}) アルキルアミノ - カルボニル、 C_{1-4} アルコシカルボニル - $N(R^E)$ - またはアリールアミノ - C_{1-4} アルキルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記アリール、 arC_{1-4} アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル置換基は場合により更にハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ 、フェニルまたは置換フェニル(ここで、フェニル上の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノまたは $N(R^E)_2$ から独立して選択される 1 個以上である)から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

10

R^3 は、アリール、 arC_{1-6} アルキルおよびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、前記アリール、 arC_{1-6} アルキルまたはヘテロアリール基は場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノまたは $N(R^E)_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

n は、0 から 2 の整数であり、

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルおよびヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキルから成る群から選択され、

20

m は、0 から 1 の整数であり、

L^1 は、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} アルケニルから成る群から選択され、ここで、前記 C_{3-6} アルケニル基の二重結合は N 原子との結合点から少なくとも炭素原子 1 個分離しており、そしてここで、前記 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} アルケニル基は場合によりヒドロキシ、フルオロ、 C_{1-6} アルキル、フッ素置換 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよく、

【0016】

【化3】



30

【0017】

は、シクロアルキル、部分不飽和カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、

p は、0 から 5 の整数であり、

R^5 は、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノ、 NR^1R^2 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-4} アルコシカルボニル、 $-SO-NR^1R^2$ 、 $-SO_2-NR^1R^2$ および $-C(O)-NR^1R^2$ から成る群から選択され、

40

q は、0 から 1 の整数であり、

R^6 は、 $-(L^2)_0-1-R^7$ から成る群から選択され、

L^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル -、 $-C_{2-4}$ アルケニル -、 $-C_{2-6}$ アルキニル -、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) -、 $-C_{1-6}$ アルキル - $O-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル - $S-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル -、 $-S-C_{1-6}$ アルキル -、 $-O-C_{2-6}$ アルキル - $O-$ 、 $-S-C_{2-6}$ アルキル - $S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル) -、 $-NH-SO_2-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) - SO_2- 、 $-C(O)-O-$ および $-O-C(O)-$ から成る群から選択され、

R^7 は、アリール、部分不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで、前記アリール、部分不飽和カル

50

ボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は場合によりヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $-SO_2-N(R^E)_2$ および $-C(O)-N(R^E)_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい]

で表される化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩に向けたものである。

【0018】

本発明の具体例は、薬学的に受け入れられる担体 (pharmaceutically acceptable carrier) とこの上に記述した化合物のいずれかを含んで成る薬剤組成物である。本発明の 1 つの具体例は、この上に記述した化合物のいずれかと薬学的に受け入れられる担体を混合することで作られた薬剤組成物である。本発明を具体化する例は、この上に記述した化合物のいずれかと薬学的に受け入れられる担体を混合することを含んで成る薬剤組成物製造方法である。

10

【0019】

本発明を具体化する例は、ORL-1 受容体が介在する障害および状態の治療を必要としている被験体 (subject) におけるそれを治療する方法であり、この方法は、前記被験体にこの上に記述した化合物または薬剤組成物のいずれかを治療有効量で投与することを含んで成る。

【0020】

本発明の一例は、不安、鬱病、恐怖、躁病、痴呆、躁鬱病、薬物乱用、神経障害痛、急性痛、慢性痛、片頭痛、喘息、咳、精神病、統合失調症、てんかん、高血圧、肥満、摂食障害、禁断症状、糖尿病、心不整脈、過敏性腸症候群、クローン病、尿失禁、副腎機能障害、注意力欠如障害 (ADD)、注意欠陥過活動性障害 (ADHD)、アルツハイマー病から成る群から選択される状態の治療、認識力の改善、記憶力の改善および気分の安定化を必要としている被験体におけるそれを行う方法であり、この方法は、前記被験体にこの上に記述した化合物または薬剤組成物のいずれかを治療有効量で投与することを含んで成る。

20

【0021】

本発明の別の例は、本明細書に記述する化合物のいずれかを (a) 不安、(b) 鬱病、(c) 恐怖、(d) 躁病、(e) 痴呆、(f) 躁鬱病、(g) 薬物乱用、(h) 神経障害痛、(i) 急性痛、(j) 慢性痛、(k) 片頭痛、(l) 喘息、(m) 咳、(n) 精神病、(o) 統合失調症、(p) てんかん、(q) 高血圧、(r) 肥満、(s) 摂食障害、(t) 禁断症状、(u) 糖尿病、(v) 心不整脈、(w) 過敏性腸症候群、(x) クローン病、(y) 尿失禁、(z) 副腎機能障害、(aa) 注意力欠如障害 (ADD)、(bb) 注意欠陥過活動性障害 (ADHD)、(cc) アルツハイマー病の治療、(dd) 認識力の改善、(ee) 記憶力の改善または (ff) 気分安定化を必要としている被験体におけるそれを行うための薬剤を製造する時に用いる例である。

30

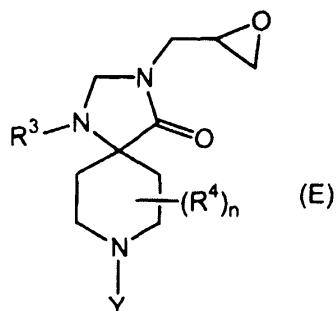
【0022】

本発明は、更に、式 (E)

【0023】

40

【化 4】



10

【 0 0 2 4 】

[式中、

R^3 は、アリール、 $ar C_{1-6}$ アルキルおよびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、前記アリール、 $ar C_{1-6}$ アルキルまたはヘテロアリール基は場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノまたは $N(R^E)_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、

各 R^E は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルから選択され、

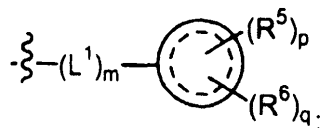
n は、0 から 2 の整数であり、

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルおよびヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキルから成る群から選択され、

Y は、水素、 C_{1-4} アルキル、 t -ブトキシカルボニルおよび

【 0 0 2 5 】

【化 5】



30

【 0 0 2 6 】

から成る群から選択され、

m は、0 から 1 の整数であり、

L^1 は、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} アルケニルから成る群から選択され、ここで、前記 C_{3-6} アルケニル基の二重結合は N 原子との結合点から少なくとも炭素原子 1 個分離しており、そしてここで、前記 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} アルケニル基は場合によりヒドロキシ、フルオロ、 C_{1-6} アルキル、フッ素置換 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよく、

【 0 0 2 7 】

【化 6】



40

【 0 0 2 8 】

は、シクロアルキル、部分不飽和カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、

p は、0 から 5 の整数であり、

R^5 は、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノ、 NR^1R^2 、トリフルオロメチル、

50

トリフルオロメトキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $-SO-NR^1R^2$ 、 $-SO_2-NR^1R^2$ および $-C(O)-NR^1R^2$ から成る群から選択され、

q は、0 から 1 の整数であり、

R^6 は、 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ から成る群から選択され、

L^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル -、 $-C_{2-4}$ アルケニル -、 $-C_{2-6}$ アルキニル -、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) -、 $-C_{1-6}$ アルキル - $O-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル - $S-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル -、 $-S-C_{1-6}$ アルキル -、 $-O-C_{2-6}$ アルキル - $O-$ 、 $-S-C_{2-6}$ アルキル - $S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル) -、 $-NH-SO_2-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) - SO_2- 、 $-C(O)-O-$ および $-O-C(O)-$ から成る群から選択され、

R^7 は、アリール、部分不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで、前記アリール、部分不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は場合によりヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $-SO_2-N(R^E)_2$ および $-C(O)-N(R^E)_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい]

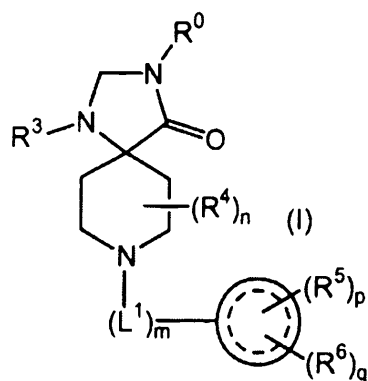
で表される化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩にも向けたものである。

(発明の詳細な説明)

本発明は、ORL-1 受容体が介在する障害および状態の治療で用いるに有用なヒドロキシアルキル置換 1, 3, 8 - トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オン誘導体を提供するものである。より詳細には、本発明の化合物は、一般式 (I)

【0029】

【化 7】



【0030】

[式中、 R^0 、 R^3 、 n 、 R^4 、 m 、 L^1 、

【0031】

【化 8】



【0032】

p 、 R^5 、 q および R^6 は、本明細書で定義する通りである]

で表される化合物またはこれらの薬学的に受け入れられる塩である。前記式 (I) で表される化合物は、ORL-1 受容体が介在する障害の治療で用いるに有用である。前記式 (I) で表される化合物は更に副腎に関係した障害の治療で用いるにも有用である。

【0033】

より詳細には、前記式 (I) で表される化合物は、不安、鬱病、恐怖、躁病、痴呆、躁

鬱病、薬物乱用、神経障害痛、急性痛、慢性痛、片頭痛、喘息、咳、精神病、統合失調症、てんかん、高血圧、肥満、摂食障害、禁断症状、糖尿病、心不整脈、過敏性腸症候群、クローン病、尿失禁、副腎機能障害、注意力欠如障害（ADD）、注意欠陥過活動性障害（ADHD）、アルツハイマー病の治療、認識力の改善、記憶力の改善および気分の安定化の目的で用いるに有用である。好適には、前記式（I）で表される化合物は、不安、鬱病、薬物乱用、神経障害痛、急性痛、慢性痛、片頭痛、咳、高血圧、心不整脈、過敏性腸症候群およびクローン病の治療で用いるに有用である。

【0034】

本発明の1つの態様は、

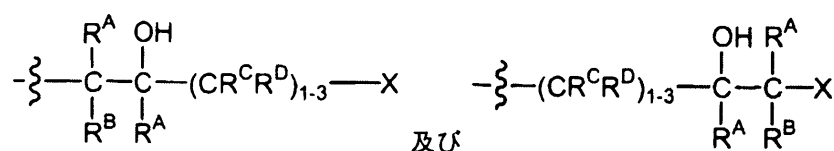
式（I）

[式中、

R⁰ は、

【0035】

【化9】



【0036】

から成る群から選択され、

各 R^A および R^B は、独立して、水素および C₁₋₄ アルキルから成る群から選択され、各 R^C および R^D は、独立して、水素、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ニトロ、シアノ、N(R^E)₂、アリール、arC₁₋₄ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで、前記アリール、arC₁₋₄ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル置換基は場合によりヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ニトロ、シアノまたは N(R^E)₂ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

各 R^E は、独立して、水素および C₁₋₄ アルキルから成る群から選択され、

X は、-NR¹R²、-C(O)-NR¹R²、-NR¹-C(O)-R²、-OR¹、-SR¹、-SOR¹、-SO₂R¹、-S-(C₂₋₄ アルキル)-NR¹R²、-S-(C₂₋₄ アルキル)-NR¹-C(O)O-C(CH₃)₃、-SO-(C₁₋₄ アルキル)-NR¹R² および -SO₂-(C₁₋₄ アルキル)-NR¹R² から成る群から選択され、ここで、前記 -S-(C₂₋₄ アルキル)-NR¹R²、-SO-(C₁₋₄ アルキル)-NR¹R² または -SO₂-(C₁₋₄ アルキル)-NR¹R² 基のアルキル部分は場合によりカルボキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシカルボニルまたは -CONR¹R² から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

各 R¹ および R² は、独立して、水素、C₁₋₈ アルキル、C₁₋₈ アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、部分不飽和カルボシクリル、アリール、arC₁₋₄ アルキル、arC₁₋₄ アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、-C(O)-C₁₋₆ アルキル、-C(O)-アリール、-C(O)-arC₁₋₄ アルキル、-C(O)-ヘテロアリールおよび -C(O)-ヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで、前記 C₁₋₈ アルキル、シクロアルキル、部分不飽和カルボシクリル、アリール、arC₁₋₄ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は、単独であるか或は置換基の一部であるかに拘わらず、場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフル

10

20

30

40

50

オロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ アルキル、 $N(R^E)-C(O)C(CH_3)_3$ 、アリーール、アリーールオキシ、シクロアルキル、ヘテロアリーール、アリーール置換ヘテロアリーールアミノスルホニルまたは C_{1-6} アルキルチオから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい、

別法として、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒になってヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキル基を形成しており、ここで、前記ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキル基は場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ 、アリーール、 arC_{1-4} アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、ジ(C_{1-6}) アルキルアミノ-カルボニル、*t*-ブトキシカルボニルまたはアリーールアミノ- C_{1-4} アルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記アリーール、 arC_{1-4} アルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキル置換基は場合により更にハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ または置換フェニル(ここで、フェニル上の置換基はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノまたは $N(R^E)_2$ から独立して選択される1個以上である)から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

R^3 は、アリーール、 arC_{1-6} アルキルおよびヘテロアリーールから成る群から選択され、ここで、前記アリーール、 arC_{1-6} アルキルまたはヘテロアリーール基は場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノまたは $N(R^E)_2$ から独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、

n は、0 から 2 の整数であり、

R^4 は、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルおよびヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキルから成る群から選択され、

m は、0 から 1 の整数であり、

L^1 は、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} アルケニルから成る群から選択され、ここで、前記 C_{3-6} アルケニル基の二重結合はN原子との結合点から少なくとも炭素原子1個分離しており、そしてここで、前記 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} アルケニル基は場合によりヒドロキシ、フルオロ、 C_{1-6} アルキル、フッ素置換 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシから独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよく、

【0037】

【化10】



【0038】

は、シクロアルキル、部分不飽和カルボシクリル、アリーール、ヘテロアリーールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、

p は、0 から 5 の整数であり、

R^5 は、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノ、 NR^1R^2 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $-SO-NR^1R^2$ 、 $-SO_2-NR^1R^2$ および $-C(O)-NR^1R^2$ から成る群から選択され、

q は、0 から 1 の整数であり、

R^6 は、 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ から成る群から選択され、

10

20

30

40

50

L^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル -、 $-C_{2-4}$ アルケニル -、 $-C_{2-6}$ アルキニル -、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-O-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-S-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $-$ 、 $-S-C_{1-6}$ アルキル $-$ 、 $-O-C_{2-6}$ アルキル $-O-$ 、 $-S-C_{2-6}$ アルキル $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル) $-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ および $-O-C(O)-$ から成る群から選択され、

R^7 は、アリール、部分不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで、前記アリール、部分不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は場合によりヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $-SO_2-N(R^E)_2$ および $-C(O)-N(R^E)_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい]

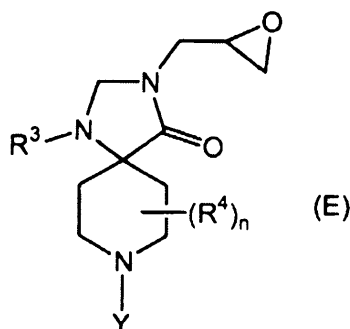
で表される化合物およびこれの薬学的に受け入れられる塩である。

【0039】

本発明の 1 つの態様は、式 (E)

【0040】

【化 11】



【0041】

[式中、 R^3 、 n 、 R^4 および Y は、本明細書で定義する通りである]

で表される化合物またはこれらの薬学的に受け入れられる塩である。前記式 (E) で表される化合物は式 (I) で表される化合物を製造する時に中間体として用いるに有用である。

【0042】

本発明の 1 つの態様は、 R^3 がアリール、 $ar C_{1-6}$ アルキルおよびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、前記アリール、 $ar C_{1-6}$ アルキルまたはヘテロアリール基が場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノまたは $N(R^E)_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、各 R^E が独立して水素または C_{1-4} アルキルから選択され、

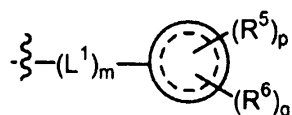
n が 0 から 2 の整数であり、

R^4 がヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルおよびヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキルから成る群から選択され、

Y が水素、 C_{1-4} アルキル、 t -ブトキシカルボニルおよび

【0043】

【化 12】



10

20

30

40

50

【 0 0 4 4 】

から成る群から選択され、

m が 0 から 1 の整数であり、

L^1 が C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} アルケニルから成る群から選択され、ここで、前記 C_{3-6} アルケニル基の二重結合が N 原子との結合点から少なくとも炭素原子 1 個分離しており、そしてここで、前記 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} アルケニル基が場合によりヒドロキシ、フルオロ、 C_{1-6} アルキル、フッ素置換 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシから独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよく、

【 0 0 4 5 】

【 化 1 3 】

10



【 0 0 4 6 】

がシクロアルキル、部分不飽和カルボシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、

p が 0 から 5 の整数であり、

R^5 がヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノ、 NR^1R^2 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $-SO-NR^1R^2$ 、 $-SO_2-NR^1R^2$ および $-C(O)-NR^1R^2$ から成る群から選択され、

20

q が 0 から 1 の整数であり、

R^6 が $-(L^2)_{0-1}-R^7$ から成る群から選択され、

L^2 が $-C_{1-6}$ アルキル -、 $-C_{2-4}$ アルケニル -、 $-C_{2-6}$ アルキニル -、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) -、 $-C_{1-6}$ アルキル - $O-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル - $S-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル -、 $-S-C_{1-6}$ アルキル -、 $-O-C_{2-6}$ アルキル - $O-$ 、 $-S-C_{2-6}$ アルキル - $S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}$ アルキル) -、 $-NH-SO_2-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) - SO_2- 、 $-C(O)-O-$ および $-O-C(O)-$ から成る群から選択され、

30

R^7 がアリール、部分不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択され、ここで、前記アリール、部分不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基が場合によりヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $-SO_2-N(R^E)_2$ および $-C(O)-N(R^E)_2$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよい、

式 (E) で表される化合物およびこれらの薬学的に受け入れられる塩である。

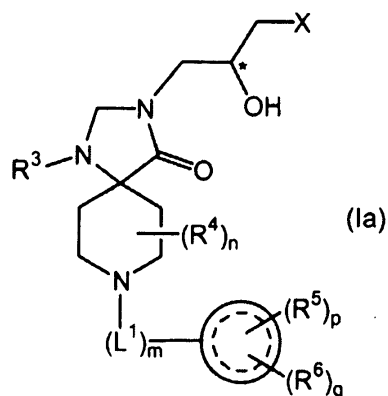
【 0 0 4 7 】

本発明の 1 つの態様は、式 (I a)

40

【 0 0 4 8 】

【化 1 4】



10

【 0 0 4 9】

[式中、 X 、 R^3 、 n 、 R^4 、 m 、 L^1 、

【 0 0 5 0】

【化 1 5】



20

【 0 0 5 1】

p 、 R^5 、 q および R^6 は、本明細書で定義する通りである]

で表される化合物またはこれらの薬学的に受け入れられる塩である。前記式 (I) で表される化合物は、 $ORL-1$ 受容体が介在する障害の治療で用いるに有用である。

【 0 0 5 2】

本発明の 1 つの態様は、式 (I) で表される化合物が $ORL-1$ 受容体と結合する度合の方がこの化合物が μ オピオイド ($OP-3$) 受容体と結合する度合よりも 10 倍大きい化合物である。本発明の別の態様は、式 (I) で表される化合物が $ORL-1$ 受容体と結合する度合の方がこの化合物が μ オピオイド ($OP-3$) 受容体と結合する度合よりも 100 倍大きい、好適には 500 倍大きい、より好適には 1000 倍大きい化合物である。

30

【 0 0 5 3】

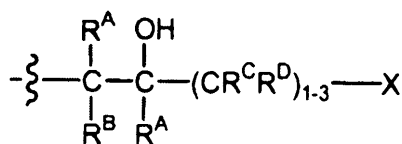
本発明の 1 つの態様は、式 (I) で表される化合物が $ORL-1$ 受容体に対して示す測定 IC_{50} が約 100 nM に等しいか或はそれ以下、好適には約 50 nM に等しいか或はそれ以下である化合物である。本発明の別の態様は、式 (I) で表される化合物が $ORL-1$ 受容体に対して示す測定 K_i が約 100 nM に等しいか或はそれ以下、好適には約 50 nM に等しいか或はそれ以下である化合物である。

【 0 0 5 4】

本発明の 1 つの態様における R^0 は

【 0 0 5 5】

【化 1 6】



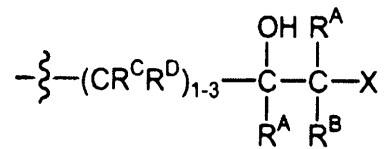
【 0 0 5 6】

である。本発明の別の態様における R^0 は

【 0 0 5 7】

40

【化 1 7】



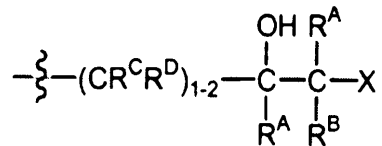
【 0 0 5 8】

である。本発明の更に別の態様における R^0 は

【 0 0 5 9】

【化 1 8】

10



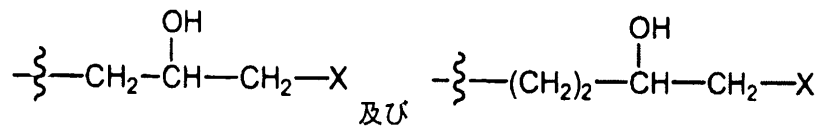
【 0 0 6 0】

である。好適には、 R^0 を

【 0 0 6 1】

【化 1 9】

20



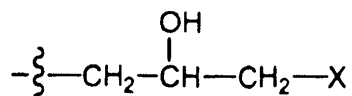
【 0 0 6 2】

から成る群から選択する。より好適には、 R^0 は

【 0 0 6 3】

【化 2 0】

30

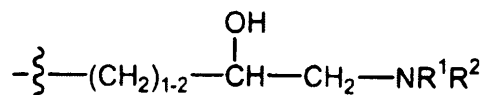


【 0 0 6 4】

である。本発明の更に別の態様における R^0 は

【 0 0 6 5】

【化 2 1】



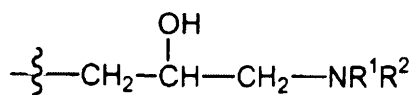
40

【 0 0 6 6】

である。好適には、 R^0 は

【 0 0 6 7】

【化 2 2】



【 0 0 6 8】

である。

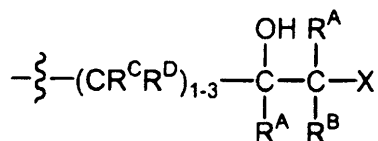
50

【 0 0 6 9 】

本発明の 1 つの態様において、

【 0 0 7 0 】

【 化 2 3 】

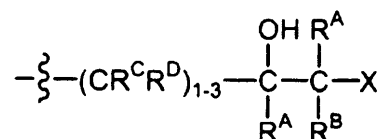


【 0 0 7 1 】

基上のヒドロキシ基は R 立体形態で存在する。本発明の別の態様において、

【 0 0 7 2 】

【 化 2 4 】



【 0 0 7 3 】

基上のヒドロキシ基は S 立体形態で存在する。

【 0 0 7 4 】

本発明の 1 つの態様では、 R^{A} および R^{B} を各々独立して水素、メチルおよびエチルから選択し、好適には R^{A} および R^{B} の各々が水素である。本発明の別の態様では、 R^{C} および R^{D} の各々を独立して水素および C_{1-4} アルキルから選択し、好適には R^{C} および R^{D} の各々が水素である。本発明の更に別の態様では、 R^{E} を水素、メチルおよびエチルから成る群から選択し、好適には R^{E} は水素である。

【 0 0 7 5 】

本発明の 1 つの態様では、X を $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^1$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}-(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1\text{R}^2$ から成る群から選択し、ここで、前記 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{SO}-(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1\text{R}^2$ または $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 基のアルキル部分は場合により C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニルまたはカルボキシから独立して選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい。好適には、X を $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1\text{R}^2$ から成る群から選択し、ここで、前記 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1\text{R}^2$ または $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}$ アルキル) $-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 基のアルキル部分は場合によりカルボキシまたは C_{1-4} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。より好適には、X を $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ および $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ から成る群から選択する。更により好適には、X を $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SR}^1$ および $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ から成る群から選択する。

【 0 0 7 6 】

本発明の 1 つの態様では、 R^1 を水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アリール、 arC_{1-4} アルキル、 arC_{1-4} アルコキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリール-アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル-アルキル、シクロアルキル-アルキル、 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ アルキルおよび $-\text{C}$

10

20

30

40

50

(O) - ヘテロアリールから成る群から選択し、ここで、前記 C_{1-4} アルキル、アリー
 ル、 $ar C_{1-4}$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキ
 ル基は単独であるか或は置換基の一部であるかに拘わらず場合によりハロゲン、ヒドロキ
 シ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニ
 ル、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2 - C_{1-4}$ アルキル、 $N(R^E) - C(O)OC(CH_3)_3$ 、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、
 ヘテロアリール、シクロアルキル、1 - フェニル - ピラゾール - 2 - イル - アミノスルホ
 ニルまたは C_{1-4} アルキルチオから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換され
 ていてもよい。好適には、本発明の 1 つの態様において、 R^1 を水素、 C_{1-4} アルキル
 、 C_{1-4} アルコキシ、アリール、 $ar C_{1-4}$ アルキル、 $ar C_{1-4}$ アルコキシ、ヘ
 テロアリール、ヘテロアリール - アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキ
 ル - アルキル、シクロアルキル - アルキル、 $C(O) - C_{1-4}$ アルキルおよび $C(O)$
) - ヘテロアリールから成る群から選択し、ここで、前記 C_{1-4} アルキル、アリール、
 $ar C_{1-4}$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル基
 は単独であるか或は置換基の一部であるかに拘わらず場合によりハロゲン、ヒドロキシ、
 カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、
 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2 - C_{1-4}$ アルキル、 $N(R^E) - C(O)OC(CH_3)_3$ 、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ヘテ
 ロアリール、シクロアルキル、1 - フェニル - ピラゾール - 2 - イル - アミノスルホ
 ニルまたは C_{1-4} アルキルチオから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されてい
 てもよい。

10

20

【0077】

本発明の別の態様では、 R^1 を水素、 C_{1-4} アルキル、 $ar C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4}
 アルコキシカルボニルおよび $C(O) - C_{1-4}$ アルキルから成る群から選択し、こ
 こで、前記 C_{1-4} アルキル、 $ar C_{1-4}$ アルキルまたはアリール基は単独であるか或
 は置換基の一部であるかに拘わらず場合によりカルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4}
 アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2 - C_{1-4}$ アル
 キルまたは $N(R^E) - C(O)OC(CH_3)_3$ から独立して選択される 1 から 2 個の
 置換基で置換されていてもよい。好適には、 R^1 を水素、 C_{1-4} アルキル、 $ar C_{1-4}$
 アルキルおよび $C(O) - C_{1-4}$ アルキルから成る群から選択し、ここで、前記 C_{1-4}
 アルキル、 $ar C_{1-4}$ アルキルまたはアリール基は単独であるか或は置換基の一部
 であるかに拘わらず場合によりカルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4}
 アルコキシカルボニル、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2 - C_{1-4}$ アルキルまたは N
 $(R^E) - C(O)OC(CH_3)_3$ から独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換
 されていてもよい。

30

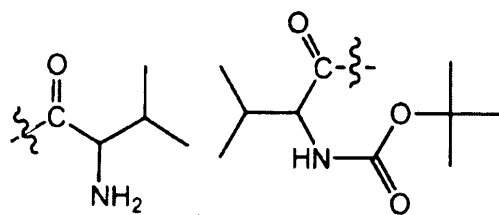
【0078】

本発明の別の態様では、 R^1 を水素、メチル、エチル、 n - プロピル、 n - ブチル、 t
 - ブチル、アミノ - n - プロピル、ジメチルアミノエチル、ベンジル、フェニルエチル、
 4 - メチル - ベンジル、

【0079】

40

【化25】



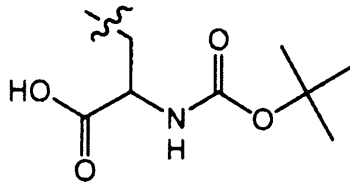
【0080】

50

2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) エチル、3 - メチルフェニル、2 - アミノ - 2 - メトキシカルボニル - エチル、エトキシ - カルボニル - メチル、t - ブトキシカルボニル および

【 0 0 8 1 】

【 化 2 6 】



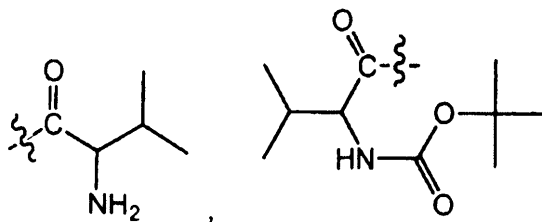
10

【 0 0 8 2 】

から成る群から選択する。好適には、R¹を水素、メチル、n - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、ジメチルアミノエチル、ベンジル、4 - メチル - ベンジル、

【 0 0 8 3 】

【 化 2 7 】



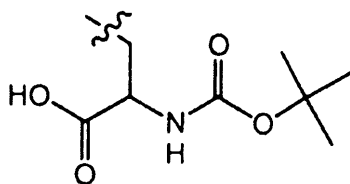
20

【 0 0 8 4 】

2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) エチル、3 - メチルフェニル、2 - アミノ - 2 - メトキシカルボニル - エチルおよび

【 0 0 8 5 】

【 化 2 8 】



30

【 0 0 8 6 】

から成る群から選択する。

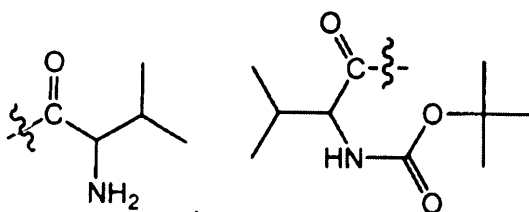
【 0 0 8 7 】

本発明の別の態様では、R¹を水素、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、ジメチルアミノエチル、ベンジル、フェニルエチル、

40

【 0 0 8 8 】

【 化 2 9 】



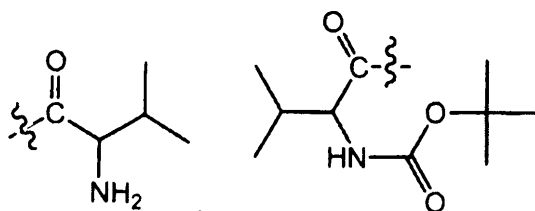
【 0 0 8 9 】

50

3 - メチル - フェニル、2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - エチル、エトキシ - カルボニル - メチル、ジメチルアミノ - エチルおよび 2 - アミノ - 2 - メトキシカルボニル - エチルから成る群から選択する。好適には、 R^1 を水素、メチル、エチル、*n* - プロピル、*n* - ブチル、*t* - ブチル、ジメチルアミノエチル、ベンジル、

【 0 0 9 0 】

【 化 3 0 】



10

【 0 0 9 1 】

3 - メチル - フェニルおよび 2 - アミノ - 2 - メトキシカルボニル - エチルから成る群から選択する。

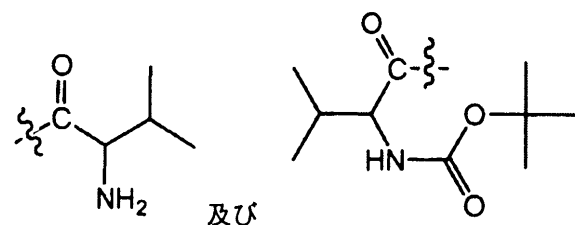
【 0 0 9 2 】

本発明の更に別の態様では、 R^1 を水素、メチル、エチル、*n* - プロピル、*n* - ブチル、*t* - ブチル、ジメチルアミノエチル、ベンジル、フェニルエチル、2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - エチル、ジメチルアミノ - エチル、エトキシ - カルボニル - メチル、

20

【 0 0 9 3 】

【 化 3 1 】



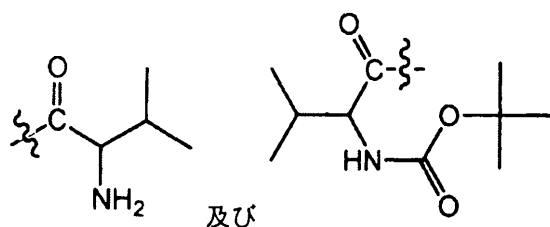
【 0 0 9 4 】

から成る群から選択する。好適には、 R^1 を水素、メチル、エチル、*n* - プロピル、*n* - ブチル、*t* - ブチル、ジメチルアミノエチル、ベンジル、

30

【 0 0 9 5 】

【 化 3 2 】



40

【 0 0 9 6 】

から成る群から選択する。

【 0 0 9 7 】

本発明の別の態様では、 R^1 を水素、*t* - ブトキシカルボニル、2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル、1 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - *n* - エチルおよびアミノ - *n* - プロピルから成る群から選択する。本発明の更に別の態様では、 R^1 を水素、*t* - ブトキシカルボニルおよびアミノ - *n* - プロピルから成る群から選択する。

【 0 0 9 8 】

本発明の 1 つの態様では、 R^2 を水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シク

50

ロアルキル、シクロアルキル - C_{1-4} アルキル、アリール、 arC_{1-4} アルキル、 arC_{1-4} アルキルオキシ、部分不飽和カルボシクリル、部分不飽和カルボシクリル - C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-4} アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} アルキル、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-$ アリール、 $-C(O)-arC_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-$ ヘテロアリール、 $-C(O)-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C(O)O-$ シクロアルキルおよび $-C(OO)-C_{1-4}$ アルキルから成る群から選択し、ここで、前記 C_{1-4} アルキル、アリール、 arC_{1-4} アルキル、部分不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル基は単独であるか或は置換基の一部であるかに拘わらず場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ アルキル、 $(CH_3)_3COC(O)-N(R^E)-C_{1-4}$ アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ヘテロアリール、シクロアルキル、1-フェニル置換ヘテロアリール - アミノスルホニル、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキルまたは C_{1-4} アルキルチオから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていてもよい。好適には、 R^2 を水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル - C_{1-4} アルキル、アリール、 arC_{1-4} アルキル、 arC_{1-4} アルキルオキシ、部分不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-4} アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} アルキル、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-$ アリール、 $-C(O)-arC_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-$ ヘテロアリールおよび $-C(O)-$ ヘテロシクロアルキルから成る群から選択し、ここで、前記 C_{1-4} アルキル、アリール、 arC_{1-4} アルキル、部分不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル基は単独であるか或は置換基の一部であるかに拘わらず場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ヘテロアリール、シクロアルキル、1-フェニル置換ヘテロアリール - アミノスルホニル、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキルまたは C_{1-4} アルキルチオから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていてもよい。

【0099】

本発明の 1 つの態様では、 R^2 を水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シクロアルキル、アリール、 arC_{1-4} アルキル、 arC_{1-4} アルキルオキシ、部分不飽和カルボシクリル、部分不飽和カルボシクリル - C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C_{1-4} アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル - C_{1-4} アルキル、シクロアルキル - C_{1-4} アルキル、 $-C(O)arC_{1-4}$ アルキル、 $-C(O)-$ ヘテロアリール、 $-C(OO)-$ シクロアルキルおよび $-C(O)O-C_{1-4}$ アルキルから成る群から選択し、ここで、前記 C_{1-4} アルキル、アリール、 arC_{1-4} アルキル、部分不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキル基は単独であるか或は置換基の一部であるかに拘わらず場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ アルキル、 $(CH_3)_3CO-C(O)-N(R^E)-C_{1-4}$ アルキル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ヘテロアリール、シクロアルキル、1-フェニル - ピラゾール - 2 - イル - アミノスルホニルまたは C_{1-4} アルキルチオから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていてもよい。好適には、 R^2 を水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリール、 arC_{1-4} アルキル、 arC_{1-4} アルキルオキシ、部分不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル - アルキル、シクロアルキル - アルキルおよび $-C(O)-$ ヘテロアリールから成る群から選択し、ここで、前記 C_{1-4} アルキル、アリール、 arC_{1-4} アルキル、部分不飽和カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロ

シクロアルキルまたはシクロアルキル基は単独であるか或は置換基の一部であるかに拘わらず場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N(R^E)_2$ 、 $N(R^E)_2-C_{1-4}$ アルキル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニル、フェノキシ、ヘテロアリール、シクロアルキル、1-フェニル-ピラゾール-2-イル-アミノスルホニルまたは C_{1-4} アルキルチオから独立して選択される1から3個の置換基で置換されていてもよい。

【0100】

本発明の1つの態様では、 R^2 を水素、メチル、メトキシ、エチル、カルボキシ-メチル、エトキシカルボニルメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、エトキシ、ジメチルアミノエチル、*t*-ブトキシカルボニルアミノ-エチル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-プロピル、3-ヒドロキシ-*n*-プロピル、3-メトキシ-*n*-プロピル、メチルアミノ-*n*-プロピル、ジメチルアミノ-*n*-プロピル、ジ(*n*-ブチル)アミノ-*n*-プロピル、*t*-ブトキシカルボニルアミノ-*n*-プロピル、3-フェニル-*n*-プロピル、3-(2-ピリジル)-*n*-プロピル、*t*-ブトキシカルボニル、シクロプロピル、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2-アミノフェニル、4-ピフェニル、2-エトキシフェニル、4-(1-フェニル-ピラゾール-2-イル)-アミノスルホニル)-フェニル、4-シクロヘキシルフェニル、4-(アミノエチル)フェニル、4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-フェニル、-CH(CH₃)-フェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジル、4-メトキシベンジル、2-エトキシベンジル、3-エトキシベンジル、2-プロモベンジル、3-プロモベンジル、4-プロモベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、3-ヨードベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-トリフルオロメチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-メトキシカルボニルベンジル、2,3-ジメトキシベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3,4-ジクロロベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、2,5-ジフルオロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、3,4,5-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、4-カルボキシベンジル、3-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、3,5-ジメトキシベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、3,5-ジ(トリフルオロメチル)ベンジル、4-(ジメチルアミノ)ベンジル、2-フェニルエチル、2-(4-プロモフェニル)エチル、2-(3-メトキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル、2-(2-ニトロ-4,5-ジメトキシフェニル)エチル、3-(4-モルホリニル)-*n*-プロピル、2-(4-モルホリニル)エチル、2-(4-イミダゾリル)エチル、1-アダマンタニル、1-アダマンタニル-メチル、(2,5-ジメトキシ-2,5-ジヒドロ-フリ-2-イル)メチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリジル-メチル、3-ピリジル-メチル、4-ピリジル-メチル、2-(3,4-ジメチル-ピリジル)、2-(5-プロモピリジル)、2-(4,6-ジメチル-ピリジル)、2-(5-メチル-ピリジル)、3-(6-メトキシ-ピリジル)、6-メチルチオ-2-ピリジル-カルボニル、チエニル-メチル、2-チエニルエチル、4-ピリジニル、1-ナフチル、1-ナフチル-メチル、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチル、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル、1-フェニル-2-(*t*-ブトキシカルボニル)エチル、-C(O)-C(OCCH₃)(CF₃)-フェニル、-C(O)O-(2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシル)、1-(4-エトキシカルボニル-ピペリジニル)、2-(3H-イミダゾール-4-イル)エチル、2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル)、2-フリル-メチル、

【0101】

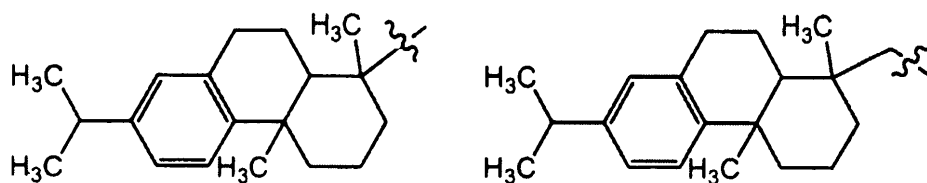
10

20

30

40

【化 3 3】



【 0 1 0 2 】

2 S - ヒドロキシ - S - シクロペンチル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘキシル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘプチル - メチル、2 - フェノキシ - エチル、2 - (2 - ピリジル) - エチル、2 - (6 - フルオロ - 2 - インドリル) エチルおよび 2 - フェニル - シクロプロピルから成る群から選択する。好適には、 R^2 を水素、メチル、メトキシ、エチル、カルボキシ - メチル、エトキシカルボニルメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、エトキシ、ジメチルアミノエチル、n - ブチル、t - ブチル、n - プロピル、ジ (n - ブチル) アミノ - n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、3 - (2 - ピリジル) - n - プロピル、フェニル、4 - ビフェニル、2 - エトキシフェニル、4 - ((1 - フェニル - ピラゾール - 2 - イル) - アミノスルホニル) - フェニル、4 - シクロヘキシルフェニル、4 - (アミノエチル) - フェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、2 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 - メチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - エトキシベンジル、3 - エトキシベンジル、2 - ブロモベンジル、3 - ブロモベンジル、4 - ブロモベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、3 - ヨードベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - メトキシカルボニルベンジル、2, 3 - ジメトキシベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、2, 5 - ジフルオロベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジル、2, 4, 6 - トリメトキシベンジル、4 - カルボキシベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、3, 5 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 5 - ジ (トリフルオロメチル) ベンジル、4 - (ジメチルアミノ) ベンジル、2 - フェニルエチル、2 - (4 - ブロモフェニル) エチル、2 - (3 - メトキシフェニル) エチル、2 - (4 - メトキシフェニル) エチル、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル、2 - (2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシフェニル) エチル、3 - (4 - モルホリニル) - n - プロピル、2 - (4 - モルホリニル) エチル、2 - (4 - イミダゾリル) エチル、1 - アダマンタニル、1 - アダマンタニル - メチル、(2, 5 - ジメトキシ - 2, 5 - ジヒドロ - フリ - 2 - イル) メチル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリジル - メチル、3 - ピリジル - メチル、4 - ピリジル - メチル、2 - (3, 4 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - ブロモピリジル)、2 - (4, 6 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - メチル - ピリジル)、3 - (6 - メトキシ - ピリジル)、6 - メチルチオ - 2 - ピリジル - カルボニル、2 - チエニルエチル、1 - ナフチル、1 - ナフチル - メチル、1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) メチル、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル、1 - フェニル - 2 - (t - ブトキシカルボニル) エチル、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル)、2 - フリル - メチル、

【 0 1 0 3 】

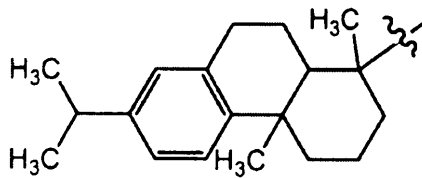
10

20

30

40

【化 3 4】



【 0 1 0 4 】

2 S - ヒドロキシ - S - シクロペンチル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘキシル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘプチル - メチル、2 - フェノキシ - エチル、2 - (2 - ピリジル) - エチル、2 - (6 - フルオロ - 2 - インドリル) エチルおよび 2 - フェニル - シクロプロピルから成る群から選択する。

10

【 0 1 0 5 】

本発明の 1 つの態様では、 R^2 を水素、メチル、メトキシ、エチル、エトキシカルボニル - メチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、エトキシ、ジメチルアミノエチル、*n* - ブチル、*t* - ブチル、*n* - プロピル、ジ(*n* - ブチル) アミノ - *n* - プロピル、3 - フェニル - *n* - プロピル、3 - (2 - ピリジル) - *n* - プロピル、シクロプロピル、フェニル、4 - フルオロフェニル、4 - メチルフェニル、2 - アミノフェニル、4 - (*t* - ブトキシカルボニルアミノ - エチル) - フェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、4 - ビフェニル、2 - エトキシフェニル、4 - ((1 - フェニル - ピラゾール - 2 - イル) - アミノスルホニル) - フェニル、4 - (アミノエチル) - フェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、2 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 - メチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - エトキシベンジル、3 - エトキシベンジル、2 - ブロモベンジル、3 - ブロモベンジル、4 - ブロモベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、3 - ヨードベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - メトキシカルボニル - ベンジル、2, 3 - ジメトキシベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、2, 5 - ジフルオロベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジル、2, 4, 6 - トリメトキシベンジル、4 - カルボキシベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、3, 5 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 5 - ジ(トリフルオロメチル) ベンジル、2 - フェニルエチル、2 - (4 - ブロモフェニル) エチル、2 - (3 - メトキシフェニル) エチル、2 - (4 - メトキシフェニル) エチル、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル、2 - (2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシフェニル) エチル、3 - (4 - モルホリニル) - *n* - プロピル、2 - (4 - モルホリニル) エチル、2 - (4 - イミダゾリル) エチル、アダマンタニル、1 - アダマンタニル - メチル、2 - (2, 5 - ジメトキシ - 2, 5 - ジヒドロ - フリル) メチル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリジル - メチル、3 - ピリジル - メチル、4 - ピリジル - メチル、2 - (3, 4 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - ブロモピリジル)、2 - (4, 6 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - メチル - ピリジル)、3 - (6 - メトキシ - ピリジル)、チエニルメチル、2 - チエニルエチル、1 - ナフチル、1 - ナフチル - メチル、1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) メチル、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル、2 - フリル - メチル、

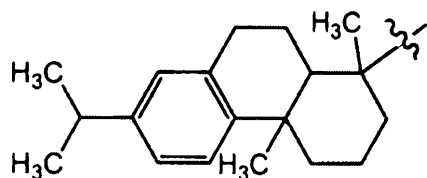
20

30

40

【 0 1 0 6 】

【化 3 5】

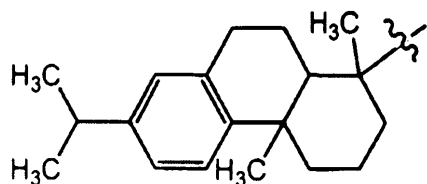


【 0 1 0 7】

2 S - ヒドロキシ - S - シクロペンチル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘキシル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘプチル - メチル、2 - フェノキシ - エチル
 および 2 - (6 - フルオロ - 2 - インドリル) - エチルから成る群から選択する。更に好適には、R² を水素、メチル、メトキシ、エチル、エトキシカルボニル - メチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、エトキシ、ジメチルアミノエチル、n - プチル、t - プチル、n - プロピル、ジ (n - プチル) アミノ - n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、3 - (2 - ピリジル) - n - プロピル、フェニル、4 - ビフェニル、2 - エトキシフェニル、4 - ((1 - フェニル - ピラゾール - 2 - イル) - アミノスルホニル) - フェニル、4 - (アミノエチル) - フェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、2 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 - メチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - エトキシベンジル、3 - エトキシベンジル、2 - プロモベンジル、3 - プロモベンジル、4 - プロモベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、3 - ヨードベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - メトキシカルボニル - ベンジル、2, 3 - ジメトキシベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、2, 4 - ジフルオロベンジル、2, 5 - ジフルオロベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 4, 5 - トリメトキシベンジル、2, 4, 6 - トリメトキシベンジル、4 - カルボキシベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、2, 4 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、3, 5 - ジメトキシベンジル、3, 4 - ジフルオロベンジル、3, 5 - ジ (トリフルオロメチル) - ベンジル、2 - フェニルエチル、2 - (4 - プロモフェニル) エチル、2 - (3 - メトキシフェニル) エチル、2 - (4 - メトキシフェニル) エチル、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エチル、2 - (2 - ニトロ - 4, 5 - ジメトキシ - フェニル) エチル、3 - (4 - モルホリニル) - n - プロピル、2 - (4 - モルホリニル) エチル、2 - (4 - イミダゾリル) エチル、アダマンタニル、1 - アダマンタニル - メチル、2 - (2, 5 - ジメトキシ - 2, 5 - ジヒドロ - フリル) メチル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリジル - メチル、3 - ピリジル - メチル、4 - ピリジル - メチル、2 - (3, 4 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - プロモピリジル)、2 - (4, 6 - ジメチル - ピリジル)、2 - (5 - メチル - ピリジル)、3 - (6 - メトキシ - ピリジル)、2 - チエニルエチル、1 - ナフチル、1 - ナフチル - メチル、1 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) メチル、2 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル、2 - フリル - メチル、

【 0 1 0 8】

【化 3 6】



【 0 1 0 9】

2 S - ヒドロキシ - S - シクロペンチル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘキシル -

10

20

30

40

50

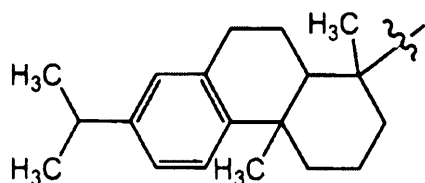
ル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘブチル - メチル、2 - フェノキシ - エチル
および 2 - (6 - フルオロ - 2 - インドリル) - エチルから成る群から選択する。

【 0 1 1 0 】

本発明の 1 つの態様では、 R^2 を水素、メチル、メトキシ、エチル、エトキシカルボニル - メチル、エトキシ、ジメチルアミノエチル、n - ブチル、n - プロピル、ジ (n - ブチル) アミノ - n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、3 - (2 - ピリジル) - n - プロピル、シクロプロピル、フェニル、4 - フルオロフェニル、4 - メチルフェニル、2 - アミノフェニル、3 , 4 - ジメトキシフェニル、4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ - エチル) - フェニル、4 - ビフェニル、2 - エトキシフェニル、4 - ((1 - フェニル - ピラゾール - 2 - イル) - アミノスルホニル) - フェニル、4 - (アミノエチル) - フェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、2 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 - メチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - エトキシベンジル、3 - エトキシベンジル、2 - ブロモベンジル、3 - ブロモベンジル、4 - ブロモベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、3 - ヨードベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - メトキシカルボニル - ベンジル、2 , 3 - ジメトキシベンジル、2 , 4 - ジクロロベンジル、3 , 4 - ジクロロベンジル、2 , 4 - ジフルオロベンジル、2 , 5 - ジフルオロベンジル、3 , 4 , 5 - トリメトキシベンジル、2 , 4 , 6 - トリメトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、2 , 4 - ジメトキシベンジル、3 , 4 - ジメトキシベンジル、3 , 5 - ジメトキシベンジル、3 , 4 - ジフルオロベンジル、3 , 5 - ジ (トリフルオロメチル) - ベンジル、2 - フェニルエチル、2 - (4 - ブロモフェニル) エチル、2 - (3 - メトキシフェニル) エチル、2 - (4 - メトキシフェニル) エチル、2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル、2 - (2 - ニトロ - 4 , 5 - ジメトキシ - フェニル) エチル、3 - (4 - モルホリニル) - n - プロピル、2 - (4 - モルホリニル) エチル、2 - (4 - イミダゾリル) エチル、1 - アダマンタニル、1 - アダマンタニル - メチル、2 - (2 , 5 - ジメトキシ - 2 , 5 - ジヒドロ - フリル) メチル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリジル - メチル、3 - ピリジル - メチル、4 - ピリジル - メチル、2 - (3 , 4 - ジメチル - ピリジル) 、2 - (5 - ブロモピリジル) 、2 - (4 , 6 - ジメチル - ピリジル) 、2 - (5 - メチル - ピリジル) 、3 - (6 - メトキシ - ピリジル) 、チエニルメチル、2 - チエニルエチル、1 - ナフチル、1 - ナフチル - メチル、1 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) メチル、2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) エチル、2 - フリル - メチル、

【 0 1 1 1 】

【 化 3 7 】



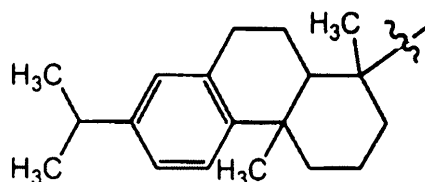
【 0 1 1 2 】

2 S - ヒドロキシ - S - シクロペンチル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘキシル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘブチル - メチルおよび 2 - フェノキシ - エチルから成る群から選択する。好適には、 R^2 を水素、メチル、メトキシ、エチル、エトキシカルボニル - メチル、エトキシ、ジメチルアミノエチル、n - ブチル、n - プロピル、ジ (n - ブチル) アミノ - n - プロピル、3 - フェニル - n - プロピル、3 - (2 - ピリジル) - n - プロピル、4 - ビフェニル、2 - エトキシフェニル、4 - ((1 - フェニル - ピラゾール - 2 - イル) - アミノスルホニル) - フェニル、4 - (アミノエチル) -

フェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、2 - メチルベンジル、3 - メチルベンジル、4 -
 メチルベンジル、2 - メトキシベンジル、3 - メトキシベンジル、4 - メトキシベンジル
 、2 - エトキシベンジル、3 - エトキシベンジル、2 - ブロモベンジル、3 - ブロモベン
 ジル、4 - ブロモベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、3 - ヨードベン
 ジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - トリ
 フルオロメチルベンジル、3 - トリフルオロメチルベンジル、4 - トリフルオロメチルベ
 ンジル、4 - トリフルオロメトキシベンジル、4 - メトキシカルボニル - ベンジル、2 ,
 3 - ジメトキシベンジル、2 , 4 - ジクロロベンジル、3 , 4 - ジクロロベンジル、2 ,
 4 - ジフルオロベンジル、2 , 5 - ジフルオロベンジル、3 , 4 , 5 - トリメトキシベン
 ジル、2 , 4 , 6 - トリメトキシベンジル、3 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、
 2 , 4 - ジメトキシベンジル、3 , 4 - ジメトキシベンジル、3 , 5 - ジメトキシベンジ
 ル、3 , 4 - ジフルオロベンジル、3 , 5 - ジ(トリフルオロメチル) - ベンジル、2 -
 フェニルエチル、2 - (4 - ブロモフェニル)エチル、2 - (3 - メトキシフェニル)エ
 チル、2 - (4 - メトキシフェニル)エチル、2 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル)エチ
 ル、2 - (2 - ニトロ - 4 , 5 - ジメトキシ - フェニル)エチル、3 - (4 - モルホリ
 ニル) - n - プロピル、2 - (4 - モルホリニル)エチル、2 - (4 - イミダゾリル)エチ
 ル、1 - アダマンタニル、1 - アダマンタニル - メチル、2 - (2 , 5 - ジメトキシ - 2
 , 5 - ジヒドロ - フリル)メチル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピ
 リジル - メチル、3 - ピリジル - メチル、4 - ピリジル - メチル、2 - (3 , 4 - ジメチ
 ル - ピリジル)、2 - (5 - ブロモピリジル)、2 - (4 , 6 - ジメチル - ピリジル)、
 2 - (5 - メチル - ピリジル)、3 - (6 - メトキシ - ピリジル)、2 - チエニルエチル
 、1 - ナフチル、1 - ナフチル - メチル、1 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル)メ
 チル、2 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル)エチル、2 - フリル - メチル、

【0113】

【化38】



【0114】

2 S - ヒドロキシ - S - シクロペンチル - メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘキシル -
 メチル、2 S - ヒドロキシ - S - シクロヘプチル - メチルおよび2 - フェノキシ - エ
 チルから成る群から選択する。

【0115】

本発明の1つの態様では、R²を水素、メチル、n - プロピル、3 - ヒドロキシ - n - プ
 ロピル、3 - メトキシ - n - プロピル、メチルアミノ - n - プロピル、ジメチルアミノ -
 n - プロピル、t - ブトキシカルボニルアミノ - n - プロピル、N - メチル - N - t - ブ
 トキシカルボニル - アミノ - n - エチル、3 - ニトロベンジル、4 - メトキシカルボニル
 - ベンジル、- CH(CH₃) - フェニル、4 - ピリジニル、1 - (4 - エトキシカルボ
 ニル - ピペリジニル)および2 - (3 H - イミダゾール - 4 - イル)エチルから成る群か
 ら選択する。

【0116】

好適には、R²を水素、メチル、n - プロピル、3 - ヒドロキシ - n - プロピル、3 - メ
 トキシ - n - プロピル、メチルアミノ - n - プロピル、ジメチルアミノ - n - プロピル、
 N - メチル - N - t - ブトキシカルボニル - アミノ - n - エチル、3 - ニトロベンジル、
 4 - メトキシカルボニル - ベンジル、- CH(CH₃) - フェニル、4 - ピリジニルおよ
 び2 - (3 H - イミダゾール - 4 - イル)エチルから成る群から選択する。

【0117】

本発明の1つの態様では、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあってヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基を形成しており、ここで、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ 、フェニル、 arC_{1-4} アルキル、ヘテロシクロアルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ-カルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノまたはフェニルアミノ- C_{1-4} アルキルから独立して選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基上のフェニルまたは arC_{1-4} アルキル置換基は場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ または置換フェニル(ここで、前記フェニル上の置換基はハロゲンから独立して選択される1から3個である)から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。好適には、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあってヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基を形成しており、ここで、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ 、フェニル、 arC_{1-4} アルキル、ヘテロシクロアルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ-カルボニルまたはフェニルアミノ- C_{1-4} アルキルから独立して選択される1から3個の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基上のフェニルまたは arC_{1-4} アルキル置換基は場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノ、 $N(R^E)_2$ または置換フェニル(ここで、前記フェニル上の置換基はハロゲンから独立して選択される1から3個である)から独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。

【0118】

本発明の1つの態様では、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあってヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールから選択される基を形成しており、ここで、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は場合によりヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フェニル、 arC_{1-4} アルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ-カルボニル、 t -ブトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニルアミノまたはフェニルアミノ- C_{1-4} アルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記フェニルまたは arC_{1-4} アルキル置換基は場合によりクロロ、トリフルオロメチルまたはクロロフェニルから独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。好適には、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあってヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールから選択される基を形成しており、ここで、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は場合により C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フェニル、 arC_{1-4} アルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ-カルボニルまたはフェニルアミノ- C_{1-4} アルキルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記フェニルまたは arC_{1-4} アルキル置換基は場合によりトリフルオロメチルまたはクロロフェニルから独立して選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。

【0119】

本発明の1つの態様では、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には

、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって1-モルホリニル、1-(4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジニル)、1-(4-ピペリジニル-ピペリジニル)、1-(4-ピロリジニル-ピペリジニル)、1-(4-フェニル-ピペリジニル)、1-(3-ヒドロキシ-ピペリジニル)、1-(4-ヒドロキシ-ピペリジニル)、1-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジニル)、1-(3,5-ジメチル-ピペリジニル)、1-(4-ジメチルアミノ-ピペリジニル)、1-(4-(3,4-メチレンジオキシフェニルメチル)-ピペラジニル)、1-(3-(ジエチルアミノカルボニル)-ピペリジニル)、1-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジニル)、1-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロリル)、1-(4-[(4-クロロフェニル)-フェニル-メチル]-ピペラジニル)、2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル)、1-(4-t-ブトキシカルボニル-ピペラジニル)、2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-イソキノリニル)、4-(2,6-ジメチル-モルホリニル)、1-(4-ベンジル-ピペラジニル)、1-ピロリジニル、1-(2,3-ジヒドロ-ピロリジニル)、1-(3-ヒドロキシ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-ヒドロキシ-ピロリジニル)、1-ピペリジニル、1-(3-エトキシカルボニル-ピペリジニル)、1-(4-エトキシカルボニル-ピペリジニル)、1-イミダゾリル、1-(2-(フェニルアミノメチル)-N-ピロリジニル)、1-(3-(R)-ジメチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-ヒドロキシ-ピロリジニル)、1-(3,4-ジヒドロキシ-2,5-ビス-ヒドロキシメチル-ピロリジニル)、1-(3-(R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-エチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-アミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-アミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-メチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-メチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-アミノ)-ピロリジニル)または1-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-3-メチル-5-カルボキシ-1,2,4-トリアゾリル)から選択される基を形成している。好適には、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって1-(4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジニル)、1-(4-ピペリジニル-ピペリジニル)、1-(4-(3,4-メチレンジオキシフェニルメチル)-ピペラジニル)、1-(3-(ジエチルアミノカルボニル)-ピペリジニル)、1-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロリル)、1-(4-[(4-クロロフェニル)-フェニル-メチル]-ピペラジニル)、2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル)、1-(4-t-ブトキシカルボニル-ピペラジニル)、2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-イソキノリニル)、4-(2,6-ジメチル-モルホリニル)、1-(4-ベンジル-ピペラジニル)、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-(4-エトキシカルボニル-ピペリジニル)、1-イミダゾリルおよび1-(2-(フェニルアミノ-メチル)-N-ピロリジニル)から選択される基を形成している。

【0120】

本発明の1つの態様では、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって1-(4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジニル)、1-(4-フェニル-ピペリジニル)、1-(4-ピペリジニル-ピペリジニル)、1-(4-(3,4-メチレンジオキシフェニル-メチル)-ピペラジニル)、1-(3-(ジエチルアミノカルボニル)-ピペリジニル)、1-(4-[(4-クロロフェニル)-フェニルメチル]-ピペラジニル)、2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル)、1-(4-t-ブトキシカルボニル-ピペラジニル)、2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-イソキノリニル)、4-(2,6-ジメチル-モルホリニル)、1-(4-ベンジル-ピペラジニル)、1-モルホリニル、1-ピロリジニル、1-(2,3-ジヒドロ-ピロリジニル)、1-ピペリジニル、1-(3,5-ジメチル-ピペリジニル)、1-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジニル)、1-(3-エトキシカルボニル-ピペリジニル)、1-(4

- (エトキシカルボニル) - ピペリジニル)、1 - イミダゾリルおよび1 - (2 - (フェニルアミノ - メチル) - N - ピロリジニル)から選択される基を形成している。好適には、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって1 - (4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジニル)、1 - (4 - ピペリジニル - ピペリジニル)、1 - (4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニルメチル) - ピペラジニル)、1 - (3 - (ジエチルアミノカルボニル) - ピペリジニル)、1 - (4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニルメチル] - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル)、1 - (4 - t - ブトキシカルボニル - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - イソキノリニル)、4 - (2, 6 - ジメチル - モルホリニル)、1 - (4 - ベンジル - ピペラジニル)、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - (4 - (エトキシカルボニル) - ピペリジニル)、1 - イミダゾリルおよび1 - (2 - (フェニルアミノ - メチル) - N - ピロリジニル)から選択される基を形成している。

【0121】

本発明の1つの態様では、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって1 - (4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジニル)、1 - (4 - フェニル - ピペリジニル)、1 - (4 - ピペリジニル - ピペリジニル)、1 - (4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル - メチル) - ピペラジニル)、1 - (3 - (ジエチルアミノカルボニル) - ピペリジニル)、1 - (4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニルメチル] - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル)、1 - (4 - t - ブトキシカルボニル - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - イソキノリニル)、4 - (2, 6 - ジメチル - モルホリニル)、1 - (4 - ベンジル - ピペラジニル)、1 - (3, 5 - ジメチル - ピペリジニル)、1 - (3 - ヒドロキシメチル - ピペリジニル)、1 - (3 - エトキシカルボニル - ピペリジニル)、1 - (4 - (エトキシカルボニル) - ピペリジニル)、1 - ピペリジニル、1 - モルホリニル、1 - ピロリジニル、1 - イミダゾリル、1 - (2, 3 - ジヒドロ - ピロリジニル)および1 - (2 - (フェニルアミノ - メチル) - N - ピロリジニル)から選択される基を形成している。好適には、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって1 - (4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジニル)、1 - (4 - ピペリジニル - ピペリジニル)、1 - (4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル - メチル) - ピペラジニル)、1 - (3 - (ジエチルアミノカルボニル) - ピペリジニル)、1 - (4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メチル] - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリニル)、1 - (4 - t - ブトキシカルボニル - ピペラジニル)、2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - イソキノリニル)、4 - (2, 6 - ジメチル - モルホリニル)、1 - (4 - ベンジル - ピペラジニル)、1 - (4 - (エトキシカルボニル) - ピペリジニル)、1 - ピペリジニル、1 - イミダゾリルおよび1 - (2 - (フェニルアミノ - メチル) - N - ピロリジニル)から選択される基を形成している。

【0122】

本発明の1つの態様では、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって2 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - イソキノリニル)、1 - (4 - [(4 - クロロフェニル) - フェニル - メチル] - ピペラジニル)、1 - ピロリジニル、1 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - ヒドロキシ - ピロリジニル)、1 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジニル)、1 - (3 - (R) - ジメチルアミノ - ピロリジニル)、1 - (4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - t - ブトキシカルボニルアミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - アミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - アミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (R) - メチルアミノ - ピロリジニル)、1 - (3 - (S) - メチルアミノ - ピロリジニル)、1 - (4 - ジメチルアミノ - ピ

10

20

30

40

50

ロリジニル)、1-(3-(N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-アミノ-ピロリジニル)または1-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-3-メチル-5-カルボキシ-1,2,4-トリアゾリル)から選択される基を形成している。

【0123】

好適には、 R^1 および R^2 の両方が同じ窒素原子と結合している時には、 R^1 と R^2 がこれらが結合している窒素原子と一緒にあって2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-イソキノリニル)、1-(4-[(4-クロロフェニル)-フェニル-メチル]-ピペラジニル)、1-ピロリジニル、1-(3-ヒドロキシ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-ヒドロキシ-ピロリジニル)、1-(4-ヒドロキシ-ピペリジニル)、1-(3-(R)-ジメチルアミノ-ピロリジニル)、1-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-アミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-アミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-メチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(R)-メチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(S)-エチルアミノ-ピロリジニル)、1-(4-ジメチルアミノ-ピロリジニル)、1-(3-(N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-アミノ)-ピロリジニル)または1-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-3-メチル-5-カルボキシ-1,2,4-トリアゾリル)から選択される基を形成している。

【0124】

本発明の1つの態様におけるnは0から1の整数であり、好適にはnは0である。本発明の1つの態様におけるmは0である。本発明の別の態様におけるmは1である。

【0125】

本発明の1つの態様におけるpは0から2の整数であり、好適にはpは0から1の整数である。本発明の1つの態様におけるqは0である。本発明の別の態様におけるqは1である。

【0126】

本発明の1つの態様では、 R^3 をアリールおよび arC_{1-4} アルキルから成る群から選択し、ここで、前記アリールまたは arC_{1-4} アルキル基は場合によりハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、シアノまたは $N(R^E)_2$ から独立して選択される1から3個の置換基で置換されていてもよい。好適には、 R^3 はアリールであり、ここで、前記アリール基は場合によりハロゲンから独立して選択される1個以上の置換基で置換されていてもよい。より好適には、 R^3 をフェニルおよび4-フルオロフェニルから成る群から選択する。

【0127】

本発明の1つの態様における L^1 は C_{1-4} アルキルであり、ここで、前記 C_{1-4} アルキル基が場合によりヒドロキシ、フルオロ、 C_{1-4} アルキル、フッ素置換 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシから独立して選択される1から2個の置換基で置換されていてもよい。好適には、 L^1 は未置換の C_{1-4} アルキルである。より好適には、 L^1 を $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ および $-CH_2CH_2-$ から成る群から選択する。更により好適には、 L^1 は $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である。

【0128】

本発明の1つの態様では、

【0129】

【化39】



【0130】

を、部分不飽和カルボシクリル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールから成る群から選択する。

【 0 1 3 1 】

本発明の別の態様では、

【 0 1 3 2 】

【 化 4 0 】



10

【 0 1 3 3 】

をシクロオクチル、1 - アセナフテニル、R - 1 - アセナフテニル、S - 1 - アセナフテニル、シクロヘキシル、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフチル、2 - チエニル、ベンゾチエニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - ベンゾチエニル、ビスクロ [3 . 1 . 1] ヘプテン - 2 - イル、ビスクロ [3 . 1 . 1] ヘプチルおよび (3 a S) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレン - 1 - イルから成る群から選択する。好適には、

【 0 1 3 4 】

【 化 4 1 】



20

【 0 1 3 5 】

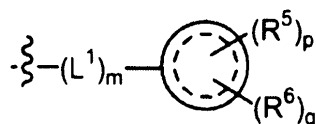
をシクロオクチル、1 - アセナフテニル、R - 1 - アセナフテニル、S - 1 - アセナフテニル、シクロヘキシル、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - チエニルおよび (3 a S) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレン - 1 - イルから成る群から選択する。

【 0 1 3 6 】

本発明の別の態様では、

【 0 1 3 7 】

【 化 4 2 】



30

【 0 1 3 8 】

をシクロオクチル、1 - アセナフテニル、R - 1 - アセナフテニル、S - 1 - アセナフテニル、シクロヘキシル、フェニル、1 - ナフチルおよび (3 a - S) - 2, 3, 3 a, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレン - 2 - イルから成る群から選択する。

40

【 0 1 3 9 】

本発明の別の態様では、

【 0 1 4 0 】

【 化 4 3 】



【 0 1 4 1 】

50

をシクロオクチル、1 - ナフチル、1 - アセナフテニル、R - 1 - アセナフテニル、S - 1 - アセナフテニル、ピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプテン - 2 - イルおよび (3 a S) - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレン - 1 - イルから成る群から選択する。

【 0 1 4 2 】

本発明の 1 つの態様では、R⁵ をヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ニトロ、シアノ、N (R^E)₂、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - 4 アルコキシカルボニル、- SO - N (R^E)₂、- SO₂ - N (R^E)₂ および - C (O) - N (R^E)₂ から成る群から選択する。

【 0 1 4 3 】

本発明の別の態様では、R⁵ をハロゲン、C₁ - 4 アルキルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択する。好適には、R⁵ をクロロ、メチル、n - プロピルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択する。

【 0 1 4 4 】

本発明の別の態様では、R⁵ をメチル、n - プロピル、クロロおよびトリフルオロメチルから成る群から選択する。好適には、R⁵ をメチル、n - プロピルおよびトリフルオロメチルから成る群から選択する。より好適には、R⁵ をメチルおよび n - プロピルから成る群から選択する。本発明の更に別の態様における R⁵ はメチルである。

【 0 1 4 5 】

本発明の 1 つの態様における R⁶ は - (L²)₀ - R⁷ である。本発明の別の態様における R⁶ は - (L²)₁ - R⁷ であり、そして L² を - C₁ - 4 アルキル - 、 - O - 、 - S - 、 - N (R^E) - 、 - C (O) - O - および - O - C (O) - から成る群から選択する。

【 0 1 4 6 】

本発明の 1 つの態様では、R⁷ をシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから成る群から選択し、ここで、前記アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル基は場合によりヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ニトロ、シアノ、N (R^E)₂、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは C₁ - 4 アルコキシカルボニルから独立して選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよい。好適には、R⁷ をアリールおよびヘテロアリールから成る群から選択する。より好適には、R⁷ をフェニルおよび 2 - チエニルから成る群から選択する。更により好適には、R⁷ は 2 - チエニルである。

【 0 1 4 7 】

本発明の 1 つの態様は、

8 - (R) アセナフテン - 1 - イル - 3 - (3 - アミノ - 2 - (S) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

8 - (R) アセナフテン - 1 - イル - 3 - (3 - アミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

8 - (R) - アセナフテン - 1 - イル - 3 - (3 - ジメチルアミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

3 - (3 - アミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナфтаレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

3 - (3 - ジメチルアミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナфтаレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

8 - (R) - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - (

10

20

30

40

50

R) - ヒドロキシ - 3 - (3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロピル]
- 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

3 - (3 - アミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 8 - シクロオクチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

3 - (3 - アミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - 1 - (S) - (3 a S) - (2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレン - 1 - イル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - (R) - ヒドロキシ - 3 - (3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - プロピル] - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - (R) - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルアミノ - プロピルアミノ) - プロピル] - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

3 - [3 - (3 - ジメチルアミノ - プロピルアミノ) - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル] - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン ;

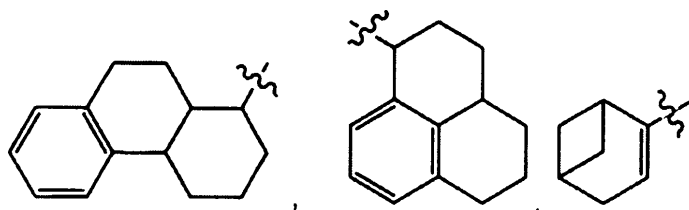
から成る群から選択される式 (I) で表される化合物、およびこれの薬学的に受け入れられる塩である。

【 0 1 4 8 】

式 (E) で表される化合物に関して、本発明の 1 つの態様では、Y を水素、C₁ - 4 アルキルおよび t - ブトキシカルボニルから成る群から選択し、好適には Y は C₁ - 4 アルキルまたは t - ブトキシカルボニル、より好適にはエチルである。本発明の別の態様における Y は

【 0 1 4 9 】

【 化 4 4 】



【 0 1 5 0 】

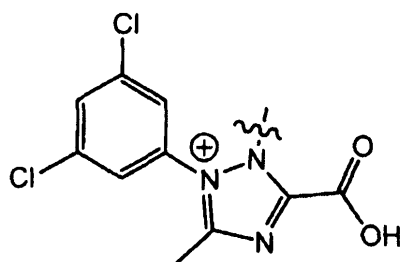
である。

【 0 1 5 1 】

本発明の追加的態様には、本明細書に定義する変数 (即ち、R⁰、R³、n、R⁴、m、L¹、

【 0 1 5 2 】

【 化 4 5 】



【 0 1 5 3 】

p、R⁵、q、R⁶ および Y) の中の 1 つ以上に関して選択される置換基が独立して本明細書に定義する如き完全なリストから選択される個々の置換基のいずれかまたは置換基のサブセット (subset) のいずれかであるように選択される態様が含まれる。

【0154】

本明細書で用いる如き「ハロゲン」は、特に明記しない限り、塩素、臭素、フッ素およびヨウ素を意味する。

【0155】

本明細書で用いる如き用語「アルキル」は、これを単独で用いるか或は置換基の一部として用いるかに拘らず、炭素原子を好適には 1 から 8 個含有する直鎖および分枝アルキル鎖を包含する。例えば、アルキル基にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s - ブチル、t - ブチル、ペンチルなどが含まれる。本明細書で用いる如き用語「低級アルキル」は、炭素原子を 1 から 4 個含有する直鎖もしくは分枝アルキル鎖を意味する。低級アルキル基の適切な例にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチルなどが含まれる。

【0156】

本明細書で用いる如き用語「ヒドロキシ置換アルキル」は、特に明記しない限り、1 個以上のヒドロキシ基で置換されている直鎖もしくは分枝アルキル鎖のいずれか、例えばヒドロキシメチル、1 - ヒドロキシ - エチ - 2 - イルなどを意味する。好適には、アルキル鎖が 1 から 3 個のヒドロキシ基、より好適には 1 個のヒドロキシ基で置換されている。

【0157】

本明細書で用いる如き「アルコキシ」は、特に明記しない限り、上述した直鎖もしくは分枝鎖アルキル基の酸素エーテル基を表す。例えばメトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ、n - ヘキシルオキシなど。

【0158】

本明細書で用いる如き「アリール」は、特に明記しない限り、置換されていない炭素環状芳香基、例えばフェニル、ナフチルなどを指す。

【0159】

本明細書で用いる如き「ar C₁₋₄ アルキル」は、特に明記しない限り、アリール基で置換されている低級アルキル基 (即ち C₁₋₄ アルキル基) のいずれか、例えばフェニル、ナフチルなどを意味する。ar C₁₋₄ アルキル基の適切な例にはベンジル、2 - フェニルエチル (即ちフェニル - CH₂ - CH₂ -)、3 - フェニル - n - プロピル (即ちフェニル - CH₂ - CH₂ - CH₂ -)、ナフチル - メチルなどが含まれる。

【0160】

本明細書で用いる如き用語「アシル」は、特に明記しない限り、有機酸からヒドロキシ基が取り除かれることで生じる基を意味する。適切な例にはアセチル、ベンゾイルなどが含まれる。

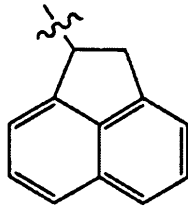
【0161】

本明細書で用いる如き用語「シクロアルキル」は、特に明記しない限り、炭素が基になっている安定な 3 から 14 員の一環状、二環状、三環状または橋状飽和環系のいずれか、例えばシクロプロピル、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、シクロオクチル、アダマンタニル、ビスシクロ [3.1.1] ヘプチルなどを意味する。

【0162】

本明細書で用いる如き用語「カルボシクリル」は、特に明記しない限り、炭素が基になっている 4 から 14 員、好適には 5 から 13 員、より好適には 5 から 10 員の一単環状、二環状もしくは三環状の環構造を意味する。用語「部分不飽和カルボシクリル」は、同様に、特に明記しない限り、不飽和 (二重もしくは三重) 結合を少なくとも 1 つ含有する炭素が基になっている 5 から 14 員、好適には 5 から 13 員、より好適には 5 から 10 員の一環状、二環状もしくは三環状の環構造のいずれかを意味する。部分不飽和カルボシクリル基の適切な例には 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、シクロヘキセン - 1 - イル

、 1 - アセナフテニル、
 【 0 1 6 3 】
 【 化 4 6 】



10

【 0 1 6 4 】
 などが含まれる。
 【 0 1 6 5 】

本明細書で用いる如き「ヘテロアリール」は、特に明記しない限り、O、NおよびSから成る群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個含有しかつ場合によりO、NおよびSから成る群から独立して選択される追加的ヘテロ原子を1から3個含有していてもよい5員から7員、好適には5員から6員の一環状芳香環構造、またはO、NおよびSから成る群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個含有しかつ場合によりO、NおよびSから成る群から独立して選択される追加的ヘテロ原子を1から4個含有していてもよい9員から10員の二環状芳香環構造のいずれかを表す。このヘテロアリール基は結果として生じる構造が安定な構造であるように環のヘテロ原子もしくは炭素原子のいずれかの所で結合し得る。

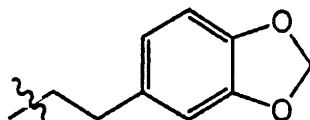
20

【 0 1 6 6 】
 適切なヘテロアリール基の例には、これらに限定するものでないが、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、フラザニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリニル、インダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、プリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、イソチアゾリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニルなどが含まれる。好適なヘテロアリール基にはチエニル、ピリジル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、インドリルおよびキノリニルが含まれる。

30

【 0 1 6 7 】
 本分野の技術者は、ヘテロアリール基が窒素原子を1個以上含有する場合の前記ヘテロアリール基は場合により第四級形態の置換基、例えば1-(2-3, 5-ジクロロフェニル)-3-メチル-5-カルボキシ-1, 2, 4-トリアゾール)の場合のように、式

【 0 1 6 8 】
 【 化 4 7 】



40

【 0 1 6 9 】
 で表される置換基としてか或は置換基内に存在する可能性があることを認識するであろう。

【 0 1 7 0 】
 本明細書で用いる如き用語「ヘテロシクロアルキル」は、O、NおよびSから成る群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個含有しかつ場合によりO、NおよびSから成る群から独立して選択される追加的ヘテロ原子を1から3個含有していてもよい5員から7

50

員、好適には5員から6員の一環状飽和もしくは部分不飽和環構造、またはO、NおよびSから成る群から選択されるヘテロ原子を少なくとも1個含有しかつ場合によりO、NおよびSから成る群から独立して選択される追加的ヘテロ原子を1から4個含有していてもよい9員から10員の飽和、部分不飽和または部分芳香二環状環系のいずれかを表す。このヘテロシクロアルキル基は結果として生じる構造が安定な構造であるように環のヘテロ原子もしくは炭素原子のいずれかの所で結合し得る。

【0171】

適切なヘテロシクロアルキル基の例には、これらに限定するものでないが、ピロリニル、ピロリジニル、ジオキサニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、トリチアニル、インドリニル、クロメニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チエニルなどが含まれる。好適なヘテロシクロアルキル基にはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾ[b]チエニル、3,4-メチレンジオキシフェニルおよび3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセベンが含まれる。

10

【0172】

本明細書で用いる如き名称「1-アセナフテニル」は、式

20

【0173】

【化48】



【0174】

で表される置換基を意味する。本明細書で用いる如き名称「2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル」は、式

【0175】

30

【化49】



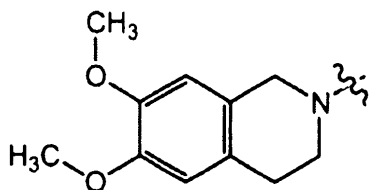
【0176】

で表される置換基を意味する。本明細書で用いる如き名称「2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-イソキノリニル)」は、式

【0177】

【化50】

40



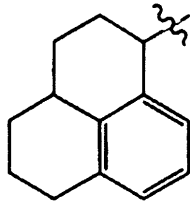
【0178】

で表される置換基を意味する。本明細書で用いる如き名称「2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-フェナレン-1-イル」は、式

【0179】

50

【化 5 1】



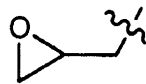
【0180】

で表される置換基を意味する。本明細書で用いる如き名称「オキサリニル - メチル」は、

10

【0181】

【化 5 2】



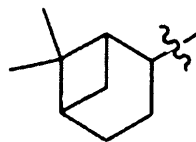
【0182】

で表される置換基を意味する。本明細書で用いる如き名称「6, 6 - ジメチル - ビシクロ [3.1.1] ヘプチル」は、式

【0183】

20

【化 5 3】



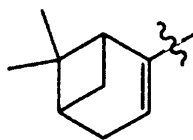
【0184】

で表される置換基を意味する。本明細書で用いる如き名称「6, 6 - ジメチル - ビシクロ [3.1.1] ヘプテ - 2 - エニル」は、式

【0185】

30

【化 5 4】



【0186】

で表される置換基を意味する。

【0187】

本明細書で用いる如き記号「*」は立体幾何中心 (stereogenic center) の存在を表す。

40

【0188】

個々の基 (例えばアルキル、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール) が「置換されている」場合、そのような基は置換基のリストから独立して選択される置換基を 1 個以上、好適には置換基を 1 から 5 個、より好適には置換基を 1 から 3 個、最も好適には置換基を 1 から 2 個持っていてよい。

【0189】

置換基を言及する時の用語「独立して」は、そのような置換基が 2 つ以上可能な時にはそのような置換基が互いに同じまたは異なってもよいことを意味する。

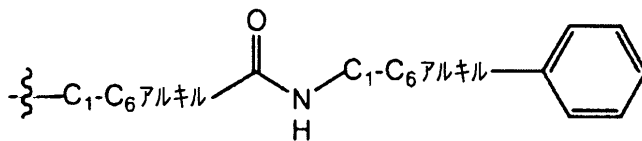
【0190】

50

本開示の全体に渡って用いる標準的命名法の下では、表示する側鎖の末端部分を最初に記述し、その後、それに隣接する官能性を結合点に向かって記述する。従って、例えば「フェニル $C_1 - C_6$ アルキルアミノカルボニル $C_1 - C_6$ アルキル」置換基は、式

【 0 1 9 1 】

【 化 5 5 】



10

【 0 1 9 2 】

で表される基を指す。

【 0 1 9 3 】

本明細書、特にスキームおよび実施例で用いる省略形は下記の通りである：

A c C N = アセトニトリル

B I N A P = 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル

B o c = t - ブトキシカルボニル

C B z = ベンジルオキシカルボニル ($C_6H_5 - CH_2 - O - C(=O) -$)

D A M G O = T h y - D - A l a - G l y - N - メチル - P h e - G l y - オール

D C C = N , N - ジシクロヘキシルカルボジイミド

20

D C E = ジクロロエタン

D C M = ジクロロメタン

D I P E A または D I E A = ジイソプロピルエチルアミン

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D M E = 1 , 2 - ジメトキシエタン

D M S O = ジメチルスルホキシド

D P D P E = T h y - D - P e n - G l y - p - クロロ - P h e - D - P e n [ジスルフィドブリッジ : 2 - 5]

E D C l = 塩酸 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド

E D T A = エチレンジアミンテトラ酢酸

30

E G T A = エチレングリコール - O , O ' - ビス (2 - アミノエチル) - N , N , N ' , N ' - テトラ酢酸

E t O A c = 酢酸エチル

F m o c = 9 - フルオレニルメトキシカルボニル

H B T U = ヘキサフルオロリン酸 O - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム

h e x = ヘキサン

H P L C = 高圧液クロ

K O - t - B u = カリウム t - ブトキサド

L i H M D S = リチウムビス (トリメチルシリル) アミド

40

m C P B A = メタ - クロロ過安息香酸

M e C N = アセトニトリル

M s = メシルまたはメタンスルホニル基

μ W = マイクロ波

N a H M D S = ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド

N a t B u O または t B u O N a = ナトリウム t - ブトキサド

N M P = N - メチル - 2 - ピロリジノン

P d ₂ (d b a) ₃ = トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)

P d (O A c) ₂ = 酢酸パラジウム (I I)

P d (P P h ₃) ₄ = テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)

50

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ または $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ = ジ(クロロ)ジ(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

$\text{P}(\text{tBu})_3$ = トリ - t - ブチルホスフィン

PEI = ポリエチルイミン

TEA または Et_3N = トリエチルアミン

TFA = トリフルオロ酢酸

THF = テトラヒドロフラン

TLC = 薄層クロマトグラフィー

TNE 緩衝液 = 50 mM のトリス - HCl 、 pH 7.4 + 5 mM の EDTA + 150 mM の NaCl

トリス HCl = 塩酸トリス[ヒドロキシメチル]アミノメチル

Ts = トシルまたは p - トルエンシルホニル基

U69593 = (+) - (5, 7, 8) - N - メチル - N - 7 - (1 - ピロリジニル) - 1 - オキサスピロ[4.5]デシ - 8 - イル]ベンゼンアセトアミド

本明細書で用いる如き用語「摂食障害」は、特に明記しない限り、摂食に関係した障害のいずれかを意味する。適切な例には、これらに限定するものでないが、拒食症、多食症、過食症、大食症などが含まれる。

【0194】

本明細書で用いる如き用語「副腎機能障害」は、特に明記しない限り、副腎が介在する障害を意味する。適切な例には、これらに限定するものでないが、クッシング症候群、アジソン病などが含まれる。

【0195】

本明細書で用いる如き用語「被験体」は、治療、観察または実験の対象であるか或はであった動物、好適には哺乳動物、最も好適には人を指す。

【0196】

本明細書で用いる如き用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している活性化合物または薬剤が組織系、動物または人に生物学的もしくは医薬的反応(治療を受けさせる病気または障害の症状の軽減を包含)を引き出す量を意味する。

【0197】

本明細書で用いる如き用語「組成物」は、これに、指定材料を指定量で含んで成る製品ばかりでなく指定材料を指定量で組み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる如何なる生成物も包含させることを意図する。

【0198】

本発明の化合物の塩を薬剤で用いる場合、これは無毒の「薬学的に受け入れられる塩」を指す。しかしながら、本発明に従う化合物またはこれらの薬学的に受け入れられる塩を調製する時に他の塩を用いることも有用である。本化合物の適切な薬学的に受け入れられる塩には酸付加塩が含まれ、これらは、例えば本化合物の溶液を薬学的に受け入れられる酸、例えば塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、こはく酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸または燐酸などの溶液と一緒に混合することで調製可能である。更に、本発明の化合物が酸性部分を持つ場合、これらの適切な薬学的に受け入れられる塩には、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩など、そして適切な有機配位子と一緒にした時に生じる塩、例えば第四級アンモニウム塩などが含まれ得る。このように、代表的な薬学的に受け入れられる塩には下記が含まれる：

酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラネート(*clavulanate*)、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシレート(*edisylate*)、エストレート(*estolate*)、エシレート(*esylate*)、フマル酸塩、グルセプテート(*gluceptate*)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート(*glycollylarsanilate*)、ヘキシルレゾ

10

20

30

40

50

ルシネート (hexylresorcinate)、ヒドラバミン (hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオネート (lactobionate)、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート (mesylate)、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムケート (mucate)、ナプシレート (napsylate)、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモ酸塩 (エンボネート)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/二リン酸塩、ポリガラクトツロネート、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、サブアセテート (subacetate)、こはく酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシレート (tosylate)、トリエチオジド (triethiodide) および吉草酸塩。

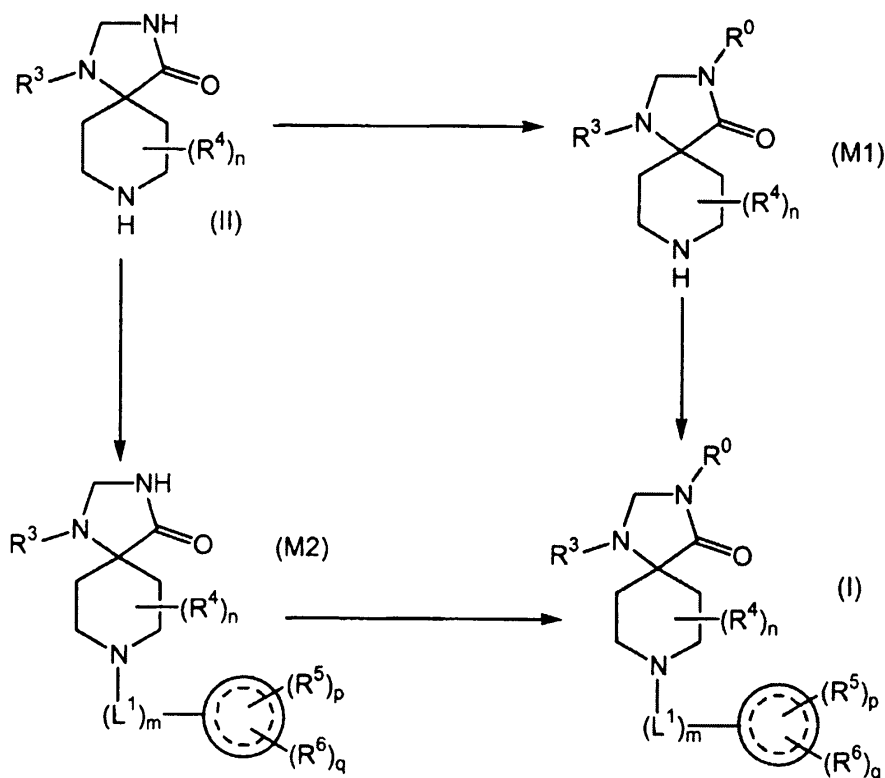
10

【0199】

本発明の式 (I) で表される化合物の調製は、本明細書により詳細に記述する方法に従って実施可能である。より詳細には、前記式 (I) で表される化合物の調製は、スキーム 1 に概略を示すように、式 (M1) または (M2) で表される中間体を経由して実施可能である。

【0200】

【化56】



スキーム1

20

30

40

【0201】

より詳細には、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (II) で表される適切に置換されている化合物を反応させることで式 (M1) で表される化合物を生じさせた後、これを更に反応させることで相当する式 (I) で表される化合物を生じさせる。

【0202】

別法として、式 (II) で表される化合物を反応させることで相当する式 (M2) で表される化合物を生じさせた後、これを更に反応させることで相当する式 (I) で表される

50

化合物を生じさせる。

【 0 2 0 3 】

本分野の技術者は、この上に概略を示した方法、より詳細には式 (I I) で表される化合物から式 (M 1) で表される化合物を生じさせる反応では 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン中心部の 8 位に位置する N 原子に好適には公知方法を用いて公知保護基、例えば B O C、F m o c、C B z、ベンゾイル、ベンズヒドリルなどによる保護を受けさせておくことを認識するであろう。本分野の技術者は、更に、式 (M 1) で表される化合物を生じさせる時に保護基を用いた時には前記式 (M 1) で表される化合物を反応させて式 (I) で表される化合物を生じさせる前に前記保護基を公知方法で除去しておくことも認識するであろう。

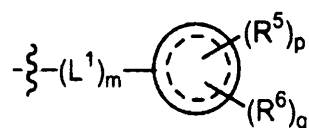
10

【 0 2 0 4 】

本分野の技術者は、本明細書の以下に示すスキーム 2 から 7 に概略を示す方法で R^0 、即ち分子の「上部」置換部分を中心構造の中に取り込ませる一方でスキーム 8 から 14 では

【 0 2 0 5 】

【 化 5 7 】



20

【 0 2 0 6 】

、即ち分子の「下部」置換部分を中心構造の中に取り込ませることを認識するであろう。本分野の技術者は、更に、式 (I) で表される化合物に取り込ませる前記上部置換部分および下部置換部分を取り込ませる順は所望生成物がもたらされる限り如何なる順であってもよいことも認識するであろう。

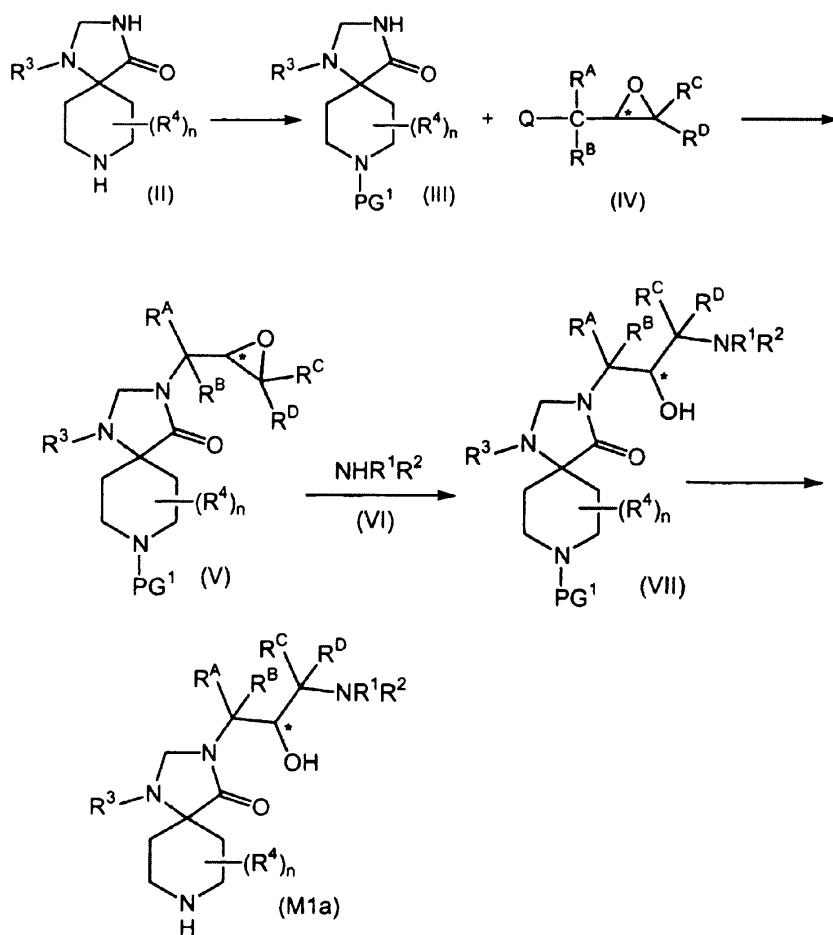
【 0 2 0 7 】

R^0 が $-C R^A R^B - C H (O H) - C R^C R^D - X$ でありそして X が $N R^1 R^2$ である式 (M 1) で表される化合物の調製は、スキーム 2 に概略を示す方法に従って、式 (I I) で表される適切に置換されている化合物を用いて実施可能である。

30

【 0 2 0 8 】

【化 5 8】



スキーム2

【0209】

従って、式 (I I) で表される適切に置換されている化合物に適切な保護基 PG^1 、例えば *t*-ブトキシカルボニル (BOC)、CBz、Fmoc、ベンズヒドリル、トリフェニルメチル、4-メトキシベンジル、ベンゾイルなどによる保護を公知方法で受けさせることで相当する式 (I I I) で表される化合物を生じさせる。

【0210】

前記式 (I I I) で表される化合物と公知化合物もしくは公知方法で調製可能な化合物である式 (I V) [式中、Qは適切な脱離基、例えばCl、Br、I、トシレート、メシレートなどである] で表される適切に置換されている化合物を塩基、例えばNaH、KO-*t*-Bu、 K_2CO_3 、NaHMDS、LiHMDSなどの存在下で有機溶媒、例えばNMP、DMF、THFなど中で反応させることで相当する式 (V) で表される化合物を生じさせる。

【0211】

前記式 (V) で表される化合物と公知化合物もしくは公知方法で調製可能な化合物である式 (V I) で表される適切に置換されているアミンを有機溶媒、例えばエタノール、アセトニトリル、メタノール、イソプロパノールなど中で反応させることで相当する式 (V I I) で表される化合物を生じさせる。

【0212】

前記式 (V I I) で表される化合物に公知方法を用いた脱保護を受けさせることで相当する式 (M 1 a) で表される化合物を生じさせる。

【0213】

本分野の技術者は、この上のスキーム2に示したように式 (I) および (M 1 a) で表

10

20

30

40

50

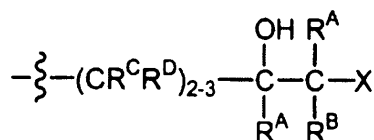
される化合物を生じさせる時〔即ち、式（ⅤⅠ）で表される適切に置換されている化合物を用いてオキサリニル基に開環を受けさせる反応〕のヒドロキシ基の立体形態は式（ⅠⅤ）で表される化合物の立体形態〔ここで、立体中心の名称（R または S）は化学命名法が基になっている〕によって決まることを認識するであろう。このように、例えば、この上に示したスキーム 2 に概略を示す方法で R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C および R^D の各々が水素の場合の式（ⅠⅤ）で表される化合物は 2 - (R) - クロロメチル - オキシランであり、その場合の式（M 1 a）で表される化合物はヒドロキシ基を（R）位に持つであろう。

【 0 2 1 4 】

R^0 が

【 0 2 1 5 】

【 化 5 9 】

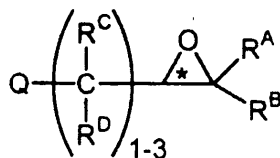


【 0 2 1 6 】

である式（M 1 a）で表される化合物の調製は、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式（ⅤⅠⅠⅠ）

【 0 2 1 7 】

【 化 6 0 】



(VIII)

【 0 2 1 8 】

〔式中、Q は、この上で定義した如き適切な脱離基である〕

で表される適切に置換されている化合物を化合物（ⅠⅤ）の代わりに用いることで、この上のスキーム 2 に概略を示した方法に従って同様に実施可能である。

【 0 2 1 9 】

X が - O - R^1 である式（M 1）で表される化合物の調製は、スキーム 3 に概略を示す方法に従って、式（Ⅴ）で表される適切に置換されている化合物を用いて実施可能である。

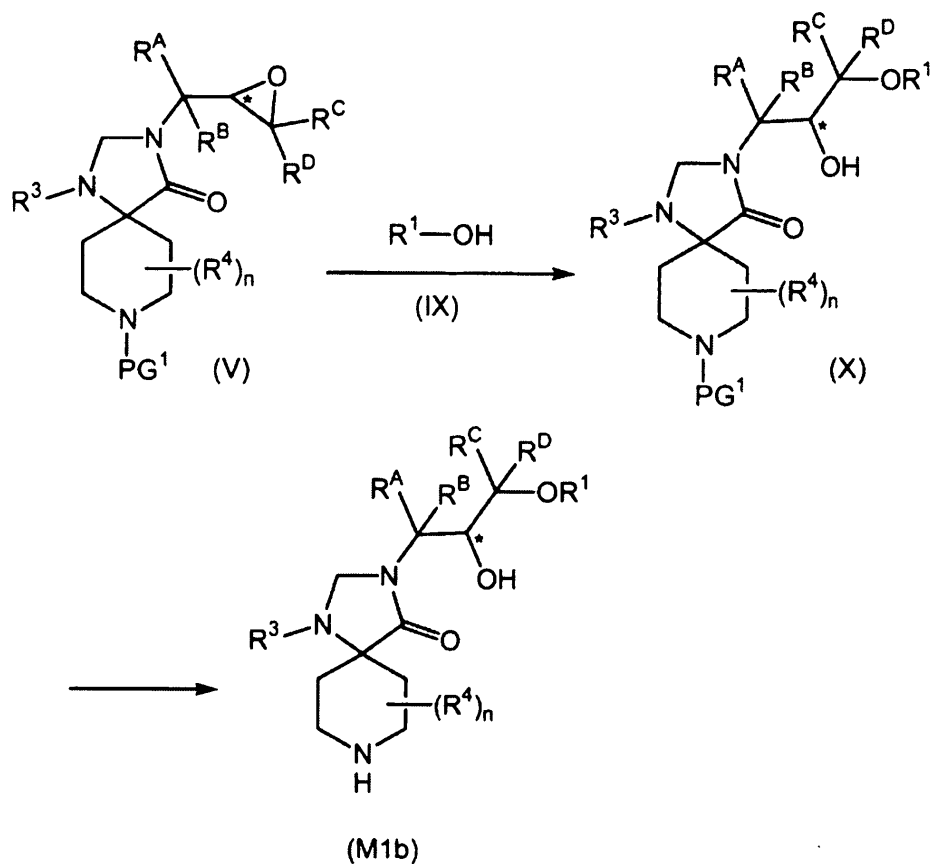
【 0 2 2 0 】

10

20

30

【化 6 1】



スキーム3

【0221】

従って、式(V)で表される適切に置換されている化合物と公知化合物もしくは公知方法で調製可能な化合物である式(IX)で表される適切に置換されている化合物を塩基、例えばNaH、KH、ナトリウムトリメチルシリルアミド、TEA、DIEAなどの存在(この塩基をほぼ1モル当量に等しい量またはそれ以上の量で存在)下で有機溶媒、例えばTHF、NMP、DMFなど中で反応させることで相当する式(X)で表される化合物を生じさせる。

【0222】

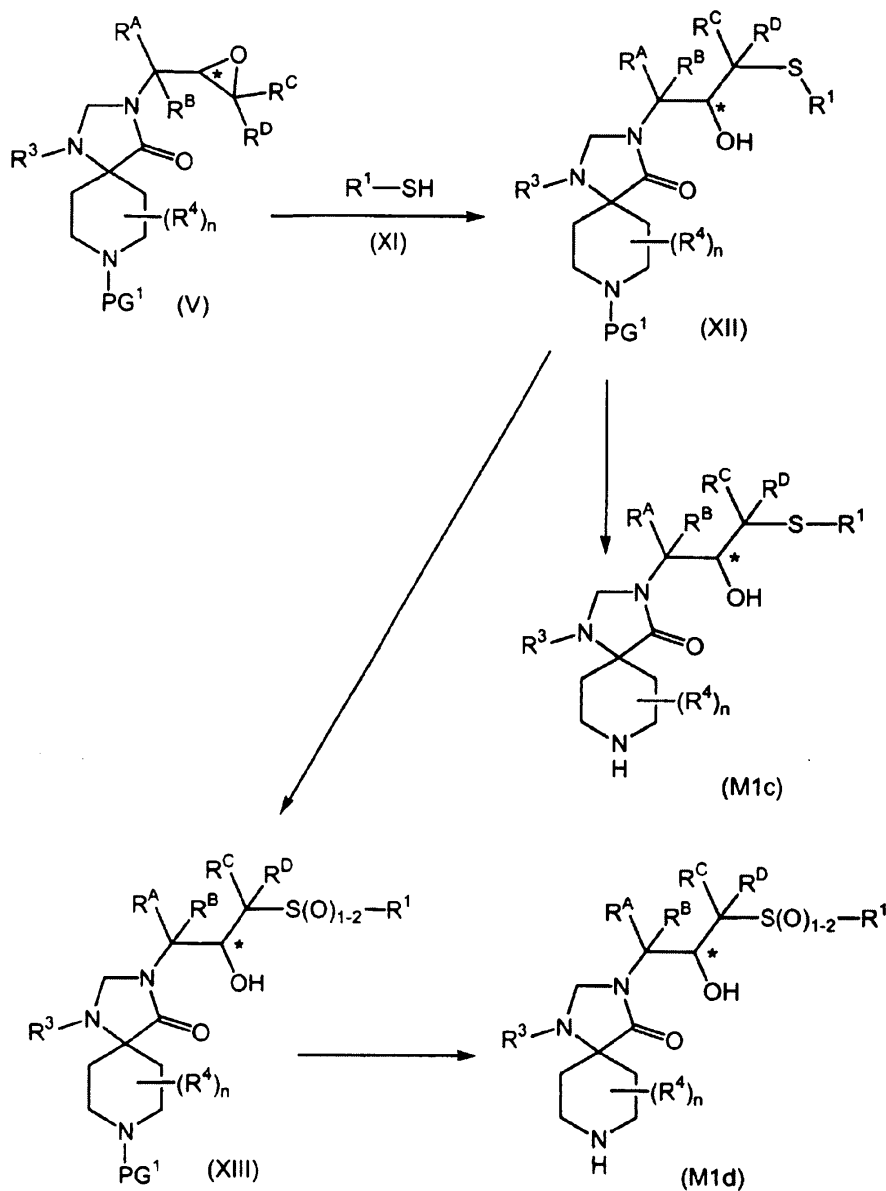
前記式(X)で表される化合物に脱保護を公知方法で受けさせることで相当する式(M1b)で表される化合物を生じさせる。

【0223】

Xが $-S-R^1$ 、 $-SO-R^1$ または $-SO_2-R^1$ から成る群から選択される式(M1)で表される化合物の調製は、スキーム4に概略を示す方法に従って、式(V)で表される適切に置換されている化合物を用いて実施可能である。

【0224】

【化 6 2】



スキーム4

【0225】

従って、式(V)で表される適切に置換されている化合物と公知化合物もしくは公知方法で調製可能な化合物である式(XI)で表される適切に置換されている化合物を塩基、例えばTEA、DIEAなどの存在下で好適にはほぼ室温から約100の範囲の高温、好適には約50から約100の温度のプロトン性溶媒、例えばエタノール、メタノール、NMPなどまたはこれらの混合物中で反応させることで相当する式(XII)で表される化合物を生じさせる。

【0226】

前記式(XII)で表される化合物に脱保護を公知方法で受けさせることで、Xが-S-R¹である相当する式(M1c)で表される化合物を生じさせる。

【0227】

別法として、前記式(XII)で表される化合物に酸化剤、例えば過酸化水素、mCPBAなどによる酸化を公知方法に従って受けさせることで相当する式(XIII)で表さ

れる化合物を生じさせる。

【0228】

前記式(XIII)で表される化合物に脱保護を公知方法で受けさせることで、Xが-SO-R¹または-SO₂-R¹である相当する式(M1d)で表される化合物を生じさせる。

【0229】

本分野の技術者は、この上のスキーム4に記述した方法では1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-4-オンの8位に位置するN原子へのPG¹保護基は必須ではない(好適であり得るが)ことを認識するであろう、と言うのは、この反応ではN原子を保護しなくても所望化合物が生じるからである。

10

【0230】

本分野の技術者は、Xが-S-(アルキル)-NR¹R²、-SO-(アルキル)-NR¹R²または-SO₂-(アルキル)-NR¹R²から選択される式(M1)で表される化合物の調製も公知化合物もしくは公知方法で調製可能な化合物である式(XIV)



で表される適切に置換されている化合物を前記式(XI)で表される化合物の代わりに用いることでこの上のスキーム4に概略を示した方法に従って同様に実施可能であることを認識するであろう。

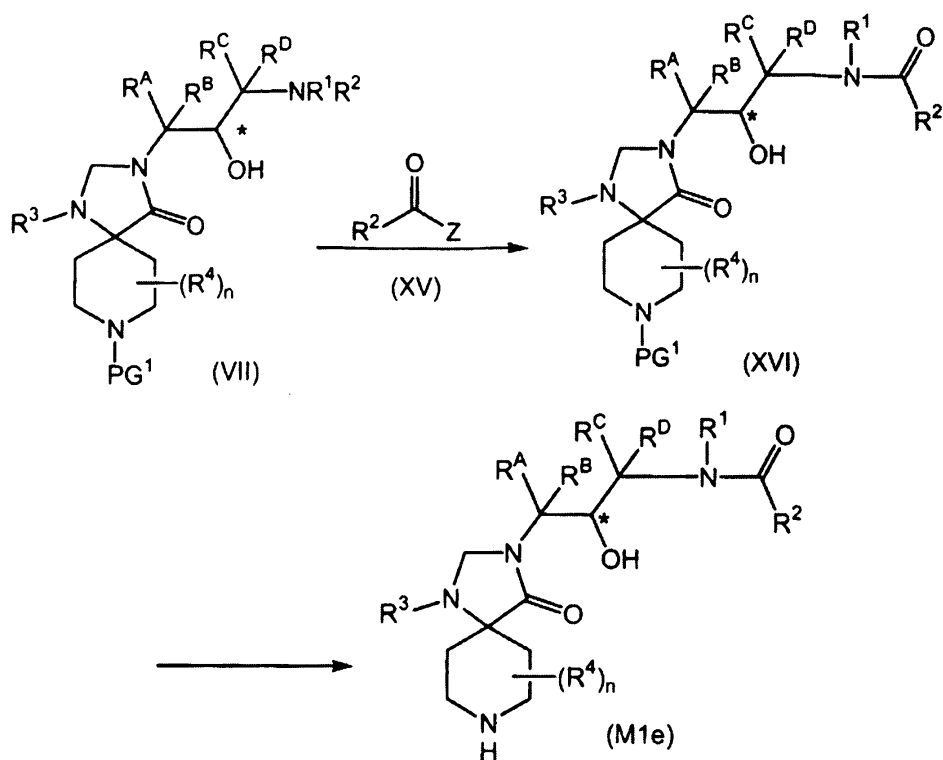
【0231】

Xが-NR¹-C(O)-R²である式(M1)で表される化合物の調製はスキーム5に概略を示す方法に従って実施可能である。

20

【0232】

【化63】



30

40

スキーム5

【0233】

従って、R¹が水素である式(VII)で表される適切に置換されている化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物であるZがCl、BrまたはOHである式(XV)で表される適切に置換されている化合物を塩基、例えばTEA、DIPEA、ピリジ

50

ンなどの存在（この塩基をほぼ1モル当量に等しい量またはそれ以上の量で存在）下で好適には室温の有機溶媒、例えばTHF、DMF、NMP、DCMなど中で反応させることで相当する式(XVI)で表される化合物を生じさせる。ZがOHである式(XV)で表される化合物の場合、式(VII)で表される化合物と式(XV)で表される化合物を連成剤、例えばHBTU、DCCなどの存在下で反応させる。

【0234】

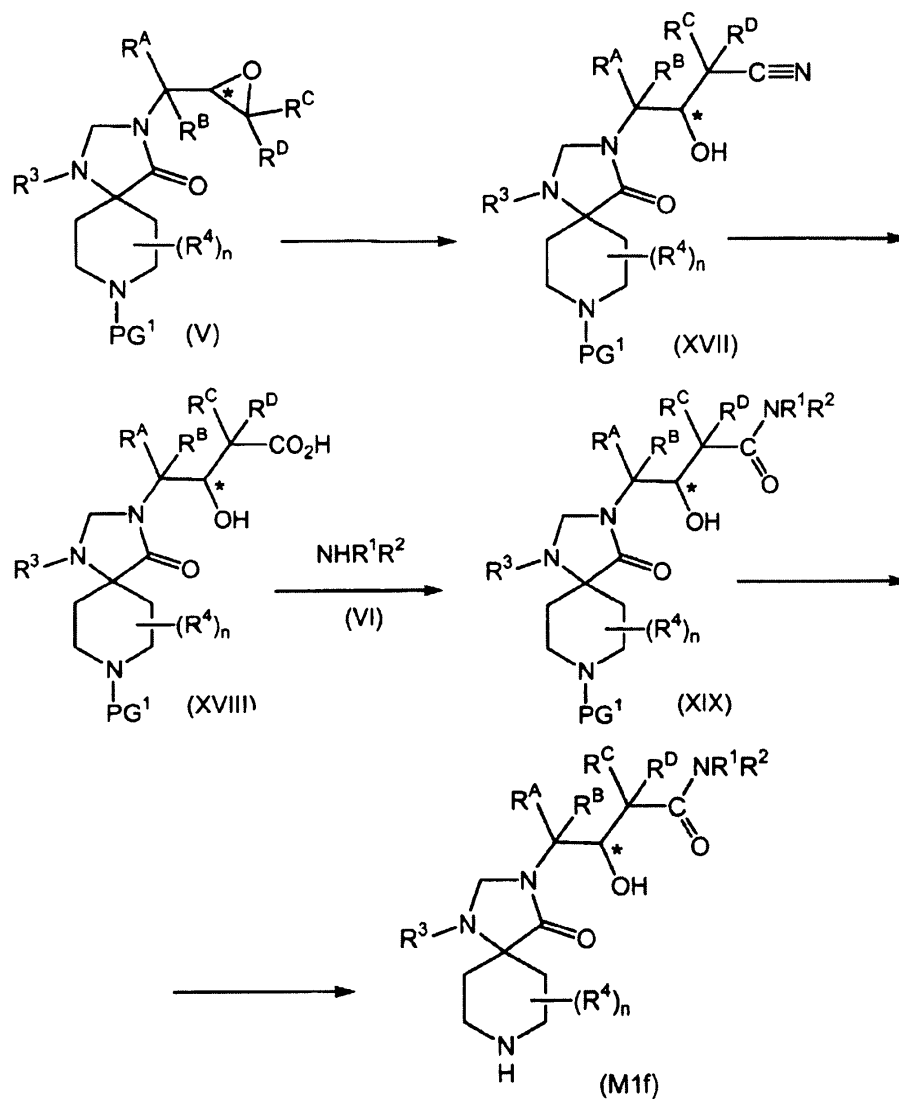
前記式(XVI)で表される化合物に脱保護を公知方法で受けさせることで相当する式(M1e)で表される化合物を生じさせる。

【0235】

Xが $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1\text{NR}^2$ である式(M1)で表される化合物の調製はスキーム6に概略を示す方法に従って実施可能である。

【0236】

【化64】



スキーム6

【0237】

従って、式(V)で表される適切に置換されている化合物とシアン化カリウムを好適には室温の共溶媒、例えばメタノール-水など中で反応させることで相当する式(XVII)で表される化合物を生じさせる。

【0238】

前記式 (X V I I) で表される化合物を塩基、例えば KOH 、 NaOH などとか或は酸、例えば H_2SO_4 、 HCl などまたは AlCl_3 の存在下で NaBH_4 と反応させることで相当する式 (X V I I I) で表される化合物を生じさせる。

【0239】

前記式 (X V I I I) で表される化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (V I) で表される適切に置換されている化合物を連成剤、例えば DCC 、 EDCl などの存在下で有機溶媒、例えば CH_2Cl_2 、 THF 、 DMF など中で反応させることで相当する式 (X I X) で表される化合物を生じさせる。

【0240】

前記式 (X I X) で表される化合物に脱保護を公知方法で受けさせることで相当する式 (M 1 f) で表される化合物を生じさせる。

10

【0241】

別法として、前記式 (X V I I) で表される化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 $\text{R}^1 - \text{OH}$ で表される化合物である適切に置換されているアルコールを酸、例えば酢酸、 H_2SO_4 、 HCl などの存在下で反応させることで、 X が $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$ である相当する式 (M 1) で表される化合物を生じさせる。本分野の技術者は、 X が $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ である式 (M 1) で表される化合物の調製も式 (X V I I) で表される化合物と式 $\text{R}^1 - \text{OH}$ で表される適切に置換されているアルコール (この式 $\text{R}^1 - \text{OH}$ で表されるアルコールを過剰量で存在させる) を酸、例えば H_2SO_4 、 HCl などの存在下で反応させることで同様に実施可能であることを認識するであろう。

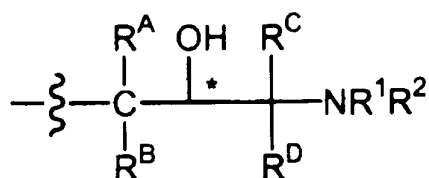
20

【0242】

別法として、 R^0 が

【0243】

【化65】



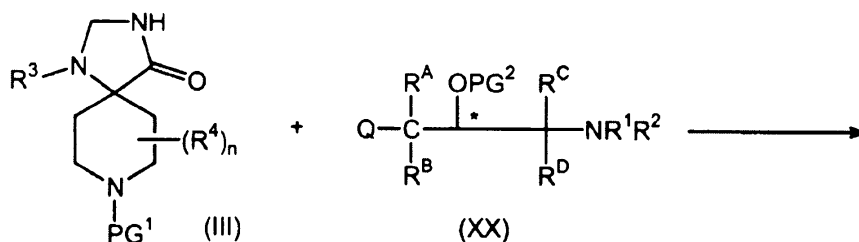
30

【0244】

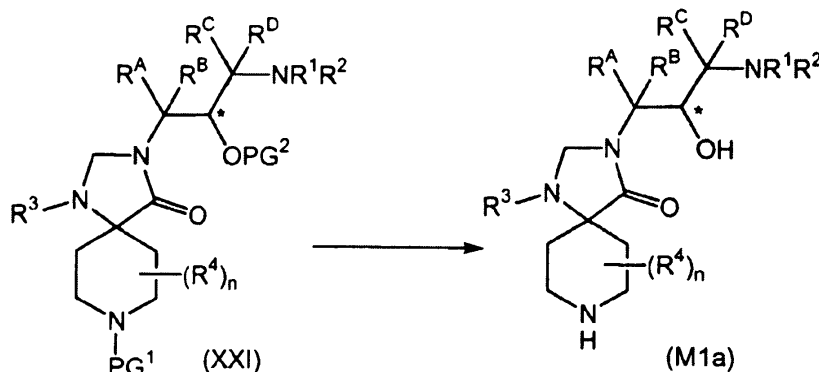
である式 (M 1 a) で表される化合物の調製はスキーム 7 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【0245】

【化 6 6】



10



20

スキーム7

【 0 2 4 6】

従って、式 (I I I) で表される適切に置換されている化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である Q が適切な脱離基、例えば C l、B r、I、トシレート、メシレートなどでありそして P G ² が適切な保護基、例えばベンジル、アシルなどである式 (X X) で表される適切に置換されている化合物を塩基、例えば N a H、K O - t - B u、K ₂ C O ₃、N a H M D S、L i H M D S などの存在下で有機溶媒、例えば N M P、D M F、T H F など中で反応させることで相当する式 (X X I) で表される化合物を生じさせる。

30

【 0 2 4 7】

前記式 (X X I) で表される化合物に脱保護を公知方法で受けさせることで相当する式 (M 1 a) で表される化合物を生じさせる。本分野の技術者は、式 (X X I) で表される化合物に持たせた保護基 P G ¹ および P G ² の除去は公知方法を用いて同時または任意順で逐次的に実施可能であることを認識するであろう。

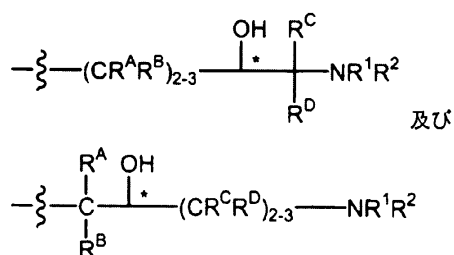
【 0 2 4 8】

本分野の技術者は、R ⁰ が

【 0 2 4 9】

【化 6 7】

40



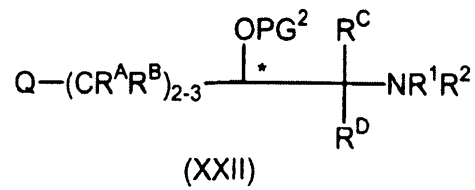
【 0 2 5 0】

から成る群から選択される式 (M 1) で表される化合物の調製も式 (X X I I)

50

【 0 2 5 1 】

【 化 6 8 】



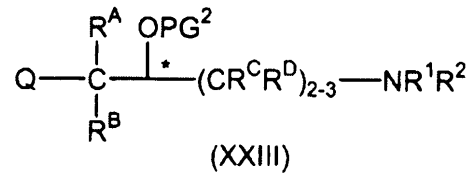
【 0 2 5 2 】

10

で表される適切に置換されている化合物または式 (X X I I I)

【 0 2 5 3 】

【 化 6 9 】



【 0 2 5 4 】

20

で表される化合物のそれぞれを選択して前記式 (X X) で表される化合物の代わりに用いることで前記スキーム 7 に概略を示した方法に従って同様に実施可能であることを認識するであろう。

【 0 2 5 5 】

本分野の技術者は、この上のスキーム 2 から 7 に概略を示した方法を式 (I) で表される化合物の調製にも式 (M 2) で表される適切に置換されている化合物を前記式 (I I) で表される化合物の代わりに用いることで同様に適用することができることを認識するであろう。

【 0 2 5 6 】

m が 0 から 1 の整数であるが、但し

30

【 0 2 5 7 】

【 化 7 0 】



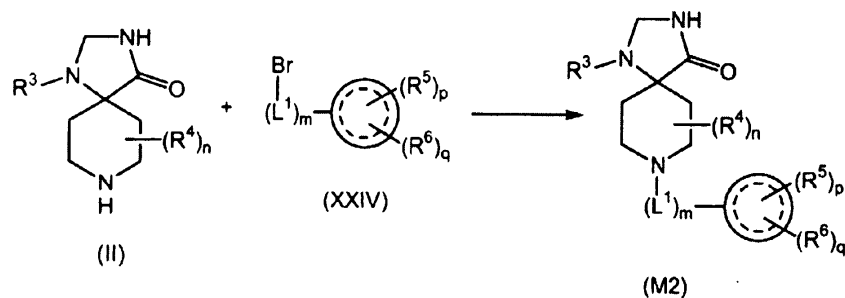
【 0 2 5 8 】

がアリールまたはヘテロアリールの時には m が 1 であることを条件とする式 (M 2) で表される化合物の調製はスキーム 8 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【 0 2 5 9 】

40

【化 7 1】



スキーム8

10

【0260】

従って、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (II) で表される適切に置換されている化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (XXIV) で表される適切に置換されている化合物を塩基、例えば TEA、DIPEA、ピリジン、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 などの存在（この塩基をほぼ 1 モル当量に等しい量またはそれ以上の量で存在）下で有機溶媒、例えば DMF、DMSO、NMP など中で反応させることで相当する式 (M2) で表される化合物を生じさせる。

【0261】

m が 0 でありそして

【0262】

【化 7 2】

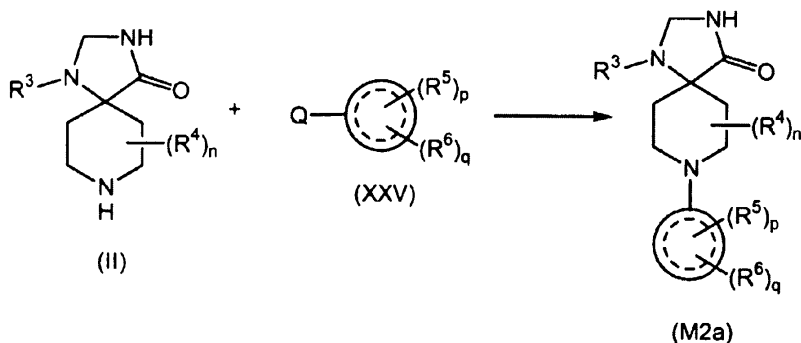


【0263】

がアリールまたはヘテロアリールである式 (M2) で表される化合物の調製はスキーム 9 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【0264】

【化 7 3】



スキーム9

40

【0265】

従って、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (II) で表される適切に置換されている化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である Q が適切な脱離基、例えば Cl、Br、I、トリフレートなどである式 (XXV) で表される適切に置換されている化合物を触媒、例えば $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ などの存在下、ホスフィン配位子、例えば BINAP、 $P(tBu)_3$ などの存在下、塩基、例えば Na_2CO_3 、 $tBuONa$ などの存在下、好適には約 30 から約 120 の範囲の

50

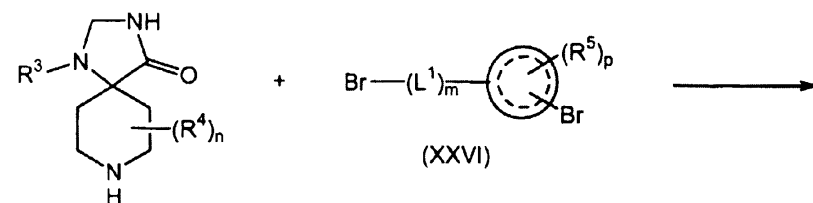
高温の有機溶媒、例えばトルエン、ジオキサンなど中で反応させることで相当する式 (M 2 a) で表される化合物を生じさせる。

【0266】

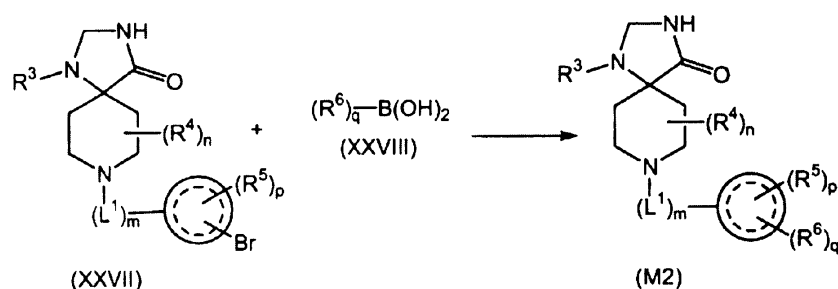
別法として、式 (M 2) で表される化合物の調製はスキーム 10 に概略を示す方法に従うことでも実施可能である。

【0267】

【化74】



10



20

スキーム 10

【0268】

従って、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (I I) で表される適切に置換されている化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (X X V I) で表される適切に置換されている化合物を塩基、例えば T E A、D I P E A、ピリジン、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 などの存在 (この塩基をほぼ 1 モル当量に等しい量またはそれ以上の量で存在) 下で有機溶媒、例えば D M F、D M S O、N M P など中で反応させることで相当する式 (X X V I I) で表される化合物を生じさせる。

30

【0269】

前記式 (X X V I I) で表される化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (X X V I I I) で表される化合物である適切に置換されているホウ素酸を触媒、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ などの存在下、塩基、例えば Na_2CO_3 、 K_3PO_4 などの存在下、非プロトン性有機溶媒またはこれらの混合物、例えばトルエン、D M E、D M F などまたはこれらの混合物、例えばトルエン/エタノールなど中で反応させることで相当する式 (M 2) で表される化合物を生じさせる。

【0270】

本分野の技術者は、式 (X X V I) で表される化合物の場合には別法として B r の代わりに I またはトリフレートを用いてもよいことを認識するであろう。

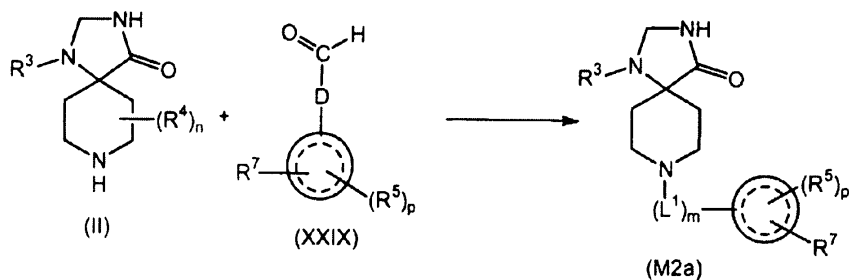
40

【0271】

m が 1 であり、 L^1 が $\text{C}_1 - 6$ アルキルまたは $\text{C}_3 - 6$ アルケニルであり、 R^6 が $(\text{L}^2)_0 - \text{R}^7$ でありそして R^7 がアリールまたはヘテロアリール基である式 (M 2) で表される化合物の調製はスキーム 11 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【0272】

【化 7 5】



スキーム 11

10

【 0 2 7 3】

従って、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (I I) で表される適切に置換されている化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である D が C_{1-5} アルキルまたは C_{2-5} アルケニルである式 (X X I X) で表される化合物である適切に置換されているアルデヒドを還元剤、例えばトリアセトキシホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウムなどの存在下、酸、例えば酢酸などの存在下、有機溶媒、例えば $D C E$ 、 $T H F$ 、アセトニトリルなど中で反応させることで相当する式 (M 2 a) で表される化合物を生じさせる。

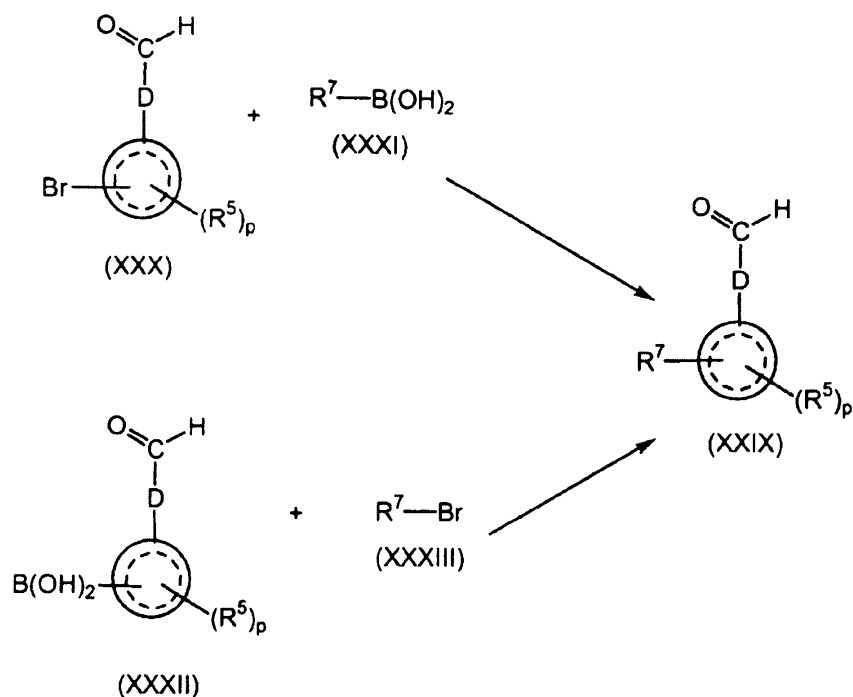
【 0 2 7 4】

20

式 (X X I X) で表される化合物の調製はスキーム 1 2 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【 0 2 7 5】

【化 7 6】



スキーム 12

30

40

【 0 2 7 6】

従って、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である D が C_{1-5} アルキルまたは C_{2-5} アルケニルである式 (X X X) で表される適切に置換されている化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (X X X I) で表される化合物であ

50

る適切に置換されているホウ素酸を触媒、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ などの存在下、塩基、例えば Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 K_3PO_4 などの存在下、非プロトン性有機溶媒またはこれの混合物、例えばトルエン、トルエン/エタノール、DME、DMF、ベンゼンなど中で反応させることで相当する式 (XXIX) で表される化合物を生じさせる。

【0277】

別法として、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である D が C_{1-5} アルキルまたは C_{2-5} アルケニルである式 (XXXI) で表される適切に置換されている化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (XXXIII) で表される適切に置換されている化合物を触媒、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ などの存在下、塩基、例えば NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 などの存在下、有機溶媒、例えば DME、DMF、トルエン、ベンゼンなど中で反応させることで相当する式 (XXIX) で表される化合物を生じさせる。

【0278】

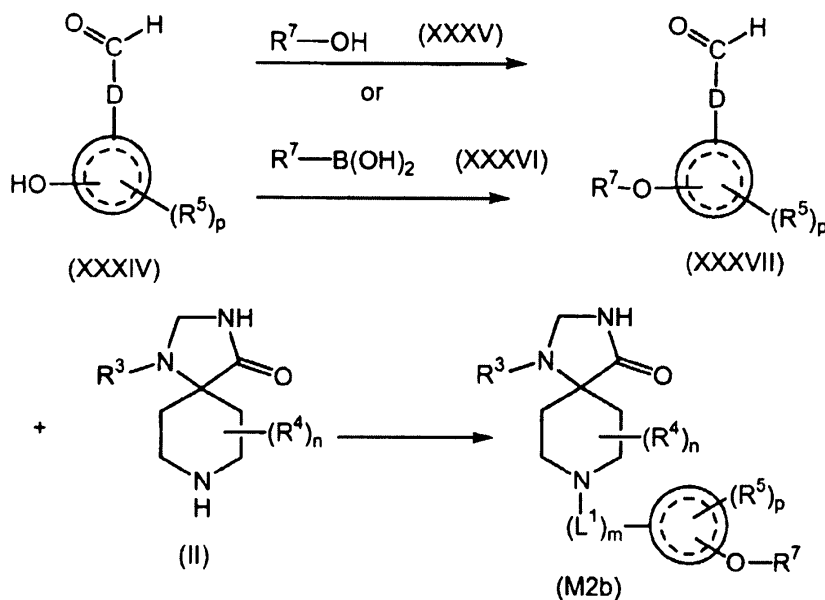
本分野の技術者は、式 (XXXI) で表される化合物および / または式 (XXXIII) で表される化合物の場合には別法として Br の代わりに I またはトリフレートを用いてもよいことを認識するであろう。

【0279】

q が 1 であり、 R^6 が $(\text{L}^2)_1 - \text{R}^7$ でありそして L^2 が -O- である式 (M2) で表される化合物の調製はスキーム 13 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【0280】

【化 77】



【0281】

従って、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である D が C_{1-5} アルキルまたは C_{2-5} アルケニルである式 (XXXIV) で表される適切に置換されている化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (XXXV) で表される化合物である適切に置換されているアルコールを活性化剤、例えばトリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィンなどの存在下で無水の有機溶媒、例えばベンゼン、THF、DCM など中で (Mitsunobu 反応により)、脱水剤、例えば 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートなどの存在下で反応させることで相当する

式 (X X X V I I) で表される化合物を生じさせる。

【 0 2 8 2 】

別法として、前記式 (X X X V I I) で表される化合物の調製は式 (X X X I V) で表される化合物と式 (X X X V) で表される化合物の反応 [この反応では前記式 (X X X V) で表される化合物が有するヒドロキシ (O H) 基がフルオロ、プロモまたはトリフレートに置き換わる] を塩基、例えば K_2CO_3 、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウムなどの存在下で二極性非プロトン性溶媒、例えば $(CH_3)_2NCOCH_3$ 、DMF、DMSO など中で起こさせることでも実施可能である。

【 0 2 8 3 】

別法として、前記式 (X X X I V) で表される化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (X X X V I) で表される化合物である適切に置換されているホウ素酸を触媒、例えば酢酸銅 (I I) などの存在下、塩基、例えば TEA、ピリジンなどの存在下、モレキュラーシーブ、好適には 4 オングストロームのモレキュラーシーブの存在下、好適には周囲温度の有機溶媒、例えば DCM、DCE など中で反応させることで相当する式 (X X X V I I) で表される化合物を生じさせる。

10

【 0 2 8 4 】

前記式 (X X X V I I) で表される化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (I I) で表される適切に置換されている化合物を還元剤、例えばトリアセトキシホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウムなどの存在下で有機溶媒、例えば DCE、THF、アセトニトリルなど中で反応させることで相当する式 (M 2 b) で表される化合物を生じさせる。

20

【 0 2 8 5 】

本分野の技術者は、 L^2 が - S - である式 (M 2) で表される化合物の調製も公知方法に従って適切に置換されている出発材料を適切に選択しそしてそれに Cl または Br による置換を受けさせ [例えば式 (X X X I V) で表される化合物が有する O H 基に置換を受けさせ] そして前記式 (X X X V) で表される化合物の代わりに式 $R^7 - SH$ で表される適切に置換されている化合物を用いて好適には銅触媒の存在下でこの上に概略を示した方法に従って同様に実施可能であることを認識するであろう。次に、硫黄基に適切な酸化剤、例えば過酸化水素、mCPBA などによるさらなる酸化を公知方法に従って受けさせることで L^2 が - SO - または - SO₂ - から選択される相当する化合物を生じさせることができる。

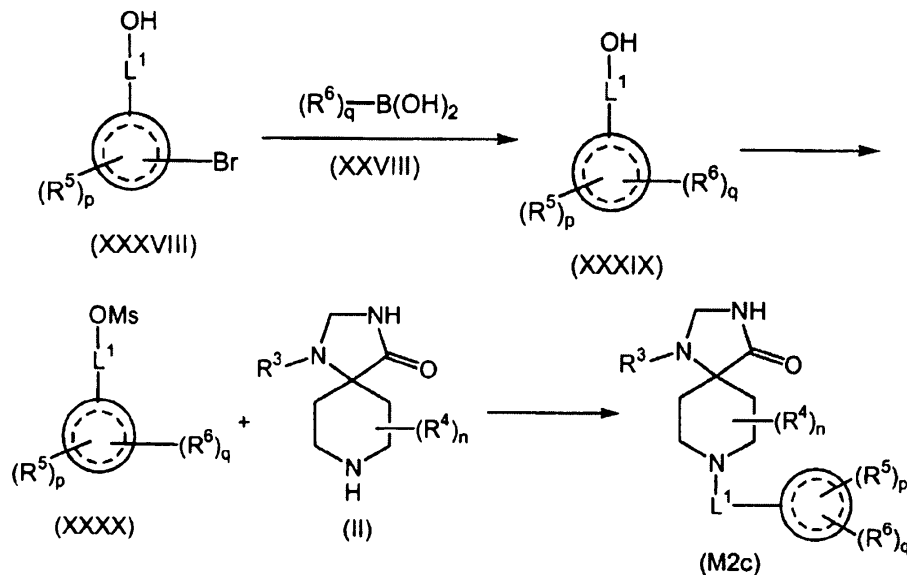
30

【 0 2 8 6 】

R^6 が - L² - R^7 でありそして L^2 が C₂ - ₄ アルケニルである式 (M 2) で表される化合物の調製はスキーム 14 に概略を示す方法に従って実施可能である。

【 0 2 8 7 】

【化 7 8】



スキーム 14

【0288】

従って、公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (XXXVII) で表される適切に置換されている化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (XXVII) で表される化合物である適切に置換されているホウ素酸を触媒、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ などの存在下、塩基、例えば NaHCO_3 、 K_3PO_4 、 Na_2CO_3 などの存在下で反応させることで相当する式 (XXIX) で表される化合物を生じさせる。

【0289】

式 (XXXIX) で表される化合物と公知化合物であるメタンスルホニルクロライドを有機塩基、例えば TEA、DIPEA、N-メチルモルホリンなどの存在下で非プロトン性溶媒、例えば DCM、THF、アセトニトリル、 CHCl_3 など中で反応させることで Ms がメシル基である相当する式 (XXXX) で表される化合物を生じさせる。

【0290】

前記式 (XXXX) で表される化合物と公知化合物または公知方法で調製可能な化合物である式 (II) で表される適切に置換されている化合物を還元剤、例えばトリアセトキシホウ水素化ナトリウム、シアノホウ水素化ナトリウムなどの存在下で有機溶媒、例えば DCM、DCE、THF、メタノール、アセトニトリルなど中で反応させることで相当する式 (M2c) で表される化合物を生じさせる。

【0291】

本分野の技術者は、前記スキーム 8 から 14 に概略を示した方法を前記式 (I) で表される化合物の調製にも前記式 (II) で表される化合物の代わりに式 (M1) で表される適切に置換されている化合物を用いることで同様に適用することができることを認識するのである。

【0292】

本発明に従う化合物がキラル中心を少なくとも 1 つ有する場合、それらはそれに応じて鏡像異性体として存在し得る。本化合物がキラル中心を 2 つ以上有する場合、それらは追加的にジアステレオマーとしても存在し得る。そのような異性体およびこれらの混合物の全部を本発明の範囲内に包含せると理解されるべきである。その上、本化合物の結晶形態の数種は同質異像として存在する可能性があり、このように、それらも本発明に包含させることを意図する。加うるに、本化合物の数種は水と一緒に溶媒和物 (即ち水化物) ま

たは通常の有機溶媒と一緒に溶媒和物を形成する可能性があり、そのような溶媒和物もまた本発明の範囲内に包含させることを意図する。

【0293】

本発明に従う化合物を生じさせる過程で立体異性体の混合物がもたらされる場合には、通常の技術、例えば調製用クロマトグラフィーなどを用いてそのような異性体を分離することができる。このような化合物はラセミ形態で調製可能であるか、或は鏡像特異的(enantiospecific)合成または分割のいずれかを用いて個々の鏡像異性体を生じさせることも可能である。標準的技術、例えば光活性酸、例えば(-)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸および/または(+)-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸などを用いて塩を生じさせた後に分別結晶化を行いそして遊離塩基を再生させてジアステレオマー対を生じさせることなどで、前記化合物を例えばそれらの成分である鏡像異性体に分割してもよい。また、ジアステレオマーであるエステルまたはアミドを生じさせた後にクロマトグラフィーによる分離を行いそしてキラル補助剤(chiral auxiliary)を除去することで前記化合物の分割を行うことも可能である。別法として、キラルHPLCカラムを用いて前記化合物の分割を行うことも可能である。

10

【0294】

本発明の化合物を生じさせる過程のいずれかを行っている間に、関係する分子のいずれかが有する敏感または反応性基を保護する必要があるしそして/またはその方が望ましい可能性がある。これは通常の保護基、例えばJ. F. W. McOmie編集「Protective Groups in Organic Chemistry」、Plenum Press、1973、そしてT. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、John Wiley & Sons、1991に記述されている如き保護基を用いて達成可能である。このような保護基は本技術分野で公知の方法を用いて後の便利な段階で除去可能である。

20

【0295】

本発明は、本発明の化合物のプロドラッグ(prodrugs)を本発明の範囲内に包含する。そのようなプロドラッグは、一般に、インビボで必要な化合物に容易に変化し得る前記化合物の機能的誘導体である。このように、本発明の治療方法では、用語「投与する」に、具体的に開示した化合物を用いるか或は具体的には開示することができなかったが患者に投与した後にインビボで指定化合物に変化する化合物を用いて記述したいろいろな障害を治療することを包含させる。適切なプロドラッグ誘導体を選択および調製する通常の手順は、例えば「Design of Prodrugs」、H. Bundgaard編集、Elsevier、(1985)などに記述されている。

30

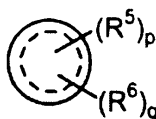
【0296】

表1-8に挙げる如き本発明の代表的化合物の調製を本明細書に記述した手順に従って行った。以下の表の中の*を頭に付けた縦列はこの表の頭部に示した一般構造の中の「*」記号を付けて表す結合の立体化学形態を定義するものである。「R」および「S」表示に加えてラセミ混合物も用語「Rac」で表す。

【0297】

40

【化79】



【0298】

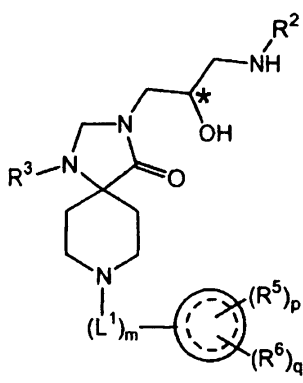
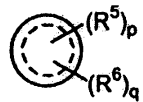
置換基の場合の立体形態は、これを「R」または「S」で示さない限りラセミ形態である。頭に $(L^1)_m$ を付けた縦列の中の「存在無し」のリストはmが0であることを意味する。

50

【 0 2 9 9 】

【 表 1 】

表1

					
ID#	*	R ²	R ³	(L ¹) _m	
1	S	2-(4-モルホリニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
2	R	3,4-ジメトキシベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
3	R	3,5-ジ(トリフルオロメチル) ベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
4	R	2-(4-イミダゾリル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
5	R	4-ブロモベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
6	R	3,4-ジメトキシベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
7	S	2,4-ジフルオロベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
8	S	2,4-ジメトキシベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
9	S	4-ビフェニル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
10	S	2-エトキシベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
11	S	2-フェニルエチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
12	S	2,5-ジフルオロベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
13	S	2-(5-プロモピリジル)	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
14	S	2-メトキシベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
15	S	4-ブロモベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル

【 0 3 0 0 】

【表 2】

16	S	3, 5-ジ (トリフルオロメチル) ベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
17	S	1-アダマンタニル-メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
18	S	3-メチルベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
19	S	2- (2, 5-ジメトキシ-2, 5-ジヒドロフリル) -メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
20	S	3-プロモベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
21	S	3-クロロベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
22	S	3, 4-ジメトキシベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
23	S	4-ニトロベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
24	S	4-ピリジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
25	S	3, 5-ジメトキシベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
26	S	2- (2-チエニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
27	S	2-メチルベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
28	S	2- (4-イミダゾリル) -エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
29	S	4-トリフルオロメチルベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
30	S	2- (4-プロモフェニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
31	S	2, 4-ジクロロベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
32	S	3-ピリジルメチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
33	S	3-トリフルオロメチルベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
34	S	2- (4-メトキシフェニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
35	S	3-メトキシベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
36	S	4-ピリジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
38	S	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
39	S	2-ピリジルメチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル

10

20

30

【表 3】

40	S	1-ナフチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
41	S	4-メチルベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
42	S	2-(3, 5-ジメチル ピリジル)	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
43	S	3, 4, 5-トリメトキシ ベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
44	S	2-プロモベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
45	S	2, 3-ジメトキシベン ジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
46	S	3, 4-ジクロロベンジ ル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
47	R	2-(4-モルホリニ ル) エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
48	S	2-(3, 4-ジメトキシ フェニル) エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
49	S	2-(3, 4-ジメトキシ フェニル) エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	4-n-プロピ ル-シクロヘキ シル
50	S	2-(4-モルホリニ ル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH 2	フェニル
51	S	2-(3, 4-ジメトキシ フェニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH 2	フェニル
52	R a c	2-(3, 4-ジメトキシ フェニル) エチル	フェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
53	R	2-(4-モルホリニ ル) エチル	フェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
251	S	2-(4-モルホリニ ル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-ナフチル
253	S	2-(3, 4-ジメトキシ フェニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-ナフチル
254	S	2-(3, 4-メチレン ジオキシフェニル) エチ ル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-ナフチル

10

20

30

【0302】

【表 4】

255	S	2-(2-ニトロ-4,5-ジメトキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-ナフチル
259	S	2-(4-モルホリル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	2-ナフチル
261	S	2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	2-ナフチル
262	S	2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	2-ナフチル
265	S	2-(4-モルホリル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	4-クロロフェニル
267	R	2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	4-クロロフェニル
268	R	2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	4-クロロフェニル
269	R	2-(2-ニトロ-4,5-ジメトキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	4-クロロフェニル
271	R	2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
276	S	2-(2-ニトロ-4,5-ジメトキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
279	S	1-(t-ブトキシカルボニル)-2-フェニルエチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
281	S	2-エトキシフェニル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
282	S	4-((1-フェニルピラゾール-2-イル)アミノ)スルホニルフェニル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
285	S	4-シクロヘキシルフェニル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル

10

20

30

【表 5】

292	S	2-(3, 4-ジメトキシフェニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	5-フェニル-2-チエニル
293	S	2-(4-モルホリル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	5-フェニル-2-チエニル
298	R	2-(4-モルホリル) エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
300	R	2-(3, 4-ジメトキシフェニル) エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
307	S	3, 4-ジメトキシベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
308	S	4-ニトロベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
309	S	2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリル)	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
310	S	4-ピフェニル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
311	S	2-フリルメチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
312	S	3-ヨードベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
314	S	3, 4-ジフルオロベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
315	S	3-プロモベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
316	S	4-クロロベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
317	S	4-メトキシベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
318	S	2-メトキシベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
319	S	3, 5-ジ(トリフルオロメチル) ベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
320	S	3, 4, 5-トリメトキシベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
321	S	3-フルオロベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
322	S	3-メトキシベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
323	S	2-(4-メトキシフェニル) エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル

10

20

30

40

【0304】

【表 6】

324	S	3, 5-ジメトキシベン ジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
325	S	4-メチルベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
326	S	3-(フェニル)-n- プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
327	S	4-ピリジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
328	S	4-トリフルオロメトキ シベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
329	S	2-(フェノキシ)エチ ル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
330	S	2-メチルベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
331	S	2, 3-ジメトキシベン ジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
338	S	3-ジ(n-ブチル)ア ミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
341	S	2-フェニルエチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
342	S	2, 5-ジフルオローベ ンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
343	S	3, 4-ジクロローベン ジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
344	S	3-トリフルオロメチル ベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
345	S	ベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
346	S	2-フルオローベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
347	S	4-トリフルオロメチル ベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
348	S	4-メトキシカルボニル ベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
349	S	2, 4-ジメトキシベン ジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
350	S	3-クロロベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
351	S	3-エトキシベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
352	S	4-ブロモベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ

【0305】

【表 7】

					ニル
353	S	3-メチルベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
354	S	4-フルオロベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
355	S	2-ブロモベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
356	S	2-(3,4-メトキシ ジオキシフェニル)エチ ル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
358	S	2,4-ジフルオロベン ジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
365	S	2-(4-ブロモフェニ ル)エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
366	S	3-ピリジン-メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
367	S	2,4,6-トリメトキ シベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
368	S	2,4-ジクロロベンジ ル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
370	S	3-ニトロベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
371	S	1-ナフチル-メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
372	S	2-(2-チエニル)エ チル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
373	S	2-トリフルオロメチ ルベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
385	R	2-(3,4-ジメトキシ フェニル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル -ナフチル)
386	S	2-(3,4-ジメトキシ フェニル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル -ナフチル)
387	R	2-(4-ホルホルニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル -ナフチル)
374	S		4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
375	S	2-(4,6-ジメチル) ピリジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル
376	S	4-ピリジル-メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテ ニル

【0306】

【表 8】

378	R	2-ビリジル-メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
379	R	4-ビリジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
380	R	3-(6-メトキシ-ビリジル)	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
381	R	3-ビリジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
383	R	2-(5-メチル-ビリジル)	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
390	R	2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
392	R	4-メトキシベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
393	R	4-ビリジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
396	S	2-(4-モルホリニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
398	S	4-メトキシベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
418	S	2-(3, 4-メチレンジオキシフェニル) エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
419	S	2-ビリジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
420	R	H	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
421	R	2-ビリジル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
422	S	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
424	S	H	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
425	R	メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
426	R	H	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
427	R	メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
430	S	H	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル

10

20

30

40

【0307】

【表 9】

431	S	メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
437	S	メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
438	R	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
443	S	メトキシ	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
444	S	エトキシ	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
446	R	2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
448	S	2-フェノキシエチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
451	S	4-(1-フェニル-2-ピラゾリル-アミノ-スルホニル)フェニル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
452	S	4-カルボキシ-ベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
453	S	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
454	S	n-ブチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
458	S	フェニル	4-フルオロフェニル	CH ₂	2-トリフルオロメチル-6-クロロフェニル
461	R	2-(2-ニトロ-4,5-ジメトキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
463	S	ベンジルオキシ	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
464	R	4-(アミノエチル)-フェニル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
600	S	フェニル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
601	R	4-(t-ブトキシカルボニル-アミノ-エチル)-フェニル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
602	S	4-フルオロフェニル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
603	S	3,4-(ジメトキシ)-フェニル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル

10

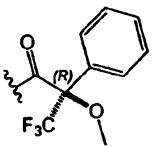
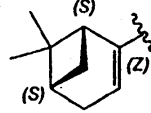
20

30

40

【0308】

【表 10】

604	S	4-(メチル)-フェニル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
605	R	2-(アミノエチル)-フェニル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
606	S	1-シクロプロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
607	S	1-アダマンタニル	4-フルオロフェニル	CH ₂	3,5-ビストリフルオロメチルフェニル
608	S	4-ピリジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	3,5-ビストリフルオロメチルフェニル
609	S	1-(3-ピリジル)-メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	3,5-ビストリフルオロメチルフェニル
610	S	3-ジ(n-ブチル)アミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	3,5-ビストリフルオロメチルフェニル
611	R	1-(3-ピリジル)-メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
612	S	1-(4-ピリジル)-メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
613	S	1-(3-ピリジル)-メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
614	S	1-(2-チエニル)-メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
615	R		4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
616	S	H	4-フルオロフェニル	存在無し	シクロオクチル
617	S	4-ピリジニル	4-フルオロフェニル	存在無し	シクロオクチル
618	S	4-ピリジニル	4-フルオロフェニル	CH ₂	

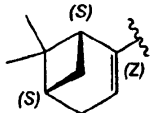
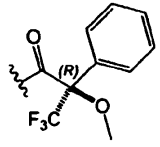
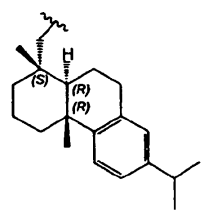
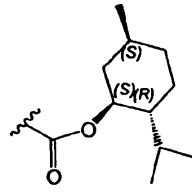
10

20

30

【0309】

【表 1 1】

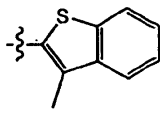
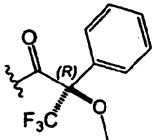
619	S	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	
620	R	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
621	R	4-ピリジニル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
622	S		4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル -ナフチル)
623	R	H	4-フルオロフェニル	存在無し	シクロオクチル
624	R	n-ブチル	4-フルオロフェニル	存在無し	シクロオクチル
625	R	3-ニトロベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	シクロオクチル
626	R		4-フルオロフェニル	存在無し	シクロオクチル
627	R	4-ピリジニル	4-フルオロフェニル	存在無し	シクロオクチル
628	R	4-メトキシカルボニル -ベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	シクロオクチル
629	R	1-[2-(3H-イミ ダゾール-4-イル)- エチル]	4-フルオロフェニル	存在無し	シクロオクチル
630	-		4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル -ナフチル)
631	R	C(O)-t-ブチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル -ナフチル)

10

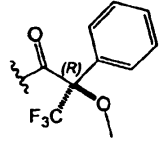
20

30

【表 1 2】

632	R	H	4-フルオロフェニル	CH (CH ₃)	
633	S	ジメチルアミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
634	S	3-ヒドロキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
635	R	3-ヒドロキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
636	R	ジメチルアミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
637	S	3-ヒドロキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
638	S	ジメチルアミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
639	R	3-ヒドロキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
640	R	H	フェニル	存在無し	1S-(3a-S)-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-フェナレン-1-イル
641	S	3-メトキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
642	S	3-ヒドロキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
643	R	3-ヒドロキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
644	R	3-メトキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
645	R		4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル

【表 13】

646	S		4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
647	R	ジメチルアミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
648	S	メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
649	S	3-ヒドロキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
650	S	3-メトキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
651	R	3-ヒドロキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
652	R	3-メトキシ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
653	S	ジメチルアミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
654	S	メチルアミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
655	S	メチルアミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
656	R	メチルアミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
657	R	メチルアミノ-n-プロピル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
658	S	メチルアミノ-n-プロピル	フェニル	存在無し	1S-(3a-S)-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-フェナレン-1-イル
659	S	H	フェニル	存在無し	1S-(3a-S)-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-フェナレン-1-イル
660	R	メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)

10

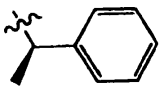
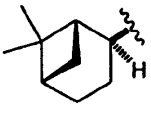
20

30

40

【0312】

【表 1 4】

6 6 1	R	メチルアミノ－エチル	4－フルオロフェニル	CH ₂	1－(8－メチル－ナフチル)
6 6 2	R	1－(4－エトキシカルボニル－ピペリジニル)	4－フルオロフェニル	CH ₂	1－(8－メチル－ナフチル)
6 6 3	R		4－フルオロフェニル	存在無し	S－1－アセナフテニル
6 6 4	R	メチルアミノ－エチル	4－フルオロフェニル	CH ₂	
6 6 5	R	t－ブトキシカルボニル－アミノ－n－プロピル	4－フルオロフェニル	CH ₂	1－(8－メチル－ナフチル)
6 6 6	R	ジメチルアミノ－n－プロピル	4－フルオロフェニル	CH ₂	1－(8－メチル－ナフチル)
6 6 7	R	N－メチル－N－t－ブトキシカルボニルアミノ－エチル	4－フルオロフェニル	CH ₂	1－(8－メチル－ナフチル)

10

20

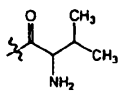
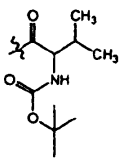
【 0 3 1 3 】

【表 15】

表2

ID#	*	R¹	R²	R³	(L¹) m	
54	S	n-ブチル	ベンジル	フェニル	存在無し	(3a-S)-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-フェナレン-2-イル
55	S	エチル	4-メチルベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
56	S	t-ブチル	ベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
57	S	エチル	4-メチルベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	4-n-プロピルシクロヘキシル
58	S	エチル	4-メチルベンジル	4-フルオロフェニル	CH₂CH₂	フェニル
59	S	t-ブチル	ベンジル	4-フルオロフェニル	存在無し	4-n-プロピルシクロヘキシル
60	S	t-ブチル	ベンジル	4-フルオロフェニル	CH₂CH₂	フェニル
61	Rac	エチル	4-メチルベンジル	フェニル	存在無し	1-アセナフテニル
62	Rac	t-ブチル	ベンジル	フェニル	存在無し	1-アセナフテニル
63	S	2-(ジメチルアミノ)エチル	ベンジル	4-フルオロフェニル	CH₂	シクロオクチル
64	S	n-ブチル	ベンジル	4-フルオロフェニル	CH₂	シクロオクチル

【表 16】

65	S	ベンジル	2-フェニル -エチル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	シクロオクチル
78	S		4-メチルベ ンジル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	シクロオクチル
79	S		4-メチルベ ンジル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	シクロオクチル
250	S	t-ブチル	ベンジル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	1-ナフチル
252	S	エチル	4-メチルベ ンジル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	1-ナフチル
256	S	メチル	2-(3, 4-ジ メトキシフ ェニル) エチル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	1-ナフチル
258	S	エチル	4-メチルベ ンジル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	2-ナフチル
260	S	t-ブチル	ベンジル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	2-ナフチル
263	S	メチル	2-(3, 4-ジ メトキシフ ェニル) エチル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	2-ナフチル
264	S	エチル	4-メチルベ ンジル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	4-クロロフェニル
266	S	t-ブチル	ベンジル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	4-クロロフェニル
270	S	メチル	2-(3, 4-ジ メトキシフ ェニル) エチル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	4-クロロフェニル
275	S	メチル	2-(3, 4-ジ メトキシフ ェニル) エチル	4-フルオロ -フェニル	存在無し	1-アセナフテニル
280	S	n-ブチル	ベンジル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	2, 3, 4, 5, 6- ペンタメチル-フェニ ル
283	S	メチル	3-(2-ビリ ジル)-n-ブ ロビル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	シクロオクチル

10

20

30

40

【表 17】

289	S	ベンジル	(1S, 2S) -1-ヒドロ キシ-シクロ ペンチ-2- イル-メチル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	シクロオクチル
290	S	ベンジル	(1S, 2S) -1-ヒドロ キシ-シクロ ヘキシ-2- イル-メチル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	シクロオクチル
291	S	ベンジル	(1S, 2S) -1-ヒドロ キシ-シクロ ヘプチ-2- イル-メチル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	シクロオクチル
294	S	エチル	4-メチルベ ンジル	4-フルオロ -フェニル	CH ₂	5-フェニル-2 -チエニル
295	R a c	メチル	2-(3, 4- ジメトキシフ ェニル) エチル	フェニル	存在無し	1-アセナフテニ ル
299	R	t-ブチル	ベンジル	4-フルオロ フェニル	存在無し	1-アセナフテニ ル
305	R	メチル	2-(3, 4- ジメトキシフ ェニル) エチル	4-フルオロ フェニル	存在無し	1-アセナフテニ ル
313	S	ベンジル	2-フェニル エチル	4-フルオロ フェニル	存在無し	1-アセナフテニ ル
339	R	メチル	2-(3, 4- ジメトキシフ ェニル) エチル	4-フルオロ フェニル	存在無し	R-1-アセナフ テニル
340	R	メチル	2-(3, 4- ジメトキシフ ェニル) エチル	4-フルオロ フェニル	存在無し	S-1-アセナフ テニル
362	S	ベンジル	ベンジル	4-フルオロ フェニル	存在無し	1-アセナフテニ ル
364	S	メチル	2-(2-ピリ ジル) エチル	4-フルオロ フェニル	存在無し	1-アセナフテニ ル
389	R	t-ブチル	ベンジル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	1-(8-メチル -ナフチル)
391	R	メチル	2-(3, 4- ジメトキシフ ェニル) エチル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	1-(8-メチル -ナフチル)

10

20

30

40

【表 18】

394	S	エチル	4-メチルベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
395	S	t-ブチル	ベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
399	S	メチル	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
423	R	メチル	メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
428	R	メチル	メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
429	R	メチル	エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
432	S	メチル	メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
433	S	メチル	エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
434	R	メチル	エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
435	S	メチル	メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
436	S	メチル	エチル	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
439	S	メチル	メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
440	S	メチル	エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
441	R	メチル	メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
442	R	メチル	エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
455	S	4-メチル-ベンジル	6-メチルチオ-2-ピリジル-カルボニル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
456	S	n-ブチル	ベンジル	4-フルオロフェニル	CH ₂	2-トリフルオロメチル-6-クロロフェニル
457	S	メチル	2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	2-トリフルオロメチル-6-クロロフェニル

10

20

30

40

【表 19】

459	S	ベンジル	2-(ジメチル アミノ)エチル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	2-トリフルオロ メチル-6-クロ ロフェニル
462	R	エチル	4-メチルベ ンジル	4-フルオロ フェニル	存在無し	1-アセナフテニ ル
668	S	エチル	フェニル	4-フルオロ フェニル	存在無し	R-1-アセナフ テニル
669	S	メチル	フェニル	4-フルオロ フェニル	存在無し	R-1-アセナフ テニル
670	S	エトキシカル ボニルメチル	ベンジル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	3,5-ビスート リフルオロメチル -フェニル
671	S	n-ブチル	ベンジル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	3,5-ビスート リフルオロメチル -フェニル
672	S	1-フェニル エチル	ベンジル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	3,5-ビスート リフルオロメチル -フェニル
673	S	2-(3,4- ジメトキシフ ェニル)エチル	メチル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	3,5-ビスート リフルオロメチル -フェニル
674	S	(ジメチルア ミノ)エチル	ベンジル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	3,5-ビスート リフルオロメチル -フェニル
675	S	2-(3,4- ジメトキシフ ェニル)エチル	メチル	4-フルオロ フェニル	存在無し	シクロオクチル
676	S	ベンジル	n-ブチル	4-フルオロ フェニル	存在無し	シクロオクチル
677	S	ベンジル	n-ブチル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	
678	R	2-(3,4- ジメトキシフ ェニル)エチル	メチル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	シクロオクチル
679	S	t-ブトキシ カルボニル	メチル	4-フルオロ フェニル	存在無し	R-1-アセナフ テニル
680	S	t-ブトキシ カルボニル	メチル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	1-(8-メチル -ナフチル)
681	R	アミノ-n- プロピル	メチル	4-フルオロ フェニル	CH ₂	1-(8-メチル -ナフチル)

10

20

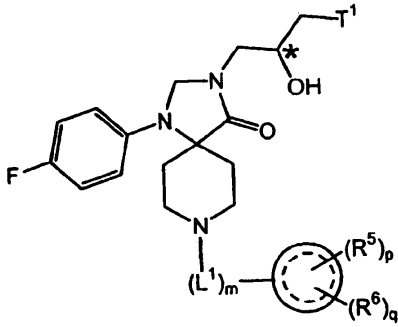
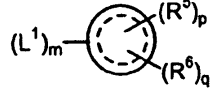
30

40

【0318】

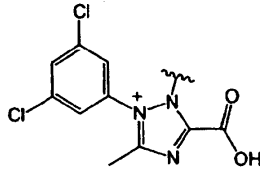
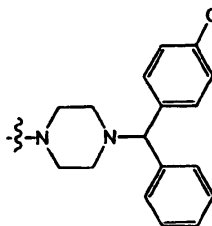
【表 20】

表 3

			
ID#	*	T¹ (NR¹R²が一緒になって)	
66	S	1-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジニル)	シクロオクチル-メチル
67	S	1-(4-ピペリジニル-ピペリジニル)	シクロオクチル-メチル
68	S	1-(4-(3,4-メチレンジオキシフェニルメチル)-ピペラジニル)	シクロオクチル-メチル
69	S	1-(3-ジエチルアミノカルボニル)-ピペリジニル)	シクロオクチル-メチル
70	S	1-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロリル)	シクロオクチル-メチル
71	S	1-(4-[(4-クロロフェニル)-フェニルメチル]-ピペラジニル)	シクロオクチル-メチル
72	S	2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル)	シクロオクチル-メチル
73	S	1-(4-t-ブトキシカルボニル-ピペラジニル)	シクロオクチル-メチル
74	S	2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6,7-ジメトキシ-イソキノリニル)	シクロオクチル-メチル
75	S	4-(2,6-ジメチル-モルホリニル)	シクロオクチル-メチル
76	S	1-(4-ベンジル-ピペラジニル)	シクロオクチル-メチル
115	S	2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル)	2-(2-(2-チエニル)-フェニル) エチル
160	R	1-(4-t-ブトキシカルボニル-ピペラジニル)	2-(2-(2-チエニル)-フェニル) エチル
165	S	1-(4-t-ブトキシカルボニル-ピペラジニル)	2-(2-(2-チエニル)-フェニル) エチル

【0319】

【表 2 1】

166	S	2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-イソキノリニル)	2- (2- (2-チエニル) -フェニル) エチル
181	R	2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-イソキノリニル)	2- (2- (2-チエニル) -フェニル) エチル
183	R	1-ピロリジニル	2- (2- (2-チエニル) -フェニル) エチル
188	R	1- (4-エトキシカルボニル-ピペリジニル)	2- (2- (2-チエニル) -フェニル) エチル
257	S	2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-イソキノリニル)	2- (2- (2-チエニル) -フェニル) エチル
284	S	1- (2S- (フェニルアミノ-メチル) -ピロリジニル)	シクロオクチル-メチル
682	S	2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-イソキノリニル)	3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル
683	S	1- [4- (3-トリフルオロメチル-フェニル) -ピペラジニル]	3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル
684	S	1- (4-エトキシカルボニル-ピペリジニル)	3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル
685	S	1- (2, 3-ジヒドロ-ピロリジニル)	3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル
686	S	3- (ジエチルアミノカルボニル) -ピペリジニル	3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル
687	S		シクロオクチル
688	R	1- (3, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ビス-ヒドロキシメチル-ピロリジニル)	シクロオクチル
689	R	2- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-イソキノリニル)	シクロオクチル
690	R		シクロオクチル

【表 2 2】

表 4

ID#	*	T ² (NR ¹ R ² が一緒になって)	
296	R	2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-イソキノリニル)	1-アセナフテニル
332	S	1-(4-ベンジル-ピペラジニル)	1-アセナフテニル
333	S	1-(4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジニル)	1-アセナフテニル
334	S	1-(4-(1-ピペリジニル)-ピペリジニル)	1-アセナフテニル
335	S	1-(4-(3, 4-メチレンジオキシフェニル-メチル)-ピペラジニル)	1-アセナフテニル
336	S	1-(3-(ジエチルアミノカルボニル)-ピペリジニル)	1-アセナフテニル
337	S	1-(4-[(4-クロロフェニル)-フェニルメチル]-ピペラジニル)	1-アセナフテニル
360	S	1-(4-エトキシカルボニル-ピペリジニル)	1-アセナフテニル
377	S	2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-イソキノリニル)	1-アセナフテニル
382	R	1-イミダゾリル	1-アセナフテニル
388	S	2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-イソキノリニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
445	R	2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-イソキノリニル)	1-アセナフテニル
465	S	1-ピペリジニル	R-1-アセナフテニル
691	S	1-モルホリニル	R-1-アセナフテニル

【0321】

【表 2 3】

692	S	1-ピロリジニル	R-1-アセナフテニル
693	R	1-(4-エトキシカルボニル-ピペリジニル)	R-1-アセナフテニル
694	R	1-(4-フェニル-ピペリジニル)	R-1-アセナフテニル
695	R	1-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジニル)	R-1-アセナフテニル
696	R	1-(3-エトキシカルボニル-ピペリジニル)	R-1-アセナフテニル
697	R	1-ピペリジニル	R-1-アセナフテニル
698	R	1-ピロリジニル	R-1-アセナフテニル
699	S	1-(3, 5-ジメチル-ピペリジニル)	R-1-アセナフテニル
700	S	1-(4-フェニル-ピペリジニル)	R-1-アセナフテニル
701	S	1-(4-エトキシカルボニル-ピペリジニル)	R-1-アセナフテニル
702	S	1-(3-ヒドロキシメチル-ピペリジニル)	R-1-アセナフテニル
703	R	1-(3, 5-ジメチル-ピペリジニル)	R-1-アセナフテニル
704	S	1-ピロリジニル	1-(8-メチル-ナフチル)
705	R	1-ピロリジニル	1-(8-メチル-ナフチル)
706	R	1-(3-(R)-ヒドロキシ-ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
707	R	1-(3-ヒドロキシ-ピペリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
708	R	1-(3-(R)-ジメチルアミノ-ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
709	R	1-(4-ヒドロキシ-ピペリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
710	R	1-(3-(R)-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
711	R	1-(4-t-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
712	R	1-(3-ヒドロキシ-ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
713	R	1-(4-ピロリジニル-ピペリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
714	R	1-(3-(S)-ヒドロキシ-ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
715	R	1-((3-(S)-エチルアミノ)ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
716	R	1-(3-(R)-アミノ-ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
717	R	1-(3-(S)-アミノ-ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
718	R	1-(4-ジメチルアミノ-ピペリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
719	R	1-(3-(R)-メチルアミノ-ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)

【0322】

【表 2 4】

720	R	1-(3-(S)-メチルアミノ-ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)
721	R	1-(3-(N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-アミノ)-ピロリジニル)	1-(8-メチル-ナフチル)

【0323】

【表 2 5】

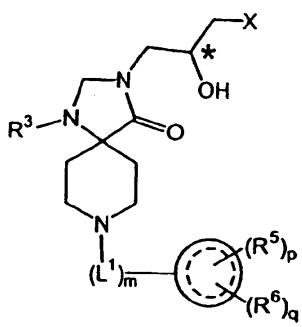
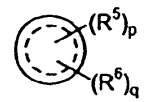
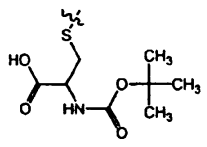
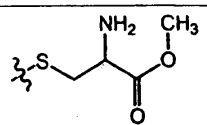
表5

ID #	*	R ³	(L ¹) _m	
100	R	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
101	S	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
102	R	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂	フェニル
103	R	4-フルオロフェニル	存在無し	4-n-プロピル-シクロヘキシル
104	Rac	フェニル	存在無し	1-アセナフテニル
179	R	フェニル	CH ₂ CH ₂	2-(2-チエニル)-フェニル
447	R	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル

【0324】

【表 2 6】

表 6

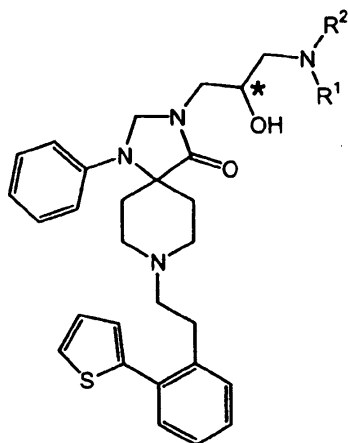
					
ID#	*	X	R³	(L¹) m	
105	R	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチルオキシ	4-フルオロフェニル	CH₂	シクロオクチル
106	R	2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチルオキシ	フェニル	CH₂CH₂	2-(2-チエニル)-フェニル
107	R	3-メチルフェニルチオ	フェニル	CH₂CH₂	2-(2-チエニル)-フェニル
108	R	3-メチルフェニルチオ	4-フルオロフェニル	CH₂	シクロオクチル
178	S		フェニル	CH₂CH₂	2-(2-チエニル)-フェニル
460	R		4-フルオロフェニル	CH₂	シクロオクチル

10

20

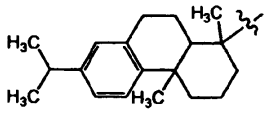
30

表 7



ID No.	*	R ¹	R ²
110	Rac	H	3-(4-モルホリニル)-n-プロピル
111	S	H	3-(4-モルホリニル)-n-プロピル
112	R	H	3-(4-モルホリニル)-n-プロピル
113	S	H	3-クロロベンジル
114	S	H	2-エトキシベンジル
116	S	H	(2, 5-ジメトキシ-2, 5-ジヒドロ フリ-2-イル)-メチル
117	S	n-ブチル	ベンジル
118	S	H	2, 5-ジフルオロベンジル
119	S	H	2-フェニル-エチル
120	S	H	2-(5-プロモ-ピリジル)
121	S	H	3-ヨードベンジル
122	S	H	2, 2, 2-トリフルオロエチル
123	S	H	3-ニトロベンジル
124	S	H	3, 4-ジフルオロベンジル
125	S	H	3-ブロモベンジル
126	S	H	4-クロロベンジル
127	S	H	4-メトキシベンジル
128	S	H	3, 4, 5-トリメトキシベンジル
129	S	H	2-(2-チエニル)エチル
130	S	H	3-メチルベンジル
131	S	H	2-メトキシベンジル
132	S	H	ベンジル

【表 28】

133	S	H	4-プロモベンジル
134	S	H	3, 5-ジ (トリフルオロメチル) ベンジル
135	S	H	2- (3-メトキシフェニル) エチル
136	S	ベンジル	2-フェニルエチル
137	R	H	2-プロモベンジル
138	R	H	2- (4-プロモフェニル) エチル
139	R	H	4- (N, N-ジメチルアミノ) ベンジル
140	R	H	4-メチルベンジル
141	R	H	2-メチルベンジル
142	R	H	2- (6-フルオロ-2-インドリル) エチル
143	R	H	3-フルオロベンジル
144	R	H	3-メトキシベンジル
145	R	H	2- (4-メトキシフェニル) エチル
146	R	H	2-トリフルオロメチルベンジル
147	R	H	2- (4-イミダゾリル) エチル
148	R	H	3, 5-ジメトキシベンジル
149	R	H	t-ブチル
150	R	H	2-ピリジル-メチル
151	R	H	2- (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル
152	R	H	2-フルオロベンジル
153	R	H	3-トリフルオロメチルベンジル
154	R	H	4-ピリジル
155	R	H	4-トリフルオロメトキシベンジル
156	R	H	2-フェノキシ-エチル
157	R	H	1-ナフチル-メチル
158	R	H	4-フルオロベンジル
159	R	H	4-トリフルオロメチルベンジル
161	R	H	4-ピリジル-メチル
162	R	H	2, 4-ジクロロベンジル
163	S	H	
164	S	ベンジル	ベンジル
167	S	H	1- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) メチル
168	S	ベンジル	エトキシカルボニルメチル
169	S	H	2-フェニル-シクロプロピル
170	S	H	4-メトキシカルボニルベンジル
171	S	ベンジル	2- (N, N-ジメチルアミノ) エチル

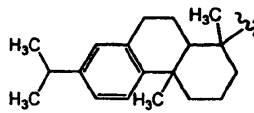
10

20

30

40

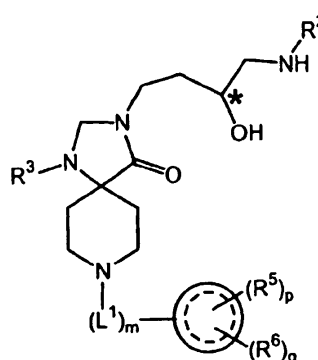
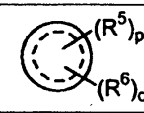
【表 29】

173	S	メチル	ベンジル
174	S	エチル	ベンジル
175	R	ベンジル	カルボキシメチル
176	R	ベンジル	2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル
177	R	n-ブチル	ベンジル
180	R	H	2-フェニル-シクロプロピル
182	R	H	4-メトキシカルボニルベンジル
187	R	H	2-(2, 5-ジメトキシ-2, 5-ジヒドロ-フリ-2-イル)-メチル
189	R	H	2, 4-ジメトキシベンジル
190	R	H	4-ビフェニル
191	R	ベンジル	エトキシカルボニルメチル
192	R	H	4-メトキシベンジル
193	S	H	2-メチルベンジル
194	S	H	3, 5-ジメトキシベンジル
197	S	H	4-ピリジル
198	S	H	2, 4-ジクロロベンジル
203	S	H	3, 4-ジメトキシベンジル
204	R	H	4-プロモベンジル
205	R	H	3-メチルベンジル
206	R	H	2-(2-チエニル)-エチル
208	S	H	3-ニトロベンジル
209	S	H	2-プロモベンジル
210	S	H	2-(4-イミダゾリル)-エチル
211	S	H	2-(フェノキシ)-エチル
215	S	H	2, 3-ジメトキシベンジル
216	S	H	
217	S	H	アダマンタニル
218	S	H	n-プロピル
219	S	n-プロピル	n-プロピル
220	S	ベンジル	ベンジル
224	S	H	3-メトキシベンジル
225	S	H	3-ピリジル-メチル
227	S	H	2, 4-ジフルオロベンジル
228	R	H	2-メトキシベンジル
229	S	H	3-(フェニル)-n-プロピル
230	S	ベンジル	2-フェニルエチル

【0328】

【表 3 0】

表8

					
ID#	*	R²	R³	(L¹) m	
722	S	H	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル

10

【0329】

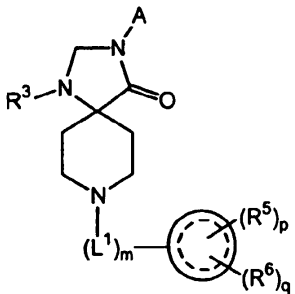
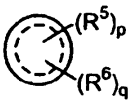
20

本発明の化合物を製造する時の代表的な中間体は表9および10に挙げる如くである。
表9のAに立体形態の指示無しにオキサリニル-メチルとして挙げる場合のオキサリニル-メチル基はラセミ体として存在していた。

【0330】

【表 3 1】

表9

				
ID#	A	R ³	(L ¹) _m	
500	H	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
501	H	4-フルオロフェニル	CH ₂ -CH (CH ₃)-C H ₂	フェニル
502	H	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₃	
503	H	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂	フェニル
504	H	4-フルオロフェニル	存在無し	4-n-プロピル-シクロヘキシル
505	H	4-フルオロフェニル	C(O)O- t-ブチル	
506	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	2-ナフチル
507	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-ナフチル
508	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	4-クロロフェニル
521	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	4-キノリニル
522	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	8-キノリニル

【表 3 2】

5 4 4	H	4-フルオロフェニル	存在無し	1, 3, 4-トリヒドロ-2-ナフチル
5 4 6	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	5-フェニル-2-チエニル
5 4 7	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフチル)
5 4 8	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(4-メチル-ナフチル)
5 4 9	H	4-フルオロフェニル	存在無し	2-ヒドロキシ-シクロヘプチル
5 5 1	H	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-(2-メチル-ナフチル)
5 5 5	H	4-フルオロフェニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
5 5 6	H	4-フルオロフェニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
5 0 9	オキシラニル-メチル	フェニル	存在無し	1-アセナフテニル
5 1 0	R-オキシラニル-メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	4-n-プロピルシクロヘキシル
5 1 1	R-オキシラニル-メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂ CH ₂	フェニル
5 1 2	オキシラニル-メチル	4-フルオロフェニル	存在無し	1-アセナフテニル
5 1 3	R-オキシラニル-メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	4-クロロフェニル
5 1 4	R-オキシラニル-メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	1-ナフチル
5 1 6	R-オキシラニル-メチル	4-フルオロフェニル	C (O) O-t-ブチル	存在無し
5 1 7	S-オキシラニル-メチル	4-フルオロフェニル	C (O) O-t-ブチル	存在無し
5 1 8	オキシラニル-メチル	フェニル	CH ₂ CH ₂	2-(2-チエニル)フェニル
5 1 9	S-オキシラニル-メチル	フェニル	CH ₂ CH ₂	2-(2-チエニル)フェニル
5 2 0	R-オキシラニル-メチル	フェニル	CH ₂ CH ₂	2-(2-チエニル)フェニル
5 4 0	R-オキシラニル-メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	シクロオクチル
5 4 1	R-オキシラニル-メチル	4-フルオロフェニル	CH ₂	5-フェニル-2-チエニル

10

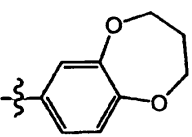
20

30

40

【 0 3 3 2 】

【表 3 3】

542	S-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	CH ₂	2-ナフチル
543	S-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	CH ₂ CH ₃	存在無し
550	S-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフ チル)
552	メトキシカルボニ ルメチル	4-フルオロフ エニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフ チル)
553	R-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフ チル)
554	R-2, 3-ジヒ ドロキシ-n-プ ロピル	4-フルオロフ エニル	CH ₂	1-(8-メチル-ナフ チル)
564	S-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
565	R-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
566	S-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
567	R-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
568	2R-ヒドロキシ -3-エトキシ- n-プロピル	4-フルオロフ エニル	存在無し	1-アセナフテニル
569	2R-ヒドロキシ -3-エトキシ- n-プロピル	4-フルオロフ エニル	存在無し	S-1-アセナフテニル
570	2S-ヒドロキシ -3-エトキシ- n-プロピル	4-フルオロフ エニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
571	2R-ヒドロキシ -3-エトキシ- n-プロピル	4-フルオロフ エニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
572	H	4-フルオロフ エニル	CH ₂	
573	H	4-フルオロフ エニル	CH ₂	3-(2H)-クロメニ ル
576	オキシラニル-メ チル	フェニル	存在無し	1-アセナフテニル

【0333】

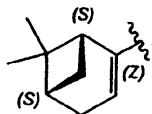
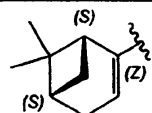
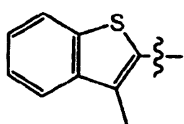
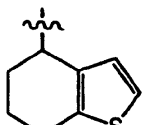
10

20

30

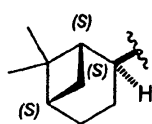
40

【表 3 4】

578	R-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	CH ₂	2-トリフルオロメチル -6-クロロフェニル
579	3-クロロ-2S -ヒドロキシ-n -プロピル	4-フルオロフ エニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
580	S-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	CH ₂	シクロオクチル
581	H	フェニル	CH ₂ CH ₂	2-(2-チエニル)フ エニル
582	H	4-フルオロフ エニル	CH ₂	シクロオクチル
583	H	4-フルオロフ エニル	CH ₂	2, 3, 4, 5, 6-ペ ンタメチルフェニル
584	R-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	CH ₂	2, 3, 4, 5, 6-ペ ンタメチルフェニル
723	R-オキシラニル -エチル	4-フルオロフ エニル	存在無し	R-1-アセナフテニル
725	R-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	CH ₂	2, 3, 4, 5, 6-ペ ンタメチルフェニル
726	H	4-フルオロフ エニル	CH ₂	
727	R-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	CH ₂	
728	H	4-フルオロフ エニル	CH ₂	1-(8-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒド ロ-ナフチル)
729	H	4-フルオロフ エニル	CH(CH ₃)	
730	H	4-フルオロフ エニル	存在無し	
731	S-オキシラニル -メチル	4-フルオロフ エニル	存在無し	シクロオクチル

【0334】

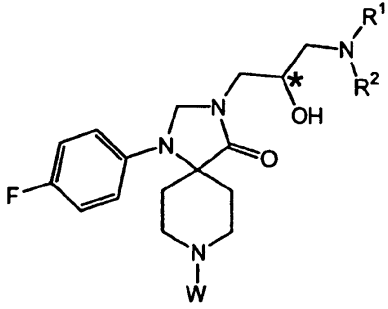
【表 3 5】

7 3 2	H	4-フルオロフ エニル	CH ₂	
7 3 3	H	4-フルオロフ エニル	CH ₂	1- [8-メトキシ) - ナフチル]
7 3 4	H	4-フルオロフ エニル	CH ₂	1- [8-ヒドロキシメ チル) -ナフチル]
7 3 5	H	4-フルオロフ エニル	存在無し	シクロオクチル

【 0 3 3 5 】

【表 3 6】

表10

				
ID#	*	R ¹	R ²	W
523	R	エチル	4-メチルベンジル	H
524	R	H	2-(4-モルホリニル)- エチル	H
525	R	t-ブチル	ベンジル	H
526	R	H	2-(3,4-ジメトキシ- フェニル)-エチル	H
527	R	H	2-(3,4-メチレンジオ キシフェニル)-エチル	H
528	R	H	2-(2-ニトロ-4,5- ジメトキシフェニル)-エ チル	H
529	S	エチル	4-メチルベンジル	H
530	S	H	2-(4-モルホリニル)- エチル	H
531	S	t-ブチル	ベンジル	H
532	S	H	2-(3,4-ジメトキシ- フェニル)-エチル	H
533	S	H	2-(3,4-メチレンジオ キシフェニル)-エチル	H
534	S	H	2-(2-ニトロ-4,5- ジメトキシフェニル)-エ チル	H
535	S	エチル	4-メチルベンジル	t-ブトキシカルボニル
536	R	エチル	4-メチルベンジル	エチル
537	R	H	2-(4-モルホリニル)- エチル	エチル
538	R	t-ブチル	ベンジル	エチル
539	R	H	2-(3,4-ジメトキシ- フェニル)-エチル	エチル

【0336】

この上の表1-10に例示した本発明の代表的な化合物が示す分子量をMicromass Platform LC-エレクトロスプレー質量分析装置(Electrospray Mass Spectrometer)、化学イオン化スペクトロメータ(Chemical Ionization Spectrometer) HP5989AまたはAgilent LC/MSDエレクトロスプレー質量分析装置(Electrospray Mass Spectrometer)で測定し、その結果は表11に挙げる通りである。

【0337】

【表 3 7】

表11

ID#	理論的MW	M/e[MH+]
1	559.77	560.8
2	596.78	597.7
3	672.73	673.6
4	540.72	541.7
5	615.63	617.9
6	610.81	611.8
7	572.71	573.3

10

【表 3 8】

8	596.78	597.5
9	598.8	599.5
10	580.78	581.5
11	550.76	551.5
12	572.71	573.5
13	602.60	604.3
14	566.76	567.5
15	615.60	617.4
16	672.73	673.5
17	594.85	595.5
18	550.76	551.5
19	588.76	589.5
20	615.63	617.4
21	571.18	571.5
22	596.78	597.5
23	581.73	582.5
24	537.72	538.4
25	596.78	597.2
26	556.79	557.4
27	550.76	552.4
28	540.72	541.5
29	604.73	605.5
30	629.65	630.5
31	605.62	607.3
32	537.72	538.4
33	604.73	605.4
34	566.76	567.5
35	566.76	567.7
36	523.69	523.9
38	610.81	611.5
39	537.72	538.5
40	586.79	587.4
41	550.76	551.4
42	551.75	551.5
43	626.81	627.4
44	615.63	616.4
45	596.78	597.3
46	605.62	607.4
47	587.70	588.3
48	638.70	639.3
49	610.81	611.4
50	539.63	540.3
51	590.74	591.3
52	621.00	622.0
53	569.00	570.0
54	620.88	621.5
55	606.70	607.3
56	620.80	621.3

20

30

40

50

【表 3 9】

57	578.81	579.5
58	558.74	559.3
59	592.84	593.4
60	572.77	573.3
61	588.00	589.0
62	602.00	603.0
63	607.28	608.3
64	592.84	593.5
65	640.88	641.5
66	659.81	660.1
67	597.86	598.2
68	649.85	650.1
69	613.86	614.3
70	498.68	499.5
71	716.38	717.4
72	562.77	563.5
73	615.83	616.4
74	622.82	623.2
75	544.75	545.4
76	605.84	606.2
78	649.89	650.2
79	750.01	751.5
100	592.77	593.8
101	620.70	621.3
102	572.70	573.3
103	592.77	593.3
104	602.70	603.0
105	611.79	612.4
106	655.86	656.4
107	597.84	598.4
108	553.78	554.6
110	617.85	618.3
111	617.85	618.3
112	617.85	618.3
113	615.24	615.3
114	624.85	625.3
115	606.83	607.3
116	632.82	633.3
117	636.90	637.4
118	616.78	617.3
119	594.80	595.3
120	646.65	648.2
121	706.68	707.2
122	572.69	573.3
123	625.79	626.3
124	616.77	617.3
125	659.68	661.2
126	615.30	615.3

10

20

30

【表 4 0】

127	610.82	611.3
128	670.87	671.3
129	600.85	601.2
130	594.82	595.3
131	610.82	611.3
132	580.79	581.2
133	659.69	661.2
134	716.79	717.2
135	624.85	625.3
136	684.94	685.3
137	659.69	661.2
138	673.72	675.3
139	623.86	624.4
140	594.82	595.4
141	594.82	595.4
142	651.85	652.3
143	598.78	599.3
144	610.82	611.3
145	624.85	625.3
146	648.80	649.3
147	584.76	585.3
148	640.85	641.3
149	546.77	547.3
150	581.78	582.3
151	654.87	655.5
152	598.78	599.3
153	648.79	649.3
154	567.75	568.3
155	664.79	665.3
156	610.82	611.3
157	630.85	631.3
158	598.78	599.3
159	648.80	649.3
160	659.89	660.4
161	581.78	582.3
162	649.68	651.1
163	759.11	759.1
164	670.82	671.4
165	659.89	660.5
166	666.88	667.4
167	624.80	625.4
168	666.88	667.4
169	606.83	607.5
170	638.83	639.4
171	651.92	653.0
173	594.80	595.8
174	608.85	609.9
175	638.83	639.6

10

20

30

【表 4 1】

176	651.92	652.9
177	636.90	637.6
178	694.91	695.8
179	636.90	637.6
180	606.83	607.9
181	666.88	667.8
182	638.83	639.8
183	544.76	545.7
187	632.82	633.9
188	630.85	631.9
189	640.85	641.9
190	642.86	643.8
191	666.88	667.8
192	610.82	611.9
193	594.82	595.8
194	640.85	641.9
197	567.75	568.8
198	649.68	651.6
203	640.85	641.7
204	659.69	662.0
205	594.82	595.9
206	600.85	601.7
208	625.79	626.8
209	659.69	661.2
210	584.79	585.8
211	610.82	611.8
215	640.85	641.7
216	759.11	759.7
217	638.92	639.8
218	532.75	533.6
219	574.83	575.9
220	670.92	671.7
224	610.82	611.8
225	581.78	582.7
227	616.78	617.7
228	610.82	611.8
229	608.85	609.7
230	684.94	685.7
250	608.79	609.3
251	575.72	576.3
252	594.76	595.3
253	626.76	627.3
254	610.72	611.2
255	671.76	672.3
256	640.79	641.4
257	638.77	639.3
258	594.76	595.3
259	575.72	576.3

10

20

30

40

【表 4 2】

260	608.79	609.3
261	626.76	627.3
262	610.72	611.2
263	640.78	641.4
264	579.15	579.3
265	560.10	560.2
266	593.17	593.3
267	611.15	691.2
268	595.10	595.2
269	656.14	656.2
270	625.17	625.3
271	622.72	623.2
275	652.80	653.4
276	683.79	684.3
279	650.88	651.3
280	628.88	629.2
281	566.77	567.5
282	743.95	744.1
283	565.75	566.4
284	605.85	605.9
285	604.86	605.3
289	634.89	635.3
290	648.91	649.2
291	662.94	663.3
292	658.84	659.2
293	607.80	608.3
294	626.84	627.3
295	634.82	635.4
296	650.80	651.3
298	587.74	588.3
299	620.82	621.4
300	638.79	639.3
305	652.82	653.3
307	624.76	625.3
308	609.71	610.3
309	619.79	620.3
310	626.78	627.3
311	554.67	555.4
312	690.61	691.2
313	668.86	669.3
314	600.69	601.3
315	643.61	643.6
316	599.15	599.2
317	594.74	595.3
318	594.74	595.3
319	700.71	701.2
320	654.79	655.3
321	582.70	583.3

10

20

30

【表 4 3】

322	594.74	595.3
323	608.76	609.3
324	624.76	625.3
325	578.74	579.3
326	592.76	593.4
327	551.67	552.3
328	648.71	649.3
329	594.74	595.3
330	578.74	579.0
331	624.76	625.3
332	633.82	634.3
333	687.79	688.3
334	625.84	626.4
335	677.83	678.3
336	641.84	642.5
337	744.36	744.3
338	643.90	644.4
339	652.82	653.4
340	652.82	653.4
341	578.74	579.3
342	600.69	601.3
343	633.60	633.2
344	632.71	634.0
345	564.71	565.3
346	582.70	583.3
347	632.71	634.0
348	622.75	623.2
349	624.76	625.3
350	599.15	599.2
351	608.76	609.3
352	643.10	643.2
353	578.74	579.3
354	584.72	583.3
355	643.61	645.2
356	608.72	609.0
358	600.69	601.0
360	614.77	615.0
362	654.84	655.3
364	593.75	594.2
365	657.63	659.2
366	565.70	566.2
367	654.79	655.3
368	633.60	635.2
370	609.71	610.3
371	614.77	615.3
372	584.76	595.3
373	632.71	633.3
374	743.03	743.6

10

20

30

【表 4 4】

375	579.72	580.3
376	565.70	566.2
377	650.80	651.3
378	551.67	552.2
379	551.67	552.2
380	581.70	582.2
381	551.67	552.3
382	525.63	526.2
383	565.70	566.2
385	640.81	641.4
386	640.81	641.4
387	589.76	590.4
388	652.82	653.4
389	622.83	623.4
390	624.76	625.3
391	654.83	655.3
392	596.75	597.3
393	553.69	554.2
394	608.81	609.4
395	622.83	623.4
396	589.76	590.4
398	596.75	597.3
399	654.83	655.3
418	624.76	625.3
419	551.67	552.3
420	474.58	475.2
421	551.67	552.3
422	476.6	477.3
423	502.64	503.3
424	474.58	475.2
425	488.61	489.3
426	474.58	475.2
427	488.61	489.3
428	502.64	503.3
429	516.66	517.3
430	474.58	475.2
431	488.61	489.3
432	502.64	503.3
433	516.66	517.3
434	516.66	517.3
435	502.64	503.3
436	516.66	517.3
437	488.61	489.3
438	476.6	477.3
439	504.65	505.4
440	518.68	519.3
441	504.65	505.4
442	518.68	519.3

10

20

30

【表 4 5】

443	504.61	505.2
444	518.64	519.3
445	650.80	651.3
446	622.75	623.2
447	592.78	593.4
448	594.74	595.3
451	743.95	744.1
452	580.75	581.5
453	446.61	447.9
454	502.72	503.2
455	701.95	702.0
456	661.19	662.5
457	693.19	694.0
458	591.05	592.0
459	676.20	677.4
460	564.77	565.2
461	683.79	684.3
462	606.79	607.3
463	580.71	581.3
464	593.75	594.3
465	542.70	543.3
500	401.49	402.2
501	367.47	368.2
502	277.34	278.2
503	353.44	354.2
504	373.52	374.2
505	349.41	372.0
506	389.48	390.1
507	389.48	390.1
508	373.86	374.1
509	439.56	440.2
510	409.51	410.2
511	429.58	430.3
512	457.55	458.3
513	429.93	430.2
514	445.54	446.3
516	405.47	428.3
517	405.47	428.3
518	473.65	474.1
519	473.65	474.1
520	473.65	474.1
521	390.45	391.2
522	390.45	391.0
523	454.58	455.0
524	435.54	436.0
525	468.61	469.0
526	486.58	487.0
527	470.54	471.0

10

20

30

【表 4 6】

528	531.58	532.0
529	454.48	544.0
530	435.54	436.0
531	468.61	469.0
532	486.58	488.0
533	470.54	471.0
534	531.58	532.0
535	554.70	555.3
536	482.65	483.3
537	463.60	464.3
538	496.67	497.4
539	514.65	515.2
540	429.58	430.5
541	477.61	478.2
542	445.54	446.3
543	333.41	334.2
544	379.48	380.2
546	421.54	422.1
547	403.50	404.2
548	403.50	404.2
549	361.46	362.3
550	459.57	460.2
551	403.50	404.2
552	475.57	476.2
553	459.57	460.2
554	477.58	478.2
555	401.49	402.1
556	401.49	402.1
564	457.55	458.3
565	457.55	458.3
566	457.55	458.3
567	457.55	548.3
568	503.62	504.3
569	503.62	504.3
570	503.62	504.3
571	503.62	504.3
572	411.48	412.2
573	393.47	394.2
576	439.56	458.3
578	497.92	498.9
579	494.01	494.2
581	417.58	418.1
582	373.52	374.1
583	409.55	410.5
584	465.62	466.1
600	550.68	551.7
601	693.87	694.9
602	568.67	569.7

10

20

30

【表 4 7】

603	610.74	611.7
604	564.71	565.7
605	593.75	594.8
606	514.65	515.7
607	696.76	697.8
608	625.59	626.6
609	639.62	640.6
610	717.82	718.8
611	565.7	566.7
612	565.7	566.7
613	565.7	566.7
614	570.73	571.7
615	692.76	693.8
616	432.59	433.6
617	509.67	510.7
618	533.7	534.7
619	456.61	457.6
620	446.61	447.6
621	523.7	524.7
622	692.76	693.8
623	432.59	433.6
624	488.69	489.7
625	567.71	568.7
626	701.03	702.0
627	509.67	510.7
628	580.75	581.8
629	526.7	527.7
630	658.86	659.9
631	576.72	577.7
632	496.65	497.7
633	531.76	532.8
634	504.69	505.7
635	504.69	505.7
636	531.76	532.8
637	532.66	533.7
638	559.73	560.7
639	532.73	533.7
640	474.65	475.7
641	546.69	547.7
642	532.66	533.7
643	532.66	533.7
644	546.69	547.7
645	690.74	691.7
646	690.74	691.7
647	559.73	560.7
648	490.63	491.6
649	534.68	535.7
650	548.71	549.7

10

20

30

【表 4 8】

651	534.68	535.7
652	235.13	236.1
653	430.5	431.5
654	545.71	546.7
655	547.72	548.7
656	547.72	548.7
657	517.74	518.7
658	545.77	546.8
659	474.65	475.7
660	490.63	491.6
661	533.7	534.7
662	631.8	632.8
663	578.74	579.7
664	529.75	530.8
665	633.81	634.8
666	561.75	562.8
667	633.80	634.2
668	578.74	579.7
669	564.71	565.7
670	724.73	725.7
671	694.74	695.7
672	742.79	743.8
673	726.74	727.7
674	709.76	710.8
675	610.82	611.8
676	578.82	579.8
677	602.84	603.8
678	564.74	565.7
679	645.82	646.8
680	647.84	648.8
681	547.72	548.7
682	664.67	665.7
683	761.71	762.7
684	688.69	689.7
685	600.58	601.6
686	715.76	716.8
687	688.66	689.7
688	578.73	579.7
689	608.8	609.8
690	702.36	703.4
691	544.68	545.7
692	528.68	529.7
693	614.77	615.8
694	618.8	619.8
695	572.73	573.7
696	614.77	615.8
697	542.7	543.7
698	528.68	529.7

10

20

30

【表 4 9】

699	570.76	571.8
700	618.8	619.8
701	614.77	615.8
702	572.73	573.7
703	570.76	571.8
704	530.69	531.7
705	530.69	531.7
706	546.69	547.7
707	560.72	561.7
708	573.76	574.8
709	560.72	561.7
710	645.82	646.8
711	659.85	660.9
712	546.69	547.7
713	613.83	614.8
714	546.60	647.7
715	573.76	574.8
716	545.71	546.7
717	545.71	546.7
718	587.79	588.8
719	559.73	560.7
720	559.73	560.7
721	659.85	660.9
722	488.61	489.6
723	471.58	472.6
725	465.62	466.6
726	383.51	384.5
727	439.58	440.6
728	407.54	408.5
729	423.56	424.6
730	385.51	386.5
731	415.56	416.6
732	385.53	386.4
733	433.53	434.5
734	419.5	420.5
735	359.49	360.5

【0338】

本発明は、また、本発明の1種以上の化合物を薬学的に受け入れられる担体と一緒に含んで成る薬剤組成物も提供する。本組成物を好適には単位投薬形態物にし、例えば経口、非経口、鼻内、舌下もしくは直腸投与または吸入もしくは通気による投与に適した錠剤、ピル、カプセル、粉末、顆粒、非経口用無菌溶液もしくは懸濁液、計量したエアロゾルもしくは液体スプレー、滴、アンプル、自動注入デバイスまたは座薬などの形態にする。別法として、本組成物を週に1回または月に1回投与するに適した形態で提供することも可能であり、例えば本活性化合物の不溶塩、例えばデカン酸塩などは筋肉内注射用デポット（depot）調剤を生じさせるに適合し得る。固体状組成物、例えば錠剤などを調製する場合、本主要活性材料を薬剤担体（pharmaceutical carrier）、例えば通常の錠剤用材料、例えばコーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、燐酸ジカルシウムまたはゴムなどおよび他の薬剤希釈剤、例えば水などと混合して本発明の化合物またはこれの薬学的に受け入れられる塩の均一な混合物を含有する固体状の予備調合組成物（preformulation composition）を生じさせる。このような予備調合組成物が均一であると述べる場合、これは、この組成物を等しく有効な投薬形態物、例えば錠剤、

10

20

30

40

50

ピルおよびカプセルなどに容易に細分可能なように活性材料が組成物全体に渡ってむらなく分散していることを意味する。次に、このような固体状の予備調合組成物を細分して本発明の活性材料を5から約1000mg含有する前記種類の単位投薬形態物にする。作用が長期に渡ると言った利点を与える投薬形態物が得られるように本新規組成物の錠剤またはピルに被覆を受けさせてもよい。或は他の様式で配合してもよい。例えば、そのような錠剤またはピルに内部の投薬成分と外側の投薬成分を含めて、その後者が前者の上を覆う形態にしてもよい。この2成分を腸溶性層〔これは胃の中で起こる崩壊に抵抗して前記内部成分が無傷のまま十二指腸の中に運ばれるようにするか或は放出が遅れるようにする働きをする〕で分離しておいてもよい。そのような腸溶性層または被膜ではいろいろな材料が使用可能であり、そのような材料には数多くの高分子量酸、例えばシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの如き材料が含まれる。

10

【0339】

本発明の新規な組成物を経口または注射で投与する目的で添加することができる液体形態物には、水溶液、適切な風味のシロップ、水溶液または油懸濁液、そして食用油、例えば綿実油、ゴマ油、椰子油または落花生油などが用いられている風味付き乳液ばかりでなく、エリキシルおよび同様な薬剤担体が含まれる。水性懸濁液用の適切な分散もしくは懸濁剤には、合成および天然のゴム、例えばトラガカント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル-ピロリドンまたはゼラチンなどが含まれる。

20

【0340】

本発明に記述するORL-1受容体介在障害を治療する方法は、また、本明細書で定義した如き化合物のいずれかと薬学的に受け入れられる担体を含んで成る薬剤組成物を用いることでも実施可能である。この薬剤組成物の本化合物含有量は約1mgから1000mg、好適には約10から500mgの範囲であってもよく、そしてこれを選択した投与様式に適した如何なる形態に構築してもよい。担体には、必要かつ不活性な薬剤賦形剤(pharmaceutical excipients)が含まれ、これには、これらに限定するものでないが、結合剤、懸濁剤、滑剤、風味剤、甘味剤、防腐剤、染料およびコーティングが含まれる。経口投与に適した組成物には、固体形態物、例えばピル、錠剤、カプレット、カプセル〔各々に瞬時放出、好機放出および徐放調剤が含まれる〕、顆粒および粉末など、そして液状形態物、例えば溶液、シロップ、エリキシル、乳液および懸濁液などが含まれる。非経口投与で用いるに有用な形態物には無菌の溶液、乳液および懸濁液が含まれる。

30

【0341】

本発明の化合物は有利に1日1回の投与で投与可能であるか、或は1日当たりの投薬量全体を1日当たり2回、3回または4回に分割した用量で投与することも可能である。更に、本発明の化合物を適切な鼻内媒体を局所的に用いることによる鼻内形態で投与するか或は本分野の通常の技術者に良く知られた経皮皮膚パッチを用いて投与することも可能である。投与を経皮送達系の形態で行う時には、勿論、そのような投与は断続的ではなくむしろ投薬計画全体に渡って連続的であろう。

【0342】

40

例えば錠剤またはカプセル形態の経口投与の場合には、本活性薬剤成分を無毒で薬学的に受け入れられる不活性な経口用担体、例えばエタノール、グリセロール、水などと一緒にしてもよい。その上、望まれるか或は必要な場合には、また、適切な結合剤、滑剤、崩壊剤および着色剤をそのような混合物に添加することも可能である。適切な結合剤には、これらに限定するものでないが、澱粉、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたはベータ-ラクトースなど、コーン甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントなど、またはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、これらに限定するものでないが、澱粉、メチルセルロース、寒天、ペントナイト、キサンタンゴムなどが含まれる。

50

【0343】

液状形態物には適切な風味の懸濁もしくは分散剤、例えば合成および天然ゴム、例えばトラガカント、アカシア、メチル - セルロースなどを含有させてもよい。非経口投与の場合には無菌の懸濁液および溶液が望まれる。静脈内投与が望まれる場合には一般に適切な防腐剤が入っている等浸透圧性調剤を用いる。

【0344】

また、本発明の化合物をリボソーム送達系、例えば小型の単層ベシクル、大型の単層ベシクルおよび多層ベシクルなどの形態で投与することも可能である。いろいろな磷脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどを用いてリボソームを生じさせることができる。

10

【0345】

また、本発明の化合物を本分野の通常の技術者に良く知られている経皮皮膚パッチ (skin patches) によって投与することも可能である。経皮送達系の形態で投与を行う時の投薬は勿論投薬計画全体に渡って断続的ではなくむしろ連続的である。

【0346】

また、本化合物の分子を結合させたモノクローナル抗体を個々の担体として用いて本発明の化合物を送達することも可能である。また、本発明の化合物を標的可能薬剤担体としての可溶重合体と結合させおくことも可能である。そのような重合体には、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタアクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されているポリエチレンオキサイドポリリジンが含まれ得る。更に、本発明の化合物を薬剤の徐放の達成で用いるに有用な種類の生分解性重合体、例えばポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、そしてヒドロゲルの架橋もしくは両親媒性ブロック共重合体などに結合させておくことも可能である。

20

【0347】

本発明の化合物はORL - 1受容体介在障害の治療が必要とされている時にはいつでも本技術分野で確立された投薬計画に従ってこの上に示した組成物のいずれかで投与可能である。

【0348】

本製品の1日当たりの投薬量は成人1人当たり1から1,000mg/日に及んで幅広い範囲に渡って多様であり得る。経口投与の場合には、本組成物を、好適には、治療を受けさせるべき患者の症状で投薬量を調整して、本活性材料を0.5、1.0、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、250および500ミリグラム含有する錠剤の形態で提供する。通常は、有効量の本薬剤を体重1kg当たり約0.01mg/日から体重1kg当たり約30mg/日の投薬レベルで供給する。この範囲は好適には体重1kg当たり約0.1mg/日から体重1kg当たり約10mg/日、特に体重1kg当たり約0.5mg/日から体重1kg当たり約10mg/日である。本化合物を1日当たり1から4回の計画で投与してもよい。

30

【0349】

本分野の技術者は投与すべき最適な投薬量を容易に決定することができ、これは使用する個々の化合物、投薬様式、調剤の濃度、投与様式および病気の状態の進行に伴って変わるであろう。加うるに、治療を受けさせる個々の患者に関連した要因の結果として投薬量を調整する必要もあり、そのような要因には、患者の年齢、体重、食事および投与時期が含まれる。

40

【0350】

以下に示す実施例は本発明の理解の補助で挙げるものであり、決して本明細書に示す請求の範囲に挙げる発明を限定することを意図するものでなく、そのように解釈されるべきではない。

【実施例1】

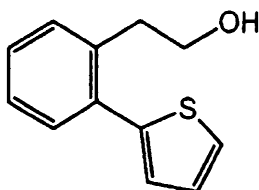
50

【 0 3 5 1 】

2 - チエニルフェニル - 2 - エタノール

【 0 3 5 2 】

【 化 8 0 】



10

【 0 3 5 3 】

3 - ブロモフェニルアルコール (4 m l 、 2 9 . 8 ミリモル) を 1 , 2 - ジメトキシエタン (2 2 5 m l) に溶解させて室温でテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム [0] (2 . 6 g 、 2 . 2 5 ミリモル) と混合した。次に、この反応混合物を 2 - チエニル - ホウ素酸 (1 2 . 6 g 、 9 9 ミリモル) と 1 N の NaHCO_3 (9 0 m l) から生じさせた溶液に加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下で還流に 4 8 時間加熱した。この反応混合物を水と酢酸エチルの間で分離させた。その有機層を MgSO_4 で乾燥させ、シリカの詰め物に通して濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (3 0 % EtOAc / ヘキサン) で精製することで表題の化合物を油として得た。

20

MS (化学イオン化) = 2 2 1 ($\text{M} + \text{NH}_4$)

^1H NMR (3 0 0 MHz , CDCl_3) 1 . 3 (t , 1 H) , 3 . 0 (t , 2 H) , 3 . 7 5 (q , 2 H) , 7 . 0 - 7 . 4 (m , 7 H) 。

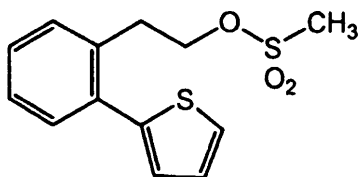
【 実施例 2 】

【 0 3 5 4 】

メタンスルホン酸 2 - (2 - チエン - 2 - イル - フェニル) - エチルエステル

【 0 3 5 5 】

【 化 8 1 】



30

【 0 3 5 6 】

2 - チエニルフェニルエタノール (1 3 . 6 ミリモル) とトリエチルアミン (2 . 4 m l 、 1 7 . 1 ミリモル) をジクロロメタン (5 0 m l) に溶解させた。次に、メタンスルホンクロライド (1 . 1 m l 、 1 4 ミリモル) をゆっくり加えた。この反応混合物を室温で 1 . 5 時間撹拌した。この反応混合物を水とジクロロメタンで注意深く分離させた。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで表題の化合物を得て、これをさらなる精製なしに用いた。

40

MS (化学イオン化) = 3 0 0 ($\text{M} + \text{NH}_4$) 、 2 8 3 (MH^+) 、 1 8 7

^1H NMR (3 0 0 MHz , CDCl_3) 2 . 8 (s , 3 H) , 3 . 2 (t , 2 H) , 4 . 3 (t , 2 H) , 7 . 0 (m , 1 H) , 7 . 1 (m , 1 H) , 7 . 2 - 7 . 5 (m , 5 H) 。

【 実施例 3 】

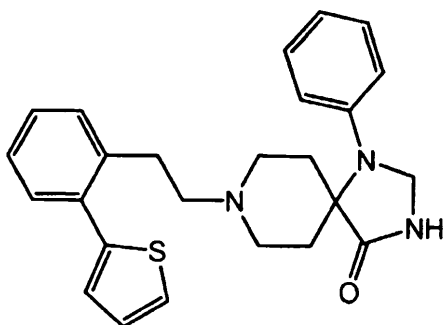
【 0 3 5 7 】

1 - フェニル - 8 - [2 - (2 - チエン - 2 - イル - フェニル) - エチル] - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 5 8 1

【 0 3 5 8 】

50

【化 8 2】



10

【0359】

反応管にNMP(100mL)を入れて、この中でメタンスルホン酸2-(2-チエン-2-イル-フェニル)-エチルエステル(23.14ミリモル)と1-フェニル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(5.08g、22ミリモル)とDIPEA(5.11mL、27.8ミリモル)を一緒にし、前記反応管を密封して70℃に一晩加熱した。この反応混合物を水と酢酸エチルで分離させた。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー(5%メタノール/CH₂Cl₂)で精製することで表題の化合物を固体として得た。

MS(エレクトロスプレー)=418.1(MH⁺)、313.0

20

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.5(d, 2H), 2.4(m, 4H), 2.6(m, 4H), 2.85(m, 2H), 4.55(s, 2H), 6.7-6.8(m, 3H), 7.1-7.4(m, 8H), 7.6(s, 1H), 8.65(s, 1H)。

【実施例4】

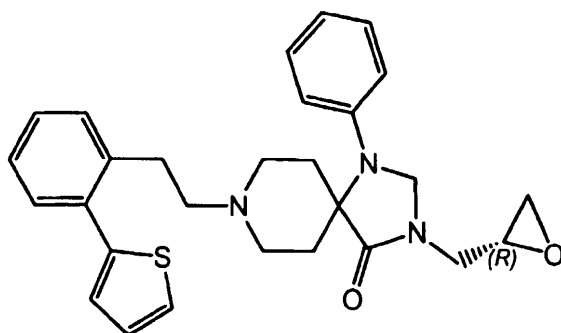
【0360】

(R)-3-オキシラニルメチル-1-フェニル-8-[2-(2-チエン-2-イル-フェニル)-エチル]-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号520

【0361】

30

【化 8 3】



40

【0362】

1-フェニル-8-[2-(2-チエン-2-イル-フェニル)-エチル]-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(0.7g、1.68ミリモル)をNMP(50mL)に溶解させた。次に、この混合物に水素化ナトリウム(鉱油中60%、0.1、2.52ミリモル)を加えた後、この反応混合物を1時間撹拌した。次に、この反応混合物にS-(+)-エピクロロヒドリン(0.15mL、1.9ミリモル)を加えた。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムと酢酸エチルで分離させた。次に、その有機層を水で分離させた。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッ

50

シクロマトグラフィー（８０％ＥｔＯＡｃ／ｈｅｘ）で精製することで表題の化合物を油として得た。

MS（エレクトロスプレー）＝４７４．１（MH⁺）

¹H NMR（３００MHz，CDCl₃） １．６（t，２H），２．５－３．０（m，１２H），３．１－３．２（m，２H），４．０５（d，１H），４．７（d，１H），４．８（d，１H），６．８（m，２H），７．０（m，１H），７．２－７．４（m，９H）。

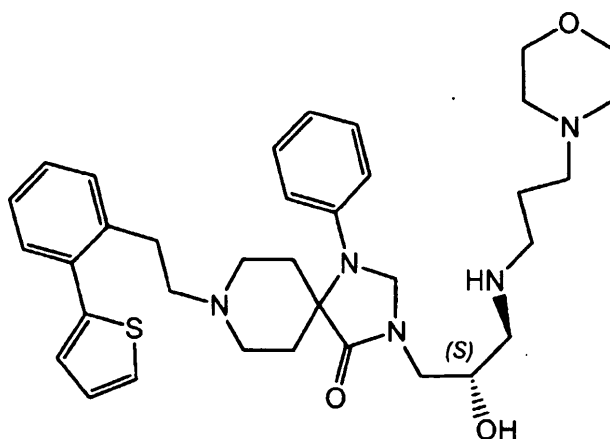
【実施例５】

【０３６３】

３－〔２－（S）－ヒドロキシ－３－（３－モルホリン－４－イル－プロピルアミノ）－プロピル〕－１－フェニル－８－〔２－（２－チエン－２－イル－フェニル）－エチル〕－１，３，８－トリアザ－スピロ〔４．５〕デカン－４－オン 化合物番号１１１

【０３６４】

【化８４】



【０３６５】

３－（R）－オキシラニルメチル－１－フェニル－８－〔２－（２－チエン－２－イル－フェニル）－エチル〕－１，３，８－トリアザ－スピロ〔４．５〕デカン－４－オン（０．１g、０．２１ミリモル）を無水エタノール（２mL）に溶解させ、３－アミノプロピルモルホリノ（９０μl、０．６３ミリモル）と混合した後、７０℃に一晩加熱した。溶媒を蒸発させた後、その結果として得た残留物を逆相クロマトグラフィー（AcCN／水）で精製することで表題の化合物を固体状のトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS（エレクトロスプレー）＝６１８．３（MH⁺）

¹H NMR（３００MHz，CD₃OD） ２．０（d，２H），２．２（m，２H），２．７２－２．８８（m，２H），３．０－４．３（m，２３H），４．８－５．０５（m，６H），６．８－７．５（m，１２H）。

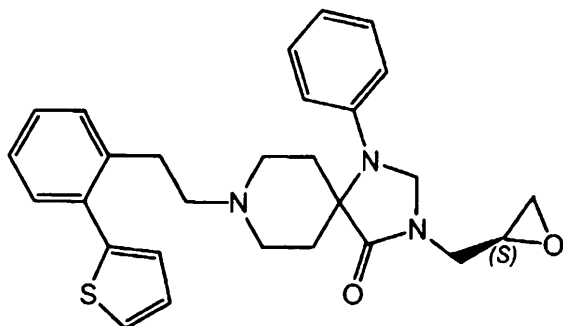
【実施例６】

【０３６６】

（S）－３－オキシラニルメチル－１－フェニル－８－〔２－（２－チエンル－フェニル）－エチル〕－１，３，８－トリアザ－スピロ〔４．５〕デカン－４－オン 化合物番号５１９

【０３６７】

【化 8 5】



10

【0368】

1 - フェニル - 8 - [2 - (2 - チエニル - フェニル) - エチル] - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 13 g , 0 . 3 ミリモル) を NMP (10 mL) に溶解させた。次に、この混合物に水素化ナトリウム (鉱油中 60 % , 31 mg , 0 . 8 ミリモル) を加えた後、この反応混合物を 1 時間攪拌した。次に、この反応混合物に R - (-) - エピクロロヒドリン (927 μ L , 0 . 35 ミリモル) を加えた後、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムと酢酸エチルで分離させた。次に、その有機層を水で分離させた。その有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (80 % EtOAc / ヘキサン) で精製することで表題の化合物を油として得た。

20

MS (エレクトロスプレー) = 474 . 1 (MH +)

1H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) 1 . 65 (t , 2 H) , 2 . 0 (q , 1 H) , 2 . 4 (t , 1 H) , 2 . 5 - 3 . 0 (m , 11 H) , 3 . 2 (m , 1 H) , 3 . 3 (t , 1 H) , 4 . 0 (d , 1 H) , 4 . 7 (d , 1 H) , 4 . 8 (d , 1 H) , 6 . 9 (m , 2 H) , 7 . 0 (m , 1 h) , 7 . 15 - 7 . 4 (m , 9 H) 。

【実施例 7】

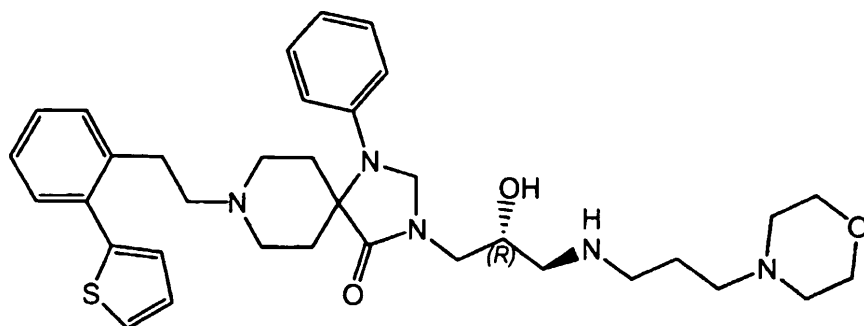
【0369】

3 - [2 - (R) - ヒドロキシ - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピルアミノ) - プロピル] - 1 - フェニル - 8 - [2 - (2 - チエン - 2 - イル - フェニル) - エチル] - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 112

30

【0370】

【化 8 6】



40

【0371】

3 - (S) - オキシラニルメチル - 1 - フェニル - 8 - [2 - (2 - チエン - 2 - イル - フェニル) - エチル] - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 13 g , 0 . 27 ミリモル) を無水エタノール (2 mL) に溶解させ、3 - アミノプロピルモルホリン (100 μ L , 0 . 68 ミリモル) と混合した後、攪拌しながら 70 に一晩加熱した。溶媒を蒸発させた後、その結果として得た残留物を逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル / 水) で精製することで表題の化合物を固体状のトリフルオロ酢酸塩として得た。

50

MS (エレクトロスプレー) = 618.3 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 2.0 (d, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.75 - 2.9 (m, 2H), 3.0 - 4.3 (m, 23H), 4.8 - 5.05 (m, 6H), 6.8 - 7.5 (m, 12H)。

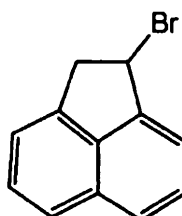
【実施例 8】

【0372】

1 - ブロモ - アセナフテン

【0373】

【化 87】



10

【0374】

アセナフテン - 1 - オール (88 モル) をジエチルエーテル (150 mL) に溶解させて 0℃ になるまで冷却した。次に、窒素雰囲気下で三臭化リン (3.2 mL、35 ミリモル) をゆっくり加えた。この反応混合物を室温で 30 分間撹拌した後、0℃ に冷却した。この反応混合物を水とジエチルエーテルで分離させた。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで表題の化合物を黄色固体として得た。

20

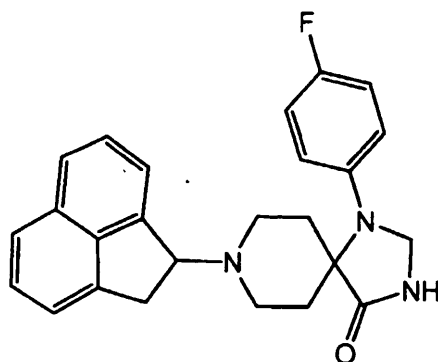
【実施例 9】

【0375】

8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 500

【0376】

【化 88】



30

【0377】

N, N - ジメチルホルムアミド (190 mL) に 1 - ブロモアセナフテン (20.5 g、87.9 ミリモル) と 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (9.15 g、36.6 ミリモル) を溶解させた。次に、炭酸カリウム (15.15 g、110 ミリモル) を加えた後の反応混合物を窒素雰囲気下室温で 18 時間撹拌した。この反応混合物を水とジエチルエーテルで分離させた。その有機層から表題の化合物をオフホワイト (off-white) の固体として沈澱させた。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.68 - 7.669 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 - 7.49 (2H, m), 7.43 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04 - 6.94 (4H, m), 6.67 (1H, br, s), 4.95 (1H, br, s), 4.66 - 4.63 (2H, m), 3.51 (1H, d), 3.34 (1H, dd, J = 7.6 および

50

17.5 Hz), 3.13 - 2.94 (2H, m), 2.83 (1H, br, s), 2.43 (1H, br, s), 2.24 (1H, m), 1.80 - 1.66 (3H, m)
 MS (ES⁺) m/z 402.1 (M+H)⁺。

【0378】

キラル分離：この上に記述したようにして生じさせたラセミ混合物にCHIRALCEL OD-Hカラムを用いた分離をメタノールを可動相として用いて受けさせることで、2種類の高純度鏡像異性体R (RT = 6.174分、ee > 99%)とS (RT = 10.175分、ee > 99%)を生じさせた。

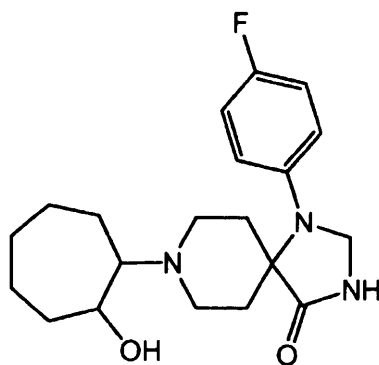
【実施例10】

【0379】

1-(4-フルオロフェニル)-8-(2-ヒドロキシ-シクロヘプチル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号549

【0380】

【化89】



【0381】

1-(4-フルオロフェニル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(0.15g、0.6ミリモル)を窒素雰囲気下でジクロロメタン(1mL)と1,2-ジクロロエタン(0.25mL)に溶解させた。次に、この反応混合物をトルエン中1.9Mのトリエチルアルミニウム(0.315mL、0.6ミリモル)に0℃でゆっくり加えた。攪拌を室温で30分間行った後の反応混合物に、8-オキサ-ビシクロ[5.1.0]オクタン(68mg、0.6ミリモル)をジクロロメタン(16mL)に入れることで生じさせた溶液をゆっくり加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下室温で13日間攪拌した後、1NのNaOHとDCMで分離させた。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー(2%メタノール/DCM)で精製することで表題の化合物を油として得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.05 - 6.88 (4H, m), 4.69 (s, 2H), 3.44 - 3.31 (2H, m), 2.96 - 2.88 (1H, m), 2.73 - 2.69 (1H, m), 2.56 - 2.53 (1H, m), 2.42 - 2.17 (3H, m), 2.11 - 2.02 (1H, m), 1.94 - 1.87 (1H, m), 1.78 (1H, d), 1.72 - 1.19 (11H, m)

MS (ES⁺) m/z 362.3 (M+H)⁺。

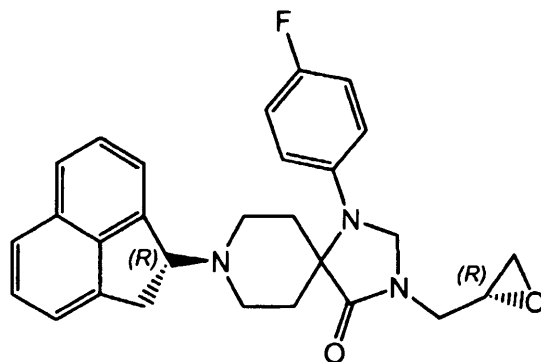
【実施例11】

【0382】

(R)-8-アセナフテン-1-イル-1-(4-フルオロフェニル)-3-(R)-オキシラニルメチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号556

【0383】

【化 9 0】



10

【0384】

(R)-8-アセナフテン-1-イル-1-(4-フルオロフェニル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(1.5g、3.736ミリモル)をN,N-ジメチルホルムアミド(10.0mL)に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下0℃で水素化ナトリウム(鉱油中60%、0.195g、4.856ミリモル)を加えた。この反応混合物を0℃で40分間撹拌した後、室温になるまで温めた。次に、この反応混合物に(S)-エピクロロヒドリン(0.87mL、11.208ミリモル)を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下室温で18時間撹拌した後、水と酢酸エチルで分離させた。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー(1.5%メタノール/ジクロロメタン)で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

20

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 7.70-7.65(1H, m), 7.60(1H, d, J=8.2Hz), 7.54-7.49(2H, m), 7.44(1H, t), 7.26(1H, d), 7.05-6.93(4H, m), 4.95(1H, dd, J=3.4および7.8Hz), 4.77-4.74(1H, m), 4.66-4.64(1H, m), 4.0(1H, d, J=12.5Hz), 3.56-3.32(2H, m), 3.21-3.03(4H, m), 2.83-2.80(2H, m), 2.59-2.55(1H, m), 2.46-2.30(2H, m), 2.27-2.21(1H, m), 1.77-1.60(2H, m)

30

MS(ES⁺) m/z 458.3(M+H)⁺。

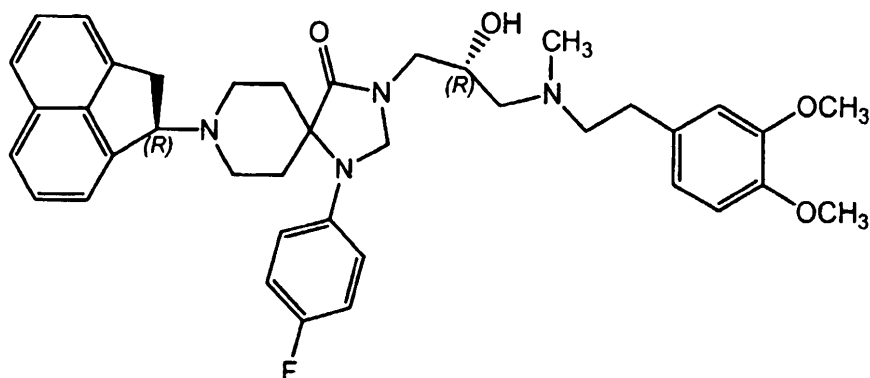
【実施例12】

【0385】

(R)-8-アセナフテン-1-イル-3-(3-{[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチル]-メチル-アミノ}- (R)-2-ヒドロキシプロピル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン
化合物番号339

【0386】

【化 9 1】



40

50

【 0 3 8 7 】

8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (S) - オキシ
 ラニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (1 . 5 g 、
 3 . 2 8 ミリモル) と塩酸 [2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - メチル
 - アミン (2 . 3 g 、 9 . 9 2 ミリモル) と N , N - ジイソプロピルエチルアミン (5 m
 L 、 2 8 . 7 ミリモル) をエタノール (4 0 m L) に溶解させた。この反応混合物を 8 0
 に 1 8 時間加熱した後、室温に冷却して、溶媒を真空中で蒸発させることで油を得た。
 この油を水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した
 後、溶媒を真空中で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフ
 ィー (2 % [メタノール中 2 . 0 M のアンモニア] / ジクロロメタン) で精製することで
 表題の化合物を発泡体として得た。

10

【 0 3 8 8 】

キラル分離 : C H I R A L C E L O D - H カラムを用い、メタノールを可動相として
 用いてジアステレオマーを分離することで、2 種類の高純度ジアステレオマー R , R と R
 , S を生じさせた。

^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 7 . 6 9 - 7 . 6 5 (1 H , m) , 7 . 6
 0 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (2 H , m) , 7 . 4 4 (1 H ,
 t) , 7 . 2 7 - 7 . 2 5 (1 H , m) , 7 . 0 4 - 6 . 9 2 (4 H , m) , 6 . 7 7 -
 6 . 6 4 (3 H , m) , 4 . 9 7 - 4 . 9 4 (1 H , m) , 4 . 7 9 - 4 . 7 1 (2 H ,
 m) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 8 1 (3 H , s) , 3 . 5 8 - 3 . 5 1 (3 H , m)
 , 3 . 3 8 - 3 . 0 2 (5 H , m) , 2 . 8 4 - 2 . 8 0 (1 H , m) , 2 . 7 7 - 2 .
 5 3 (4 H , m) , 2 . 4 9 - 2 . 2 6 (7 H , m) , 1 . 7 6 - 1 . 5 9 (2 H , m)
 MS (ES^+) m/z 6 5 3 . 4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

20

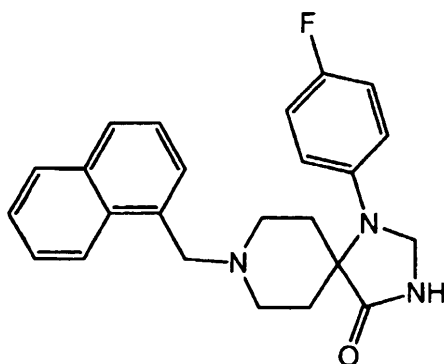
【 実施例 1 3 】

【 0 3 8 9 】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - ナフタレン - 1 - イルメチル - 1 , 3 , 8 - トリ
 アザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 5 0 7

【 0 3 9 0 】

【 化 9 2 】



30

【 0 3 9 1 】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン -
 4 - オン (1 . 0 g 、 4 . 0 1 ミリモル) とナフタレン - 1 - カルバルデヒド (0 . 7 5
 g 、 4 . 8 1 ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン (6 0 m L) に溶解させた。次に、こ
 の反応混合物に窒素雰囲気下 0 で トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (1 . 2 7 g 、
 6 . 0 1 ミリモル) を加えた後、この反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。次に、こ
 の反応混合物を 1 N の NaOH と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、
 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空中で蒸発させることで粗油を得た。こ
 の粗油をフラッシュクロマトグラフィー (3 % メタノール / ジクロロメタン) で精製する
 ことで表題の化合物を固体として得た。

40

^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 3 9 - 8 . 3 6 (1 H , m) , 7 . 8

50

7 - 7.75 (2H, m), 7.56 - 7.37 (4H, m), 6.99 - 6.85 (4H, m), 4.67 (2H, s), 3.97 (2H, s), 2.91 - 2.83 (4H, m), 2.42 - 2.31 (2H, m), 1.75 - 1.71 (2H, m)
 MS (ES⁺) m/z 390.1 (M+H)⁺。

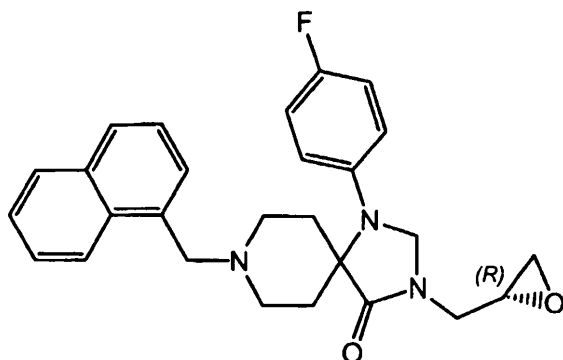
【実施例 14】

【0392】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - ナフタレン - 1 - イルメチル - (R) - 3 - オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 514

【0393】

【化93】



【0394】

(R) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - ナフタレン - 1 - イルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (0.218 g、0.559 ミリモル) を N, N - ジメチルホルムアミド (2.2 mL) に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下 0 で水素化ナトリウム (鉱油中 60%、30 mg、0.727 ミリモル) を加えた後、この反応混合物を 0 で 40 分間撹拌した。次に、この反応混合物に 0 で (S) - エピクロロヒドリン (0.13 mL、1.679 ミリモル) を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下室温で 18 時間撹拌した後、水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (2% メタノール / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.38 - 8.35 (1H, m), 7.87 - 7.75 (2H, m), 7.56 - 7.37 (4H, m), 6.99 - 6.86 (4H, m), 4.78 - 4.65 (2H, m), 4.08 - 3.97 (3H, m), 3.21 - 3.12 (2H, m), 2.95 - 2.82 (5H, m), 2.61 - 2.59 (1H, m), 2.40 - 2.30 (2H, m), 1.72 - 1.59 (2H, m)
 MS (ES⁺) m/z 446.3 (M+H)⁺。

【実施例 15】

【0395】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (5 - フェニル - チエン - 2 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 546

【0396】

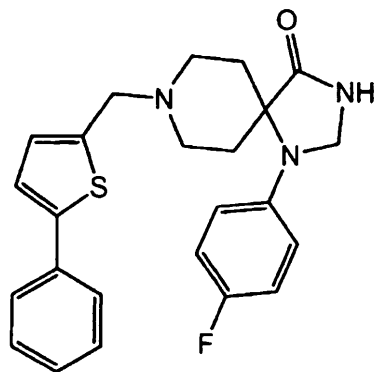
10

20

30

40

【化 9 4】



10

【0397】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 15 g、0 . 601 ミリモル) と 5 - フェニル - チエン - 2 - カルバルデヒド (0 . 136 g、0 . 722 ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン (12 mL) に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下 0 でトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0 . 192 g、0 . 902 ミリモル) を加えた後、この反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。この反応混合物を 1 N の NaOH と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (2% メタノール / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7 . 59 - 7 . 56 (2 H, m), 7 . 38 - 7 . 33 (2 H, m), 7 . 27 - 7 . 22 (1 H, m), 7 . 18 - 7 . 13 (1 H, m), 7 . 05 - 6 . 92 (4 H, m), 6 . 87 (1 H, d, J = 3 . 6 Hz), 6 . 26 (1 H, br s), 4 . 67 (2 H, s), 3 . 75 (2 H, s), 2 . 87 - 2 . 78 (4 H, m), 2 . 40 - 2 . 30 (2 H, m), 1 . 76 (2 H, d, J = 14 . 1 Hz)

MS (ES⁺) m/z 422 . 1 (M + H)⁺。

【実施例 16】

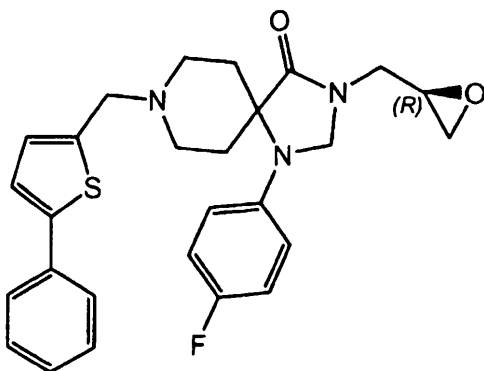
【0398】

30

(R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - オキシラニルメチル - 8 - (5 - フェニル - チエン - 2 - イル - メチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 541

【0399】

【化 9 5】



40

【0400】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (5 - フェニル - チエン - 2 - イル - メチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 105 g、0 . 249 ミリモル) を N, N - ジメチルホルムアミド (2 . 5 mL) に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下 0 で水素化ナトリウム (鉱油中 60%、13 mg、0 . 32

50

3ミリモル)を加えた後、この反応混合物を0 で40分間撹拌した。次に、この反応混合物に0 で(S)-エピクロロヒドリン(0.058mL、0.747ミリモル)を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下室温で18時間撹拌した後、水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー(2%メタノール/ジクロロメタン)で精製することで表題の化合物を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.59 - 7.55 (2H, m), 7.38 - 7.33 (2H, m), 7.27 - 7.22 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$), 7.05 - 6.92 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J = 3.5\text{ Hz}$), 4.77 (1H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$), 4.66 (1H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$), 4.06 - 3.99 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.20 - 3.13 (2H, m), 2.95 - 2.82 (3H, m), 2.60 - 2.58 (1H, m), 2.38 - 2.30 (2H, m), 1.75 - 1.67 (2H, m)

MS (ESI⁺) m/z 478.2 (M+H)⁺。

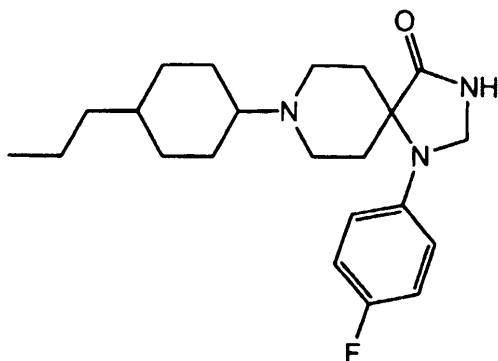
【実施例17】

【0401】

1-(4-フルオロ-フェニル)-8-(4-プロピル-シクロヘキシル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号504

【0402】

【化96】



【0403】

1-(4-フルオロ-フェニル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(0.25g、1.00ミリモル)を乾燥トルエン(10mL)に溶解させた。次に、この反応混合物に4-プロピル-シクロヘキサノン(0.14g、1.00ミリモル)、モレキュラーシーブ4A粉末(0.5g)を加えた後、この反応混合物を窒素雰囲気下で18時間還流させた。この反応混合物を室温に冷却した後、セライトに通して濾過した。そのセライトのケーキを乾燥ジクロロメタンで洗浄した後、その濾液を一緒にして真空下で蒸発乾固させた。その残留物を乾燥テトラヒドロフラン(4mL)と乾燥メタノール(0.5mL)に溶解させた。次に、この溶液にシアノホウ水素化ナトリウム(21mg)を加え、氷酢酸を数滴滴下して溶液のpHをpH4に調整した後の反応混合物を窒素雰囲気下室温で48時間撹拌した。この反応混合物を1NのNaOHと酢酸エチルで分離させた。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー(2-4%メタノール/ジクロロメタンの勾配)で精製することで表題の化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.02 - 6.93 (4H, m), 6.54 (1H, br d, $J = 9.1\text{ Hz}$), 4.67 (2H, s), 3.05 - 2.70 (4H, m), 2.38 - 2.15 (3H, m), 1.9 - 1.11 (15H, m), 0.94 - 0.84 (3H, m)

MS (ESI⁺) m/z 374.0 (M+H)⁺。

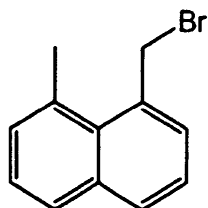
【実施例18】

【 0 4 0 4 】

1 - ブロモメチル - 8 - メチル - ナフタレン

【 0 4 0 5 】

【 化 9 7 】



10

【 0 4 0 6 】

1, 8 - ジメチル - ナフタレン (1 . 3 0 g、8 . 3 2 ミリモル) を乾燥四塩化炭素 (8 0 m L) に溶解させた。この反応混合物に N - ブロモスクシニミド (1 . 3 9 g、7 . 8 2 ミリモル)、ジベンゾイルパーオキサイド (6 m g、触媒) を加えた後、この反応混合物を窒素雰囲気下で 6 時間還流させた。この反応混合物を室温に冷却し、冷却時に沈澱物が生じ、そしてその沈澱物を濾過で分離した。その濾液に真空下で蒸発を受けさせることで表題の化合物を固体として得て、それをさらなる段階で追加的精製なしに用いた。

【 実施例 1 9 】

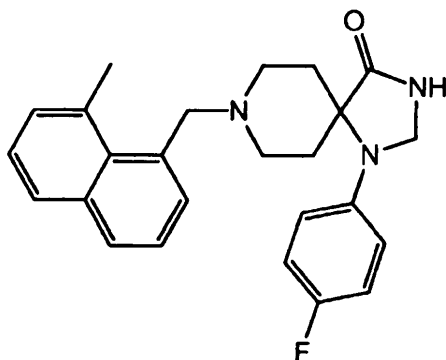
【 0 4 0 7 】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 5 4 7

20

【 0 4 0 8 】

【 化 9 8 】



30

【 0 4 0 9 】

1 - ブロモメチル - 8 - メチル - ナフタレン (1 . 7 2 g、7 . 3 1 ミリモル) と 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (1 . 2 9 g、5 . 1 7 ミリモル) を N, N - ジメチルホルムアミド (5 0 m L) に溶解させた。炭酸カリウム (2 . 4 g、1 5 . 5 2 ミリモル) とヨウ化カリウム (0 . 0 2 g) を加えた後の反応混合物を窒素雰囲気下 3 0 ° で 1 8 時間撹拌した。この反応混合物を水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗固体を得た。この粗固体をジエチルエーテルから結晶化させることで表題の化合物を固体として得た。

40

¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 7 9 - 7 . 7 6 (1 H , m) , 7 . 7 2 - 7 . 6 9 (1 H , m) , 7 . 3 9 - 7 . 3 0 (4 H , m) , 6 . 9 8 - 6 . 9 2 (2 H , m) , 6 . 8 7 - 6 . 8 2 (2 H , m) , 6 . 2 4 (1 H , b r s) , 4 . 6 6 (2 H , s) , 4 . 0 1 (2 H , s) , 3 . 1 2 (3 H , s) , 2 . 8 6 - 2 . 7 8 (4 H , m) , 2 . 3 3 - 2 . 2 3 (2 H , m) , 1 . 7 2 (2 H , d , J = 1 4 . 1 H z)
MS (E S ⁺) m / z 4 0 4 . 2 (M + H) ⁺。

【 実施例 2 0 】

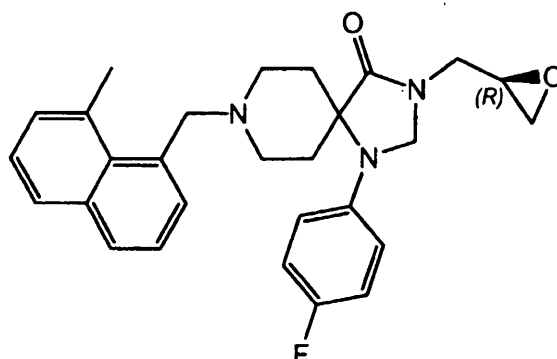
【 0 4 1 0 】

50

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) -
3 - (R) - オキシラニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4
- オン 化合物番号 5 5 3

【 0 4 1 1 】

【 化 9 9 】



10

【 0 4 1 2 】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル)
- 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 9 1 g 、 2 . 2 5 ミ
リモル) を N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 . 5 m L) に溶解させた。次に、この反
応混合物に窒素雰囲気下 0 で水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 1 1 7 m g 、 2 . 9 3
ミリモル) を加え、この反応混合物を 0 で 1 時間撹拌した後、室温に温めた。次に、こ
の反応混合物に (S) - エピクロロヒドリン (0 . 5 3 m L 、 6 . 7 6 ミリモル) を加え
た。この反応混合物を窒素雰囲気下室温で 1 8 時間撹拌した後、水と酢酸エチルで分離さ
せた。その有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空
下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (2 . 5 %
メタノール / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

20

¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 7 8 - 7 . 7 5 (1 H , m) , 7 . 7
1 - 7 . 6 8 (1 H , m) , 7 . 3 9 - 7 . 3 0 (4 H , m) , 6 . 9 9 - 6 . 9 2 (2
H , m) , 6 . 8 8 - 6 . 8 3 (2 H , m) , 4 . 7 6 (1 H , d , J = 4 . 8 H z) ,
4 . 6 4 (1 H , d , J = 4 . 8 H z) , 4 . 0 (2 H , s) , 3 . 2 1 - 3 . 1 1 (6
H , m) , 2 . 8 6 - 2 . 7 8 (5 H , m) , 2 . 6 0 - 2 . 5 8 (1 H , m) , 2 . 3
0 - 2 . 2 2 (2 H , m) , 1 . 7 0 - 1 . 6 2 (2 H , m)

30

MS (E S ⁺) m / z 4 6 0 . 2 (M + H) ⁺。

【 実施例 2 1 】

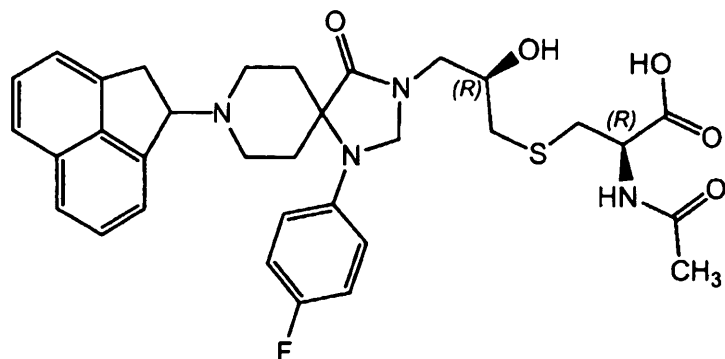
【 0 4 1 3 】

3 - { 3 - [8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - オキ
ソ - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デシ - 3 - イル] - 2 - (R) - ヒドロキ
シ - プロピルスルファニル } - 2 - アセチルアミノ - (R) - プロピオン酸 化合物番号
1 0 0

【 0 4 1 4 】

40

【化 100】



10

【0415】

8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (R) - オキシラニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 022 g、0 . 048 ミリモル) と N - アセチル - L - システイン (0 . 03 g、0 . 184 ミリモル) をエタノール (1 mL) に溶解させた。この反応混合物を 80 に 18 時間加熱した後、室温に冷却して、溶媒を真空下で蒸発させることで油を得た。この油を水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油を調製用 TLC 板 (10 % メタノール / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を油として得た。

20

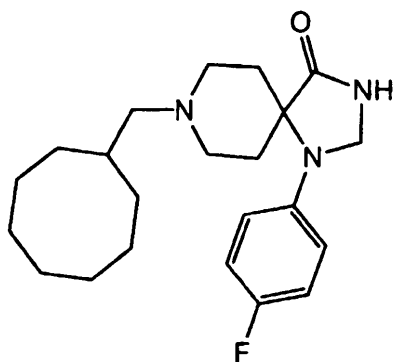
【実施例 22】

【0416】

8 - シクロオクチルメチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 582

【0417】

【化 101】



30

【0418】

Kawamoto, H 他、Tetrahedron 2001、57、981 - 986 に記述されている手順に従って合成したシクロオクタンカルバルデヒド (0 . 676 g、4 . 8 ミリモル) をトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (1 . 2 g、6 ミリモル) を添加しておいた 0 のテトラヒドロフラン (無水、100 mL) 中で 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (1 g、4 ミリモル) と反応させた。次に、この反応物を室温で一晩撹拌した。その有機層を 1 N の水酸化ナトリウム、水そして食塩水で分離させた。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過することで透明な残留物を得た。その残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製することで表題の化合物を白色粉末として得た。

40

MS (エレクトロスプレー) = 374 . 1 (MH^+)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1 . 1 - 1 . 9 (m, 15 H), 2 . 1 (d, 2 H), 2 . 2 - 2 . 4 (m, 2 H), 2 . 7 (d, 4 H), 3 . 3 (d, 2 H), 4 . 7 (s, 2 H), 6 . 4 (s, 1 H), 6 . 8 - 7 . 0 (m, 4 H)。

50

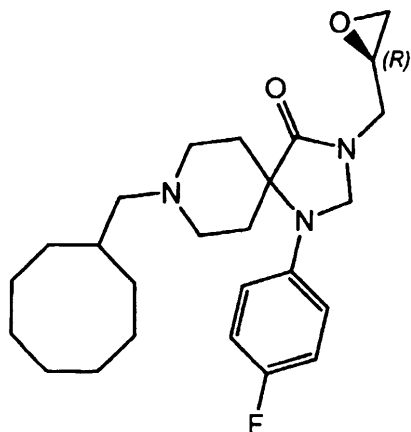
【実施例 23】

【0419】

8 - シクロオクチルメチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - (R) - 3 - オキシラニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 540

【0420】

【化102】



10

【0421】

8 - シクロオクチルメチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (4 . 3 g 、 8 ミリモル) を NMP (150 mL) に溶解させた後、0 で撹拌した。この反応混合物に水素化ナトリウム (鋇油中 60 % の分散液、0 . 75 g 、 18 . 7 ミリモル) を加えた後、撹拌を 0 で更に 30 分間行った。(S) - (+) - エピクロロヒドリン (1 . 88 mL 、 24 ミリモル) を加えた後、この反応物を室温で一晩撹拌した。次に、この反応物を水と酢酸エチルで分離させた。その有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過した。溶媒を蒸発させることで表題の化合物を油として得た。

20

MS (エレクトロスプレー) = 430 . 5 (MH +)

^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) 1 . 1 - 1 . 9 (m , 17 H) , 2 . 15 (d , 2 H) , 2 . 2 - 2 . 4 (m , 2 H) , 2 . 5 - 2 . 85 (m , 4 H) , 3 . 1 (m , 2 H) , 4 . 0 (m , 1 H) , 4 . 65 (d , 1 H) , 4 . 75 (d , 1 H) , 6 . 8 - 7 . 0 (m , 4 H) 。

30

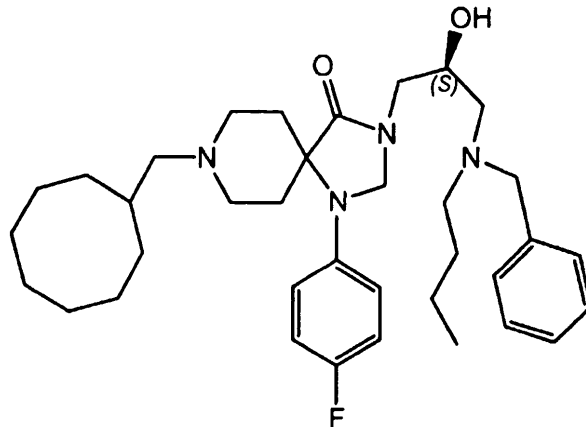
【実施例 24】

【0422】

3 - [3 - (ベンジル - プチル - アミノ) - 2 - (S) - ヒドロキシ - プロピル] - 8 - シクロオクチルメチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 64

【0423】

【化 1 0 3】



10

【 0 4 2 4】

シクロオクチルメチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (R) - オキシラニル
メチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (3 . 4 g 、 8 ミリ
モル) を無水エタノール (7 5 m L) に溶解させ、N - プチルベンジルアミン (3 . 1 m
L 、 1 7 . 6 ミリモル) と混合した後、還流に一晩加熱した。溶媒を蒸発させた後、その
結果として得た残留物をカラムクロマトグラフィー (5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) で精
製することで遊離塩基を油として得た。この油 (2 . 2 g 、 3 . 7 ミリモル) をジエチル
エーテル (1 0 m L) に溶解させた後、0 で H C l (1 1 m L 、 ジエチルエーテル中 1
M) と反応させた。その結果として生じた結晶を濾過で集めた後、エタノールを用いて再
結晶化させることで表題の化合物を白色粉末として 1 g 得た。

20

M S (エレクトロスプレー) = 5 9 3 . 5 (M H ⁺) 、 5 9 2 . 6

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) 1 . 1 (m , 3 H) , 1 . 3 - 1 . 9 (m , 1 5 H) , 2 . 1 (m , 2 H) , 2 . 4 (m , 2 H) , 2 . 9 - 3 . 6 (m , 1 4 H) , 3 . 6 5 - 3 . 8 (m , 2 H) , 4 . 2 (m , 1 H) , 4 . 3 - 4 . 3 (m , 3 H) , 4 . 8 (m , 2 H) , 7 . 0 - 7 . 2 (m , 4 H) , 7 . 4 - 7 . 7 (m , 5 H) 。

【実施例 2 5】

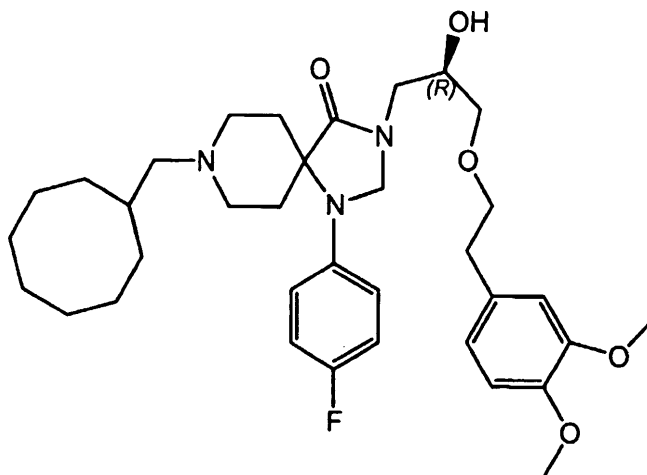
【 0 4 2 5】

8 - シクロオクチルメチル - 3 - { 3 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エトキシ] - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル } - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 1 0 5

30

【 0 4 2 6】

【化 1 0 4】



40

【 0 4 2 7】

3 , 4 - ジメトキシフェネチルアルコールを N M P (2 m L) に溶解させて 3 0 分間攪

50

拌した。NaH（油中60%の分散液）を加えた後の混合物を30分間撹拌した。8-シクロオクチルメチル-1-(4-フルオロ-フェニル)-3-(S)-オキシラニルメチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(0.2g、0.46ミリモル)を加えた後の反応物を室温で一晩撹拌した。この反応物を飽和NaHCO₃溶液と酢酸エチルで分離させた。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗生成物を得た。逆相クロマトグラフィー(AcCN/水)による精製で表題の化合物を固体状のトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS(エレクトロスプレー)=612.1(MH⁺)、522.0、402.2

¹H NMR(300MHz, CD₃OD) 1.3-1.8(m, 14H), 2.0-2.1(m, 4H), 2.2-2.4(m, 2H), 2.8(t, 2H), 3.0(d, 2H), 3.35-3.8(m, 13H), 3.9(m, 4H), 4.7(m, 2H), 6.8(m, 3H), 7.1(m, 4H)。

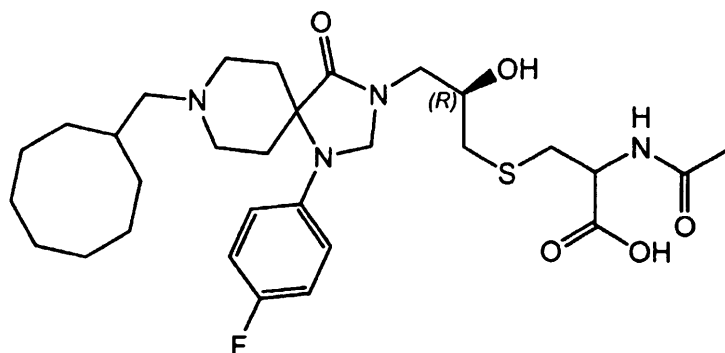
【実施例26】

【0428】

2-アセチルアミノ-3-{3-[8-シクロオクチルメチル-1-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デシ-3-イル]-2-(R)-ヒドロキシ-プロピルスルファニル}-プロピオン酸 化合物番号100

【0429】

【化105】



【0430】

1-(4-フルオロフェニル)-3R-オキサリニル-メチル-8-シクロオクチルメチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(0.06g、0.14ミリモル)を無水エタノール(1mL)に溶解させ、N-アセチルシステイン(68mg、0.42ミリモル)と混合した後、70℃に一晩加熱した。溶媒を蒸発させた後、その結果として得た残留物を逆相クロマトグラフィー(AcCN/水)で精製することで表題の化合物を固体状のトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS(エレクトロスプレー)=593.8(MH⁺)。

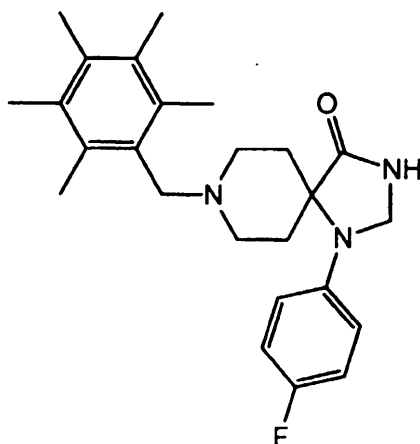
【実施例27】

【0431】

1-(4-フルオロ-フェニル)-8-ペンタメチルフェニルメチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号583

【0432】

【化 1 0 6】



10

【0 4 3 3】

ペンタメチルベンズアルデヒド（4 g、23ミリモル、商業的に入手可能）をトリアセトキシホウ水素化ナトリウム（8.2 g、42ミリモル）を添加しておいた0 のテトラヒドロフラン（無水、250 mL）中で1 - （4 - フルオロ - フェニル） - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン（5.5 g、20ミリモル）と反応させた。次に、この反応物を室温で一晩撹拌した。その有機層を1 Nの水酸化ナトリウム、水そ

20

MS（エレクトロスプレー）= 410.5（MH⁺）、250.0

¹H NMR（300 MHz, DMSO - d₆） 1.6（d, 2H）, 2.2 - 2.3（m, 17H）, 2.6 - 2.8（m, 4H）, 3.55（s, 2H）, 4.5（s, 2H）, 6.8（m, 2H）, 7.1（t, 2H）, 8.65（s, 1H）。

【実施例 2 8】

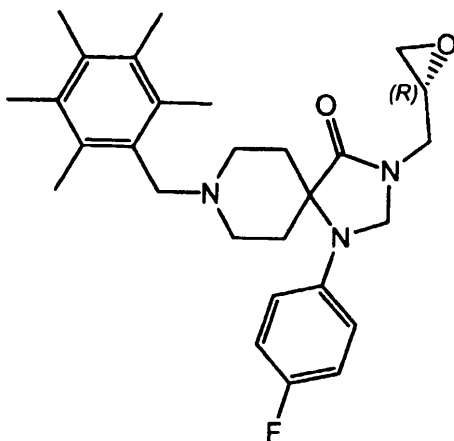
【0 4 3 4】

1 - （4 - フルオロ - フェニル） - 3 R - オキシラニルメチル - 8 - ペンタメチルフェニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン 化合物番号 5 8

30

【0 4 3 5】

【化 1 0 7】



40

【0 4 3 6】

1 - （4 - フルオロ - フェニル） - 8 - ペンタメチルフェニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン（0.6 g、1.46ミリモル）をNMP（5 mL）に溶解させた後、室温で撹拌した。水素化ナトリウム（油中60%の分散液、0

50

． 1 1 g、 1 . 6 ミリモル)を加えた後の混合物を更に 3 0 分間撹拌した。S - (+) - エピクロロヒドリン (0 . 3 m l、 3 . 2 ミリモル)を加えた後の反応物を室温で一晩撹拌した。次に、この反応物を水と酢酸エチルで分離させた。その有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過した。溶媒を蒸発させることで表題の化合物を油として得た。

MS (エレクトロスプレー) = 4 6 6 . 1 (MH +)。

【実施例 2 9】

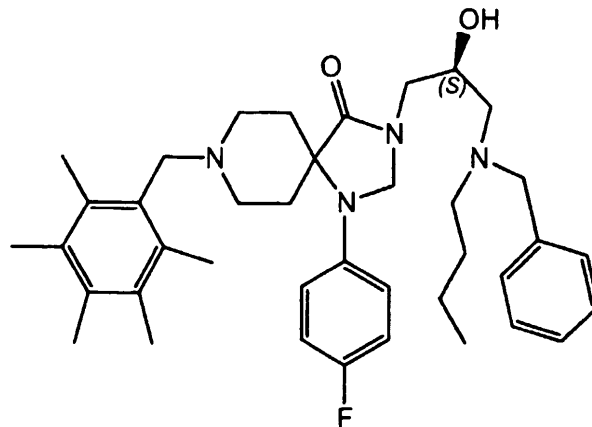
【 0 4 3 7】

3 - [3 - (ベンジル - ブチル - アミノ) - 2 - (S) - ヒドロキシ - プロピル] - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - ペンタメチルフェニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 2 8 0

10

【 0 4 3 8】

【化 1 0 8】



20

【 0 4 3 9】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 R - オキシラニルメチル - 8 - ペンタメチルフェニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 1 g、 0 . 2 1 ミリモル)を無水エタノール (7 5 m L) に溶解させ、N - ブチルベンジルアミン (0 . 1 m L、 0 . 6 ミリモル)と混合した後、還流に一晩加熱した。溶媒を蒸発させた後、その結果として得た残留物を逆相クロマトグラフィー (A c C N / 水) で精製することで表題の化合物を油として得た。

30

MS (エレクトロスプレー) = 6 2 9 . 2 (MH +)、 4 6 8 . 9、 3 1 5 . 2、 3 1 1 . 9、 1 6 1 . 1

¹ H NMR (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) 1 . 0 (m , 3 H) , 1 . 3 (m , 2 H) , 1 . 8 (m , 2 H) , 1 . 9 (m , 2 H) , 2 . 2 5 (d , 9 H) , 2 . 3 (s , 6 H) , 3 . 2 (m , 3 H) , 3 . 4 (m , 4 H) , 3 . 9 (m , 3 H) , 4 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 4 (m , 4 H) , 4 . 8 (m , 2 H) , 7 . 0 (m , 3 H) , 7 . 5 (m , 9 H)。

【実施例 3 0】

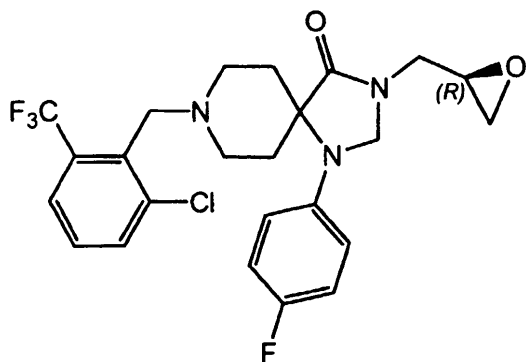
【 0 4 4 0】

8 - (2 - クロロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 R - オキシラニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 5 7 8

40

【 0 4 4 1】

【化 1 0 9】



10

【 0 4 4 2】

8 - (2 - クロロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 3 g 、 0 . 6 8 ミリモル) を NMP (2 0 m L) に溶解させた後、室温で撹拌した。水素化ナトリウム (油中 6 0 % の分散液、0 . 0 6 6 g 、 0 . 9 5 ミリモル) を加えた後の混合物を更に 3 0 分間撹拌した。S - (+) - エピクロロヒドリン (0 . 1 4 m L 、 1 . 5 ミリモル) を加えた後の反応物を室温で一晩撹拌した。次に、この反応物を水と酢酸エチルで分離させた。その有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過した。溶媒を蒸発させることで表題の化合物を油として得た。

20

^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 1 . 6 (m , 2 H) , 2 . 3 (m , 2 H) , 2 . 7 (m , 2 H) , 2 . 9 (b t , 2 H) , 3 . 1 (m , 1 H) , 3 . 8 (s , 2 H) , 4 . 0 (d , 1 H) , 4 . 6 (d , 1 H) , 4 . 8 (d , 2 H) , 6 . 8 (m , 2 H) , 6 . 9 5 (m , 2 H) , 7 . 2 (t , 1 H) , 7 . 6 (t , 2 H) 。

【実施例 3 1】

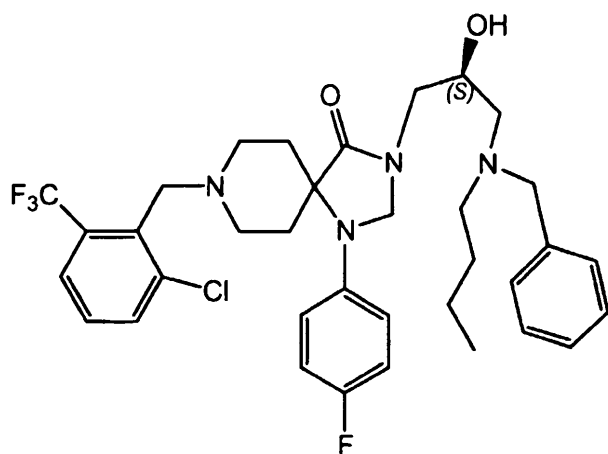
【 0 4 4 3】

3 - [3 - (ベンジル - ブチル - アミノ) - 2 - (S) - ヒドロキシ - プロピル] - 8 - (2 - クロロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 4 5 6

【 0 4 4 4】

30

【化 1 1 0】



40

【 0 4 4 5】

8 - (2 - クロロ - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 R - オキシラニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 0 5 g 、 0 . 1 ミリモル) を無水エタノール (0 . 5 m L) に溶解させ、N - ブチルベンジルアミン (0 . 0 5 m L 、 0 . 4 ミリモル) と混合した後、還流に一晩加熱した。溶媒を蒸発させた後、その結果として得た残留物を逆カラムクロマトグラフィー (A c C N / 水) で精製することで表題の化合物を油として得た。

50

MS (エレクトロスプレー) = 661.0 (MH⁺)、571.1、331.4

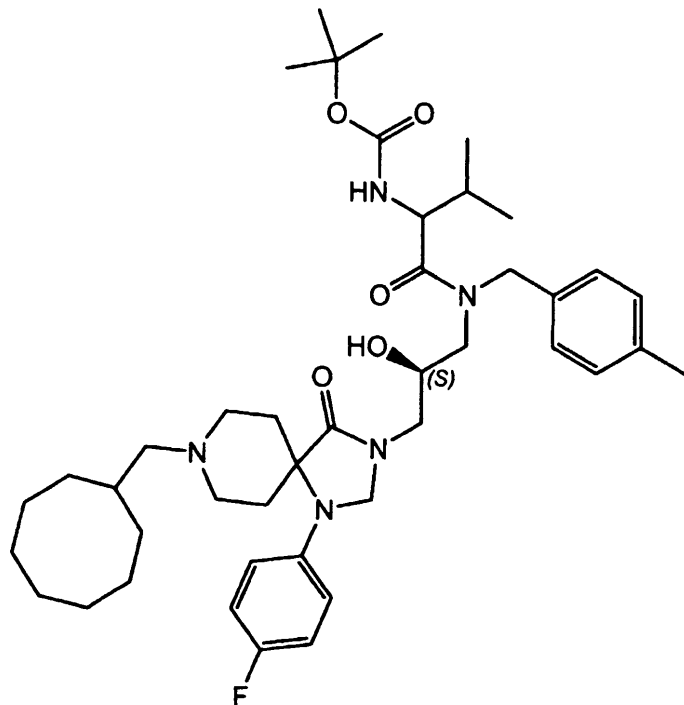
【実施例 32】

【0446】

{ 1 - [{ 3 - [8 - シクロオクチルメチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - オキシ - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デシ - 3 - イル] - 2 - (S) - ヒドロキシ - プロピル } - (4 - メチル - ベンジル) - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピル } - カルバミン酸 t - ブチルエステル 化合物番号 79

【0447】

【化 111】



【0448】

8 - シクロオクチルメチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチル - ベンジルアミノ) - プロピル] - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0.05 g、0.091 ミリモル) を DMF (1 mL) に溶解させ、Boc-D-パリン (0.02 g、0.091 ミリモル)、HBTU (0.035 g、0.09 ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL) と混合した後、室温で一晩撹拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ と酢酸エチルで分離させた。その有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで表題の化合物を油として得た。

MS (エレクトロスプレー) = 751.5 (MH⁺)、749.8、373.6、372.8、203.1、171.1

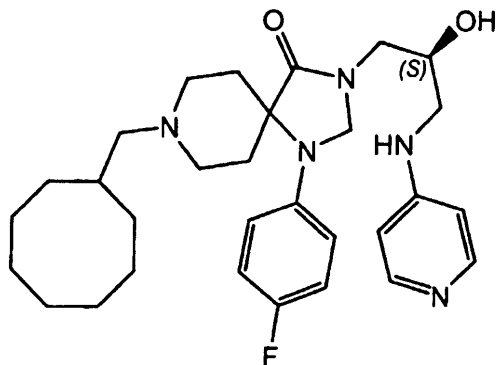
【実施例 33】

【0449】

8 - シクロオクチルメチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - (S) - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) - プロピル] - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 36

【0450】

【化 1 1 2】



10

【0 4 5 1】

シクロオクチルメチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (R) - オキシラニル
メチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 5 g 、 1 . 1
6 ミリモル) を無水エタノール (1 m L) に溶解させ、 4 - アミノピリジン (0 . 5 m L
、 5 . 3 ミリモル) と混合した後、還流に一晩加熱した。溶媒を蒸発させた後、その結果
として得た残留物を逆相カラムクロマトグラフィー (アセトニトリル / 水) で精製するこ
とで表題の化合物を油として得た。

^1H NMR (300 MHz , CD_3OD) 1 . 35 (m , 2 H) , 1 . 5 - 1 . 7 (m , 13 H) , 1 . 9 (s , 9 H) , 1 . 95 (m , 1 H) , 2 . 4 (m , 2 H) , 3 . 1 (d , 2 H) , 3 . 2 (m , 2 H) , 3 . 4 (m , 2 H) , 3 . 55 (d , 2 H) , 4 . 0 (m , 1 H) , 4 . 15 (m , 1 H) , 4 . 3 (m , 1 H) , 6 . 8 (d , 2 H) , 7 . 1 (m , 4 H) , 8 . 1 (d , 2 H) 。

20

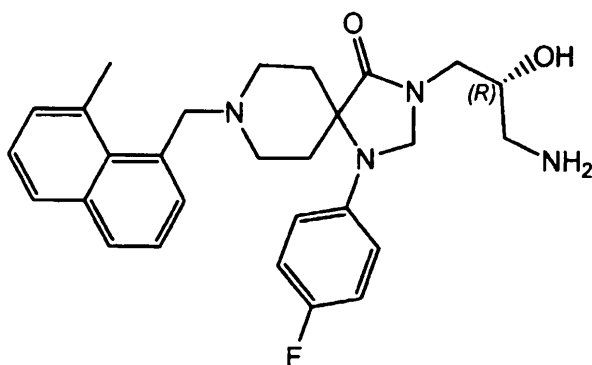
【実施例 3 4】

【0 4 5 2】

3 - (3 - アミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 4 3 8

【0 4 5 3】

【化 1 1 3】



30

40

【0 4 5 4】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 3 - (S) - オキシラニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 06 g 、 0 . 13 ミリモル) をエチルアルコール (2 m L) とメチルアルコール (0 . 4 m L) に溶解させた。次に、この溶液に濃水酸化アンモニウム (1 m L) を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて 40 で 2 時間撹拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール中 2 . 0 M のアンモニアを 5 . 0 % / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) 7 . 77 - 7 . 75 (1 H , m) , 7 . 7

50

1 - 7.68 (1H, m), 7.37 - 7.30 (4H, m), 6.97 - 6.91 (2H, m), 6.87 - 6.83 (2H, m), 4.74 (2H, s), 4.0 (2H, s), 3.79 - 3.74 (1H, m), 3.57 - 3.52 (1H, m), 3.41 - 3.36 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.91 - 2.74 (4H, m), 2.66 - 2.61 (1H, m), 2.30 - 2.23 (2H, m), 1.66 (2H, d, J = 13.7 Hz)

MS (ES⁺) m/z 477.1 (M + H)⁺。

【実施例 35】

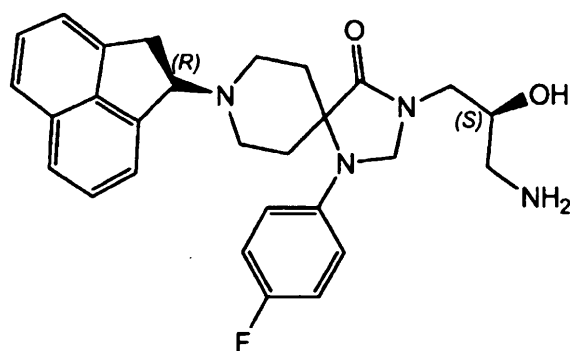
【0455】

(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 3 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - (S) - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 424

10

【0456】

【化 114】



20

【0457】

(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (R) - オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (0.514 g、1.123 ミリモル) をエチルアルコール (16 mL) に溶解させた。次に、この溶液に濃水酸化アンモニウム (8 mL) を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて 40 で 2 時間半攪拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで表題の化合物を発泡体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.68 - 7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 - 7.49 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.03 - 6.94 (4H, m), 4.97 - 4.94 (1H, m), 4.76 - 4.72 (2H, m), 3.74 (1H, br s), 3.55 - 3.48 (2H, m), 3.38 - 3.32 (2H, m), 3.16 - 3.03 (2H, m), 2.88 - 2.82 (2H, m), 2.59 (1H, br s), 2.44 - 2.41 (2H, m), 2.31 - 2.24 (1H, m), 1.76 - 1.62 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 475.2 (M + H)⁺。

40

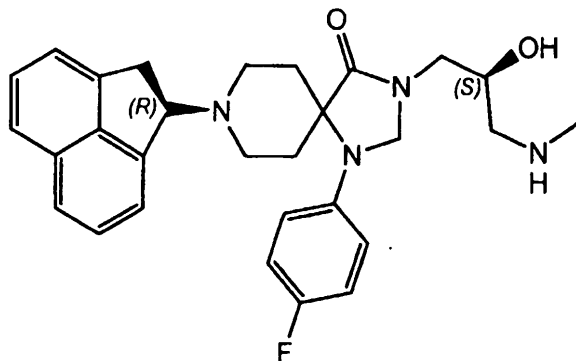
【実施例 36】

【0458】

(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルアミノ - (S) - プロピル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 437

【0459】

【化 1 1 5】



10

【0 4 6 0】

(R)-8-アセナフテン-1-イル-1-(4-フルオロ-フェニル)-3-(R)-オキシランメチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(0.045 g、0.098ミリモル)をエチルアルコール(2 mL)に溶解させた。次に、この溶液にTHF中2.0 Mのメチルアミン溶液(1 mL)を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて40℃で2時間半撹拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで表題の化合物を発泡体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.68 - 7.64 (1 H, m), 7.59 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.53 - 7.49 (2 H, m), 7.45 (1 H, t), 7.26 - 7.24 (1 H, m), 7.03 - 6.94 (4 H, m), 4.96 - 4.93 (1 H, m), 4.78 - 4.73 (2 H, m), 3.86 - 3.83 (1 H, m), 3.55 - 3.47 (2 H, m), 3.37 - 3.30 (2 H, m), 3.16 - 2.99 (2 H, m), 2.87 - 2.79 (2 H, m), 2.70 - 2.66 (1 H, m), 2.52 - 2.23 (6 H, m), 1.75 - 1.61 (2 H, m)
MS (ES⁺) m/z 489.3 (M+H)⁺。

20

【実施例 37】

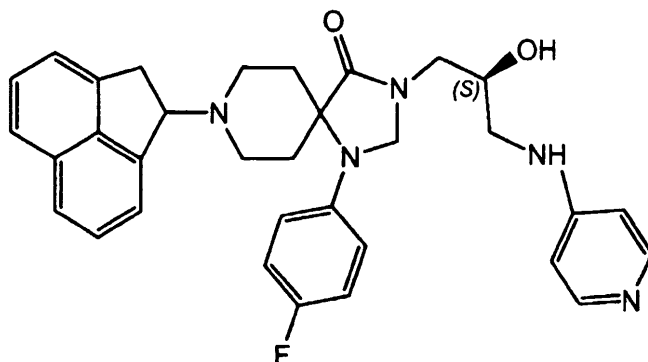
【0 4 6 1】

8-アセナフテン-1-イル-1-(4-フルオロ-フェニル)-3-[2-ヒドロキシ-3-(ピリジン-4-イルアミノ)-プロピル]-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号 327

30

【0 4 6 2】

【化 1 1 6】



40

【0 4 6 3】

8-アセナフテン-1-イル-1-(4-フルオロ-フェニル)-3-(R)-オキシランメチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(0.100 g、0.21ミリモル)を無水エチルアルコール(0.5 mL)に溶解させ、4-アミノピリジン(0.2 mL)と混合した後、還流に一晩加熱した。溶媒を蒸発させた後、その結果として得た残留物を逆相クロマトグラフィー(MeCN/水)で精製することで表題の化合物を油として得た。

50

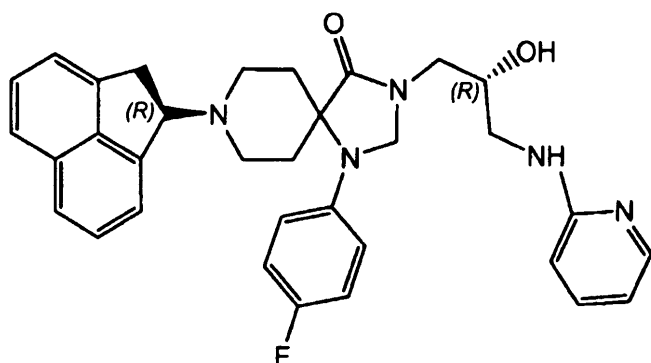
【実施例 38】

【0464】

(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - (R) - プロピル] - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 421

【0465】

【化 117】



10

【0466】

ナトリウムアミド (0.0085 g、0.21ミリモル) と 2 - アミノピリジン (0.0165 g、0.17ミリモル) をトルエン (0.25 mL) とベンゼン (0.15 mL) に入れて懸濁させた。次に、この反応混合物に (R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (S) - オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (0.100 g、0.21ミリモル) を加えた。この混合物を窒素下で一晩還流させ、室温に冷却した後、食塩水とジクロロメタンで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール中 2.0 M のアンモニアを 3.25 % / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を油として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.98 - 7.96 (1 H, m), 7.69 - 7.65 (1 H, m), 7.60 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.53 - 7.51 (2 H, m), 7.47 - 7.40 (1 H, m), 7.28 - 7.26 (1 H, m), 7.03 - 6.92 (4 H, m), 6.66 - 6.47 (3 H, m), 5.08 - 5.04 (1 H, m), 4.98 - 4.94 (1 H, m), 4.79 - 4.73 (2 H, m), 4.0 - 3.94 (1 H, m), 3.72 - 3.61 (2 H, m), 3.57 - 3.49 (1 H, m), 3.40 - 3.28 (2 H, m), 3.14 - 3.02 (2 H, m), 2.85 - 2.81 (1 H, m), 2.44 - 2.26 (3 H, m), 1.74 - 1.25 (2 H, m)

30

MS (ESI⁺) m/z 552.3 ($M + H$)⁺.

【実施例 39】

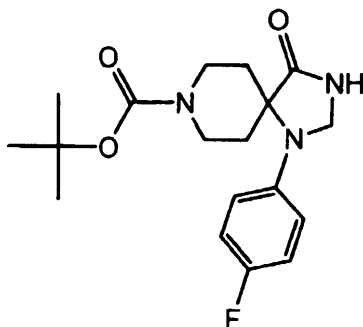
【0467】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - オキソ - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 8 - カルボン酸 t - ブチルエステル 化合物番号 535

40

【0468】

【化 1 1 8】



10

【0 4 6 9】

ジ - t - ブチルジカーボネート (2 . 2 g、10 . 0 ミリモル) と 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (2 . 5 g、10 . 0 ミリモル) をジオキサン (50 mL) と水 (100 mL) に溶解させた。次に、ナトリウムヒドロゲノカーボネート (1 . 7 g、20 ミリモル) を加えた後の反応混合物を窒素雰囲気下室温で 18 時間撹拌した。この反応混合物に濃縮を真空下で受けさせた後、それを水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで固体を得た。熱酢酸エチルを用いた再結晶化で表題の化合物を白色固体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8 . 25 (1 H, br s), 7 . 0 - 6 . 95 (2 H, m), 6 . 82 - 6 . 77 (2 H, m), 4 . 71 (2 H, s), 4 . 08 - 3 . 8 (2 H, m), 3 . 65 - 3 . 40 (2 H, m), 2 . 35 - 2 . 15 (2 H, m), 1 . 8 - 1 . 65 (2 H, m), 1 . 48 (9 H, s)

MS (ES^+) m/z 372 . 1 (MNa^+) .

【実施例 40】

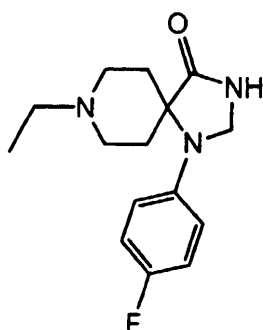
【0 4 7 0】

8 - エチル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 536

【0 4 7 1】

30

【化 1 1 9】



40

【0 4 7 2】

2 - ヨードエタン (0 . 47 g、3 . 0 ミリモル) と 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 6 g、2 . 4 ミリモル) をアセトニトリル (15 mL) に溶解させた。次に、炭酸カリウム (0 . 66 g、4 . 8 ミリモル) を加えた後の反応混合物を窒素雰囲気下室温で 18 時間撹拌した。この反応混合物を水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。その粗油をフラッシュクロマトグラフィー (30 - 50 の酢酸エチル / ヘキサン) で精製することで表題の化合物を油として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7 . 03 - 6 . 93 (4 H, m), 6 . 4

50

6 (1H, br s), 4.67 (2H, s), 2.82 - 2.69 (4H, m), 2.48 (2H, q), 2.31 - 2.21 (2H, m), 1.81 - 1.76 (2H, m), 1.08 (3H, t)

MS (ES⁺) m/z 278.2 (M+H)⁺。

【実施例 41】

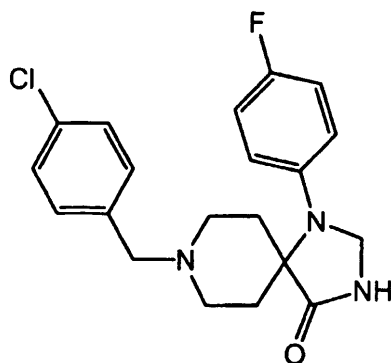
【0473】

8 - (4 - クロロ - ベンジル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 508

【0474】

【化 120】

10



20

【0475】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (3.0 g、12.03 ミリモル) と 4 - クロロ - ベンズアルデヒド (2.03 g、14.44 ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン (120 mL) に溶解させた。次に、反応混合物に窒素雰囲気下 0 でトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (3.82 g、18.05 ミリモル) を加えた後、この反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。次に、この反応混合物を 1 N の NaOH と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。その粗油をフラッシュクロマトグラフィー (3.5 % メタノール / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を白色発泡体として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.30 - 7.15 (4H, m), 7.01 - 6.87 (4H, m), 4.63 (2H, s), 3.47 (2H, s), 2.78 - 2.65 (4H, m), 2.31 - 2.0 (2H, m), 1.73 - 1.68 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 374.1 (M+H)⁺。

【実施例 42】

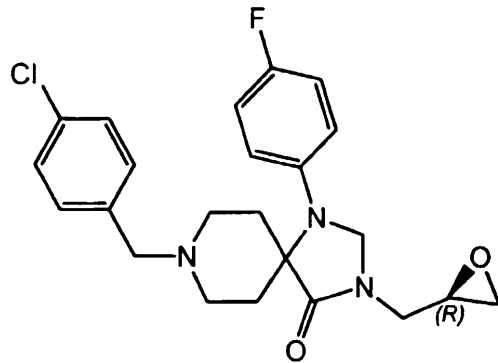
【0476】

8 - (4 - クロロ - ベンジル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (R) - オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 513

40

【0477】

【化 1 2 1】



10

【0 4 7 8】

8 - (4 - クロロ - ベンジル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (0.220 g, 0.588 ミリモル) を N, N - ジメチルホルムアミド (2.2 mL) に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下 0 で水素化ナトリウム (鉱油中 60%、31 mg, 0.765 ミリモル) を加えた後、この反応混合物を 0 で 40 分間撹拌した。次に、この反応混合物に 0 で (S) - エピクロロヒドリン (0.14 mL, 1.765 ミリモル) を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下室温で 18 時間撹拌した後、水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (2% メタノール / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.32 - 7.26 (4 H, m), 7.04 - 6.91 (4 H, m), 4.77 (1 H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.66 (1 H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.06 - 3.99 (1 H, m), 3.52 (3 H, s), 3.20 - 3.14 (2 H, m), 2.85 - 2.68 (5 H, m), 2.60 - 2.58 (1 H, m), 2.33 - 2.23 (2 H, m), 1.73 - 1.60 (2 H, m)
MS (ES⁺) m/z 430.2 (M + H)⁺。

【実施例 4 3】

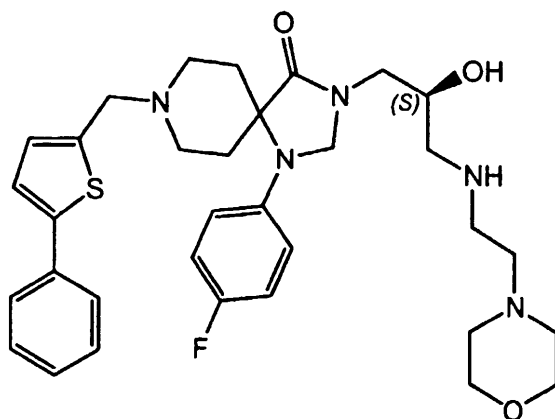
【0 4 7 9】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - (S) - [2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - プロピル] - 8 - (5 - フェニル - チエン - 2 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 293

30

【0 4 8 0】

【化 1 2 2】



40

【0 4 8 1】

(R) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 3 - オキシラニルメチル - 8 - (5 - フェ

50

ニル - チエン - 2 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 0 2 g、0 . 0 4 1 ミリモル) を無水エタノール (1 m L) に溶解させ、2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミン (1 6 . 3 m g、0 . 1 2 5 ミリモル) と混合した後、撹拌下で 7 0 ° に一晩加熱した。溶媒を蒸発させた後、その結果として得た残留物をフラッシュクロマトグラフィー (9 % メタノール / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を油として得た。

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 5 9 - 7 . 5 6 (2 H , m) , 7 . 3 8 - 7 . 3 3 (2 H , m) , 7 . 2 8 - 7 . 2 5 (2 H , m) , 7 . 1 4 (1 H , d , J = 3 . 6 H z) , 7 . 0 4 - 6 . 9 1 (3 H , m) , 6 . 8 7 (1 H , d , J = 3 . 5 H z) , 4 . 8 0 - 4 . 7 6 (2 H , m) , 3 . 8 6 - 3 . 6 9 (6 H , m) , 3 . 6 1 - 3 . 5 5 (1 H , m) , 3 . 3 6 - 3 . 2 9 (1 H , m) , 2 . 8 5 - 2 . 7 1 (7 H , m) , 2 . 5 8 - 2 . 3 2 (1 0 H , m) , 1 . 7 2 (2 H , d , J = 1 3 . 7 H z)
MS (E S ⁺) m / z 6 0 8 . 3 (M + H) ⁺。

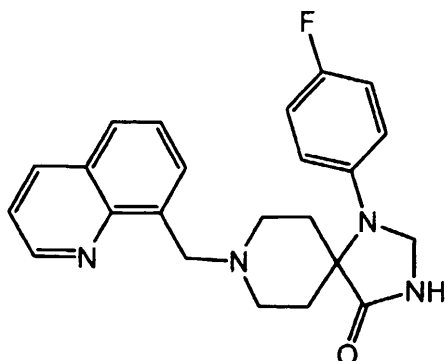
【実施例 4 4】

【 0 4 8 2 】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - キノリン - 8 - イルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 5 2 2

【 0 4 8 3 】

【 化 1 2 3 】



【 0 4 8 4 】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 1 5 g、0 . 6 0 1 ミリモル) とキノリン - 8 - カルバルデヒド (0 . 1 1 3 g、0 . 7 2 2 ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン (1 2 m L) に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下 0 ° でトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0 . 1 9 2 g、0 . 9 0 2 ミリモル) を加えた後、この反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。次に、この反応混合物を 1 N の N a O H と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (5 % メタノール / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 9 3 - 8 . 9 1 (1 H , m) , 8 . 1 4 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 8 9 (1 H , b r s) , 7 . 7 1 (1 H , m) , 7 . 5 5 (1 H , t , J = 7 . 7 H z) , 7 . 4 1 - 7 . 3 8 (1 H , m) , 7 . 0 5 - 7 . 0 1 (4 H , m) , 6 . 7 9 (1 H , b r s) , 4 . 6 9 (2 H , s) , 4 . 3 5 (2 H , s) , 3 . 0 1 - 2 . 9 0 (4 H , m) , 2 . 4 1 (2 H , b r s) , 1 . 8 0 (2 H , d , J = 1 3 . 8 H z)
MS (E S ⁺) m / z 3 9 1 . 0 (M + H) ⁺。

【実施例 4 5】

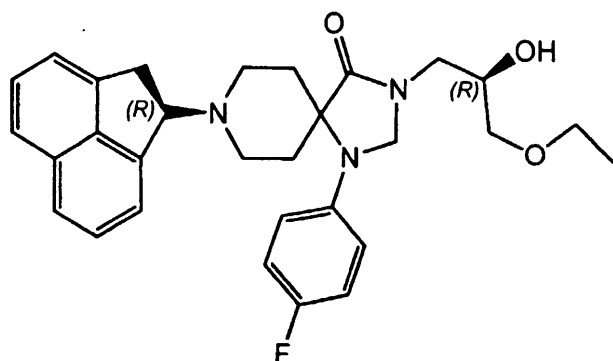
【 0 4 8 5 】

(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 3 - (R) - (3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5]

デカン - 4 - オン 化合物番号 5 7 1

【 0 4 8 6 】

【 化 1 2 4 】



10

【 0 4 8 7 】

(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (R) オキシラニル - メチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 0 8 4 g 、 0 . 1 8 3 ミリモル) をエタノール (4 m L) に溶解させた。この反応混合物を 8 0 に 1 8 時間加熱した後、室温に冷却して、溶媒を真空下で蒸発させることで油を得た。この油を水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (4 % [メタノール中 2 . 0 M のアンモニア] / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を油として得た。

20

^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 7 . 6 9 - 7 . 6 6 (1 H , m) , 7 . 6 1 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ H z}$) , 7 . 5 4 - 7 . 5 0 (2 H , m) , 7 . 4 4 (1 H , t) , 7 . 2 7 - 7 . 2 5 (1 H , m) , 7 . 0 5 - 6 . 9 0 (4 H , m) , 4 . 9 8 - 4 . 9 0 (1 H , m) , 4 . 7 7 - 4 . 7 1 (2 H , m) , 4 . 0 3 - 3 . 9 8 (1 H , m) , 3 . 5 7 - 3 . 3 1 (8 H , m) , 3 . 1 6 - 3 . 0 1 (3 H , m) , 2 . 8 8 - 2 . 8 5 (1 H , m) , 2 . 4 3 (2 H , b r s) , 2 . 3 2 - 2 . 2 4 (1 H , m) , 1 . 7 7 - 1 . 6 2 (2 H , m) , 1 . 1 8 (3 H , t) ;

MS (ES $^+$) m/z 5 0 4 . 3 (M + H) $^+$ 。

30

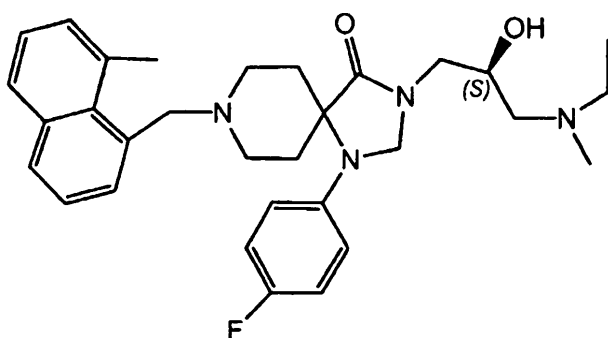
【 実施例 4 6 】

【 0 4 8 8 】

3 - [3 - (エチル - メチル - アミノ) - 2 - ヒドロキシ - (S) - プロピル] - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 4 4 0

【 0 4 8 9 】

【 化 1 2 5 】



40

【 0 4 9 0 】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 3 - (R) - オキシラニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン -

50

4 - オン (0 . 0 2 g 、 0 . 0 4 3 ミリモル) をエチルアルコール (2 m L) に溶解させた。次に、この溶液に N - メチルエチルアミン (0 . 2 m L) を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて 4 0 ° で 3 時間撹拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール中 2 . 0 M のアンモニアを 5 . 0 % / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を油として得た。

^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) 7 . 7 7 - 7 . 7 5 (1 H , m) , 7 . 7 1 - 7 . 6 8 (1 H , m) , 7 . 3 8 - 7 . 3 0 (4 H , m) , 6 . 9 6 - 6 . 9 1 (2 H , m) , 6 . 8 8 - 6 . 8 4 (2 H , m) , 4 . 8 2 - 4 . 7 5 (2 H , m) , 4 . 0 8 - 3 . 9 8 (3 H , m) , 3 . 6 1 - 3 . 5 7 (1 H , m) , 3 . 3 4 - 3 . 2 9 (1 H , m) , 3 . 1 1 (3 H , s) , 2 . 8 3 - 2 . 5 4 (8 H , m) , 2 . 4 4 (3 H , s) , 2 . 3 2 - 2 . 2 3 (2 H , m) , 1 . 6 8 - 1 . 6 3 (2 H , m) ; 1 . 1 5 (3 H , t , J = 7 . 2 \text{ Hz})

MS (ES⁺) m / z 5 1 9 . 3 (M + H)⁺。

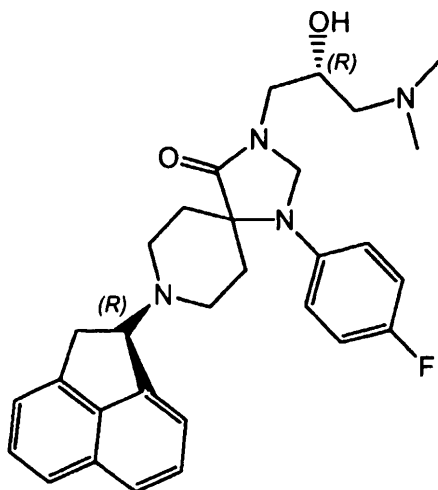
【実施例 4 7】

【 0 4 9 1 】

(R) - アセナフテン - 1 - イル - 3 - (3 - ジメチルアミノ - 2 - ヒドロキシ - (R) - プロピル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 4 2 3

【 0 4 9 2 】

【 化 1 2 6 】



【 0 4 9 3 】

(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (S) オキシラニルメチル - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 0 5 7 g 、 0 . 1 2 4 ミリモル) をエチルアルコール (2 m L) に溶解させた。次に、この溶液に THF 中 2 . 0 M のジメチルアミン溶液 (1 m L) を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて 4 0 ° で 2 . 5 時間撹拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール中 2 . 0 M のアンモニアを 6 . 0 % / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

^1H NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) 7 . 6 8 - 7 . 6 5 (1 H , m) , 7 . 5 9 (1 H , d , J = 8 . 2 \text{ Hz}) , 7 . 5 2 - 7 . 4 9 (2 H , m) , 7 . 4 4 (1 H , t) , 7 . 2 6 - 7 . 2 5 (1 H , m) , 7 . 0 3 - 6 . 9 4 (4 H , m) , 4 . 9 7 - 4 . 9 4 (1 H , m) , 4 . 8 3 - 4 . 8 0 (2 H , m) , 4 . 7 7 - 4 . 7 5 (1 H , m) , 3 . 8 7 - 3 . 8 1 (1 H , m) , 3 . 6 0 - 3 . 0 3 (7 H , m) , 2 . 8 5 - 2 . 8 2 (1 H , m) , 2 . 4 9 - 2 . 4 2 (2 H , m) , 2 . 3 2 - 2 . 2 4 (8 H , m) , 1 . 7 5 - 1 . 6 2 (2 H , m)

MS (ES⁺) m/z 503.3 (M+H)⁺。

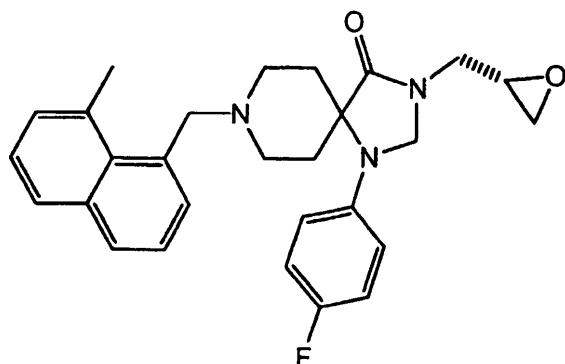
【実施例48】

【0494】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 3 - (S) - オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 550

【0495】

【化127】



10

【0496】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (2.0 g、4.95ミリモル) を N, N - ジメチルホルムアミド (25.0 mL) に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下 0 で水素化ナトリウム (鉱油中 60%、238 mg、5.94ミリモル) を加えた後、この反応混合物を 0 で 1 時間撹拌した。次に、この反応混合物に 0 で (2R) - (-) - グリシジル - 3 - ニトロベンゼンスルホネート (1.54 g、5.94ミリモル) を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下 0 で 1 時間に続いて室温で 18 時間撹拌した後、水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空中で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (2.5% メタノール / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.78 - 7.76 (1H, m), 7.73 - 7.69 (1H, m), 7.38 - 7.31 (4H, m), 6.99 - 6.91 (2H, m), 6.89 - 6.84 (2H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.01 (2H, s), 3.20 - 3.11 (6H, m), 2.86 - 2.77 (5H, m), 2.61 - 2.59 (1H, m), 2.31 - 2.21 (2H, m), 1.69 - 1.63 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 460.2 (M+H)⁺。

【実施例49】

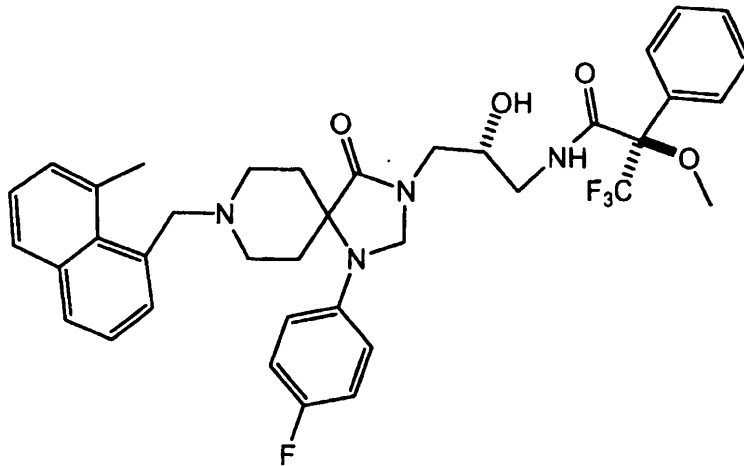
【0497】

3, 3, 3 - トリフルオロ - N - { 3 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 4 - オキソ - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デシ - 3 - イル] - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル } - 2 - メトキシ - 2 - フェニル - (R) - プロピオンアミド 化合物番号 615

40

【0498】

【化 1 2 8】



10

【0499】

3 - (3 - アミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 0 1 1 8 g , 0 . 0 2 4 ミリモル) をジクロロメタン (1 . 0 m L) とピリジン (0 . 1 5 m L) に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下 0 ° で (S) - (+) - 1 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニルアセチルクロライド (8 . 7 m g , 0 . 0 3 4 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 0 ° で 1 時間撹拌した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗発泡体を得た。この粗発泡体を酢酸エチルに溶解させた後、逐次的に 0 . 5 N の H C l 水溶液で 2 回、Na H C O ₃ 水溶液で 2 回、そして食塩水で洗浄し、Na ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで白色発泡体を得た。

20

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 7 8 - 7 . 7 5 (1 H , m) , 7 . 7 1 - 7 . 6 8 (1 H , m) , 7 . 6 4 - 7 . 6 1 (1 H , m) , 7 . 5 6 - 7 . 5 4 (2 H , m) , 7 . 4 2 - 7 . 4 0 (3 H , m) , 7 . 3 9 - 7 . 3 0 (3 H , m) , 6 . 9 7 - 6 . 9 3 (2 H , m) , 6 . 8 7 - 6 . 8 3 (2 H , m) , 4 . 7 0 (1 H , d , J = 4 . 9 H z) , 4 . 6 4 (1 H , d , J = 4 . 9 H z) , 3 . 9 9 (3 H , s) , 4 . 0 1 (1 H , s) , 3 . 6 0 - 3 . 5 4 (1 H , m) , 3 . 4 5 - 3 . 3 2 (5 H , m) , 3 . 1 (3 H , s) , 2 . 8 2 - 2 . 7 4 (4 H , m) , 2 . 2 4 - 2 . 2 0 (2 H , m) , 1 . 7 0 - 1 . 6 3 (4 H , m)

30

M S (E S ⁺) m / z 6 9 3 . 0 (M + H) ⁺。

【実施例 5 0】

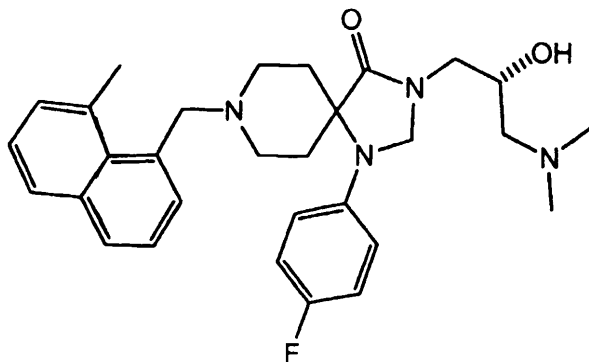
【0500】

3 - (3 - ジメチルアミノ - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 4 4 1

【0501】

40

【化 1 2 9】



10

【0 5 0 2】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 3 - (S) オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン (0.035 g, 0.07 ミリモル) をエチルアルコール (2 mL) に溶解させた。次に、この溶液にメタノール中 2.0 M のジメチルアミン溶液 (1.0 mL、2.0 ミリモル) を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて 45 で 3 時間撹拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール中 2.0 M のアンモニアを 5.0 % ノジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.78 - 7.75 (1 H, m), 7.71 - 7.68 (1 H, m), 7.38 - 7.31 (4 H, m), 6.96 - 6.91 (2 H, m), 6.88 - 6.84 (2 H, m), 4.80 (1 H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.77 (1 H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.01 (2 H, m), 3.95 - 3.87 (1 H, m), 3.62 - 3.58 (1 H, m), 3.31 - 3.26 (1 H, m), 3.11 (3 H, s), 2.86 - 2.78 (6 H, m), 2.36 - 2.22 (9 H, m), 1.68 - 1.63 (2 H, m)

MS (ES^+) m/z 505.4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【実施例 5 1】

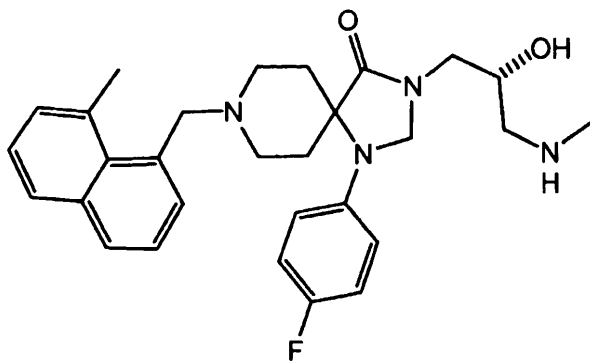
【0 5 0 3】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - (R) - ヒドロキシ - 3 - メチルアミノ - プロピル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン 化合物番号 660

30

【0 5 0 4】

【化 1 3 0】



40

【0 5 0 5】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 3 - (S) オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン (0.05 g, 0.109 ミリモル) をメタノール (3 mL) に溶解させた。次に、この溶液にメタノール中 2.0 M のメチルアミン溶液 (1.0 mL、2.0 ミリモル) を

50

加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて40℃で3時間撹拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー（メタノール中2.0Mのアンモニアを5.0% / ジクロロメタン）で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.78 - 7.75 (1H, m), 7.71 - 7.68 (1H, m), 7.38 - 7.31 (4H, m), 6.96 - 6.91 (2H, m), 6.88 - 6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.00 (2H, m), 3.97 - 3.86 (1H, m), 3.58 - 3.53 (1H, m), 3.43 - 3.35 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.84 - 2.69 (7H, m), 2.56 - 2.49 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.31 - 2.24 (2H, m), 1.67 - 1.64 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 491.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

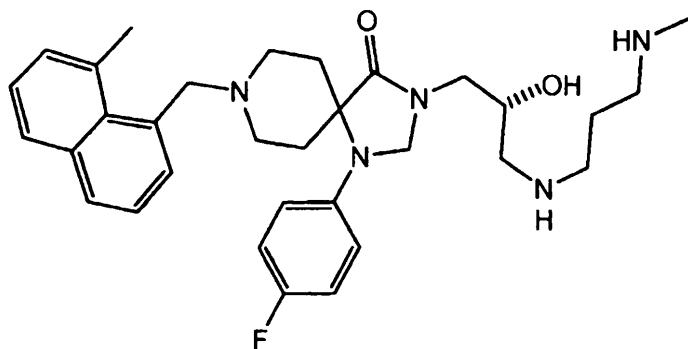
【実施例52】

【0506】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (R) - ヒドロキシ - 3 - (3 - メチルアミノ - プロピルアミノ) - プロピル] - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン 化合物番号656

【0507】

【化131】



【0508】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 3 - (S) オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン (0.035 g, 0.07ミリモル) をメタノール (4 mL) に溶解させた。次に、この溶液に N - メチル - 1 - 3 - プロパンジアミン (0.027 g, 0.35ミリモル) を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて45℃で12時間撹拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー（メタノール中2.0Mのアンモニアを5.0% / ジクロロメタン）で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.78 - 7.75 (1H, m), 7.71 - 7.68 (1H, m), 7.38 - 7.30 (4H, m), 6.95 - 6.91 (2H, m), 6.87 - 6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, $J = 5.05$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 5.05$ Hz), 4.00 (2H, s), 3.96 - 3.89 (1H, m), 3.58 - 3.54 (1H, m), 3.32 - 3.30 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.85 - 2.77 (6H, m), 2.65 - 2.58 (1H, m), 2.49 - 2.12 (10H, m), 1.68 - 1.63 (4H, m)

MS (ES^+) m/z 548.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【実施例53】

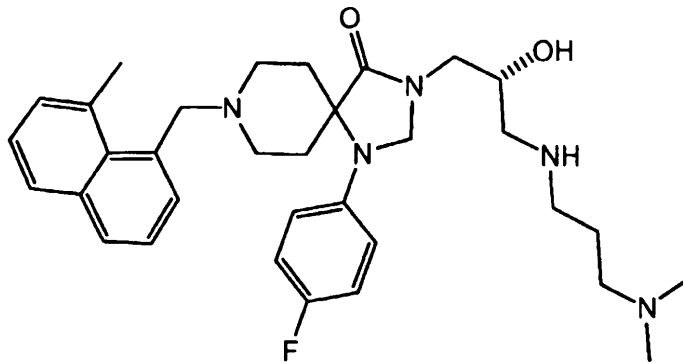
【0509】

3 - [3 - (3 - ジメチルアミノ - プロパンアミノ) - 2 - (R) - ヒドロキシ - プロピル] - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン 化合物番号657

ル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン 化合物番号 666

【0510】

【化132】



10

【0511】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 3 - (S) オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン (0.037 g, 0.07 ミリモル) をエタノール (2 mL) に溶解させた。次に、この溶液にジメチルアミノプロピルアミン (0.03 g, 0.3 ミリモル) を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて 45 で 12 時間撹拌した。次に、溶媒を真空中で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール中 2.0 M のアンモニアを 5.0 % / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.78 - 7.75 (1 H, m), 7.71 - 7.68 (1 H, m), 7.38 - 7.30 (4 H, m), 6.97 - 6.90 (2 H, m), 6.87 - 6.82 (2 H, m), 4.78 - 4.73 (2 H, m), 4.00 (2 H, s), 3.96 - 3.82 (1 H, m), 3.59 - 3.53 (1 H, m), 3.37 - 3.30 (1 H, m), 3.12 (3 H, s), 2.86 - 2.50 (9 H, m), 2.35 - 2.11 (11 H, m), 1.68 - 1.59 (4 H, m)

MS (ES⁺) m/z 562.2 (M+H)⁺。

30

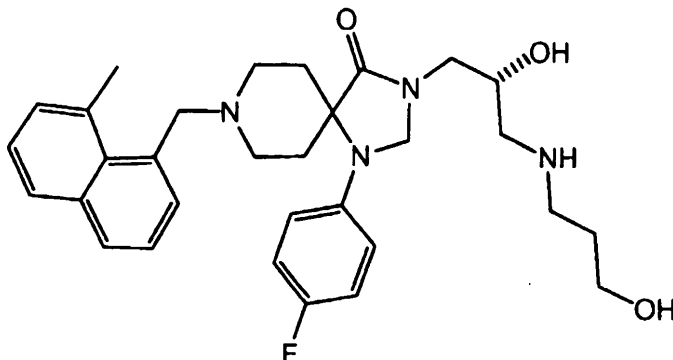
【実施例 54】

【0512】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - (R) - ヒドロキシ - 3 - (3 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - プロピル] - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン 化合物番号 651

【0513】

【化133】



40

【0514】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 3 - (S) オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 -

50

オン (1 . 1 6 g、 2 . 5 ミリモル) をメタノール (2 0 m L) に溶解させた。次に、この溶液に 3 - アミノ - 1 - プロパノール (0 . 3 7 5 g、 5 . 0 ミリモル) を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて 4 0 ° で 1 2 時間撹拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール中 2 . 0 M のアンモニアを 5 . 0 % / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

^1H NMR (3 0 0 MHz, CDCl_3) 7 . 7 8 - 7 . 7 5 (1 H, m), 7 . 7 1 - 7 . 6 8 (1 H, m), 7 . 3 8 - 7 . 3 0 (4 H, m), 6 . 9 7 - 6 . 9 0 (2 H, m), 6 . 8 7 - 6 . 8 2 (2 H, m), 4 . 7 4 - 4 . 7 0 (2 H, m), 3 . 9 9 (2 H, s), 3 . 9 6 - 3 . 9 0 (1 H, m), 3 . 8 1 - 3 . 7 7 (2 H, m), 3 . 4 7 - 3 . 4 2 (3 H, m), 3 . 1 1 (3 H, s), 2 . 9 1 - 2 . 5 6 (1 0 H, m), 2 . 3 0 - 2 . 2 0 (2 H, m), 1 . 7 6 - 1 . 6 3 (4 H, m)

MS (ES^+) m / z 5 3 5 . 2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

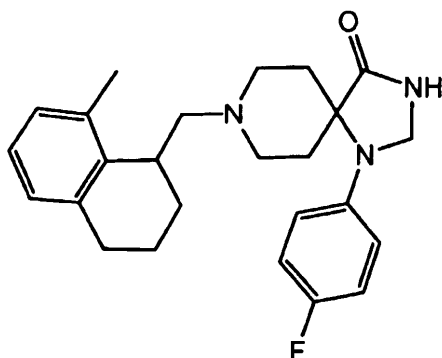
【実施例 5 5】

【 0 5 1 5 】

1 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン 化合物番号 7 2 8

【 0 5 1 6 】

【 化 1 3 4 】



【 0 5 1 7 】

段階 A :

8 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - カルボン酸 (J . O r g . C h e m . 1 9 8 2、 4 7、 2 5 9 0 - 2 5 9 3) (0 . 0 6 6 g、 0 . 3 4 ミリモル) をテトラヒドロフラン (3 m L) に溶解させた。次に、この溶液に 0 ° でジクロロメタン中 1 . 0 M のボラン - メチルスルフィド錯体溶液 (0 . 7 m L、 0 . 6 9 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で 1 5 分間撹拌し、 2 時間還流させた後、 0 ° に冷却し、そしてこれにメタノールによるクエンチを受けさせた (q u e n c h e d)。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油を水とジエチルエーテルで分離させた。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗 (8 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - メタノールを油として得て、これを次の段階で直接用いた。

^1H NMR (4 0 0 MHz, CDCl_3) 7 . 0 5 - 6 . 9 2 (3 H, m), 3 . 7 0 - 3 . 5 9 (2 H, m), 3 . 1 5 - 3 . 1 0 (1 H, m), 2 . 8 3 - 2 . 7 1 (2 H, m), 2 . 3 4 (3 H, s), 2 . 2 1 - 2 . 1 6 (1 H, m), 1 . 9 5 - 1 . 8 3 (1 H, m), 1 . 7 9 - 1 . 6 7 (2 H, m), 1 . 5 2 (1 H, b r s)。

段階 B :

(8 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル) - メタノール (0 . 0 3 g、 0 . 1 7 ミリモル) をジクロロメタン (0 . 5 m L) に溶解させた。次に、この溶液に 1 , 1 , 1 - トリアセトキシ - 1 , 1 - ジヒドロ - 1 , 2 - ベンズヨードキ

ソール - 3 (1H) - オン [またデス - マーチンペリオジナンとしても知られる] (0.087 g、0.20ミリモル) を加えた。この反応混合物を2時間攪拌した後、飽和チオスルフェート水溶液とジクロロメタンで分離させた。その有機層を飽和チオスルフェート水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液そして食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで8 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - カルバルデヒドを固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.66 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 7.13 - 6.99 (3H, m), 3.74 - 3.72 (1H, m), 2.81 - 2.77 (2H, m), 2.37 - 2.31 (1H, m), 2.2 (3H, s), 1.95 - 1.61 (3H, m)。

段階C:

1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (0.035 g、0.14ミリモル) と8 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - カルバルデヒド (0.03 g、0.17ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン (2 mL) と乾燥ジクロロメタン (0.5 mL) に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下0 でトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0.045 g、0.21ミリモル) を加えた後、この反応混合物を室温で18時間攪拌した。次に、この反応混合物を1 Nの NaOH と酢酸エチルで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (5% メタノール / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を油として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.06 - 6.90 (7H, m), 6.56 (1H, br s), 4.68 (2H, s), 3.12 - 2.33 (12H, m), 1.91 - 1.53 (6H, m), 1.25 - 1.21 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 408.1 (M+H)⁺。

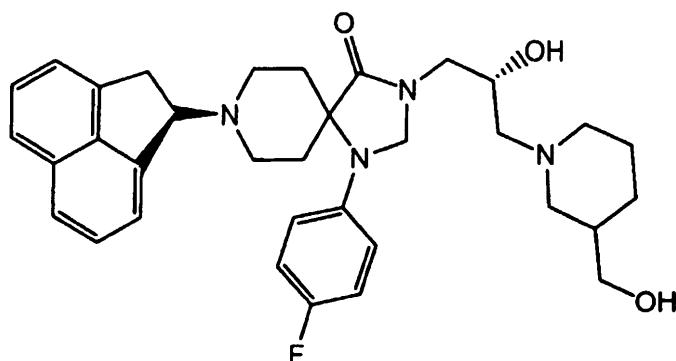
【実施例56】

【0518】

(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - (R) - プロピル] - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号695

【0519】

【化135】



【0520】

(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (S) オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (0.02 g、0.04ミリモル) をエチルアルコール (1.5 mL) に溶解させた。次に、この溶液に3 - ピペリジンメタノール (0.01 g、0.08ミリモル) を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて60 で12時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール中2.0 Mのアンモニアを6.0% / ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を発泡体として

10

20

30

40

50

得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.69 - 7.49 (4 H, m), 7.46 - 7.41 (1 H, m), 7.26 - 7.25 (1 H, m), 7.04 - 6.95 (4 H, m), 4.97 - 4.94 (1 H, m), 4.81 - 4.74 (2 H, m), 3.97 - 3.90 (1 H, m), 3.58 - 1.6 (27 H, m)

MS (ES⁺) m/z 573.3 (M+H)⁺。

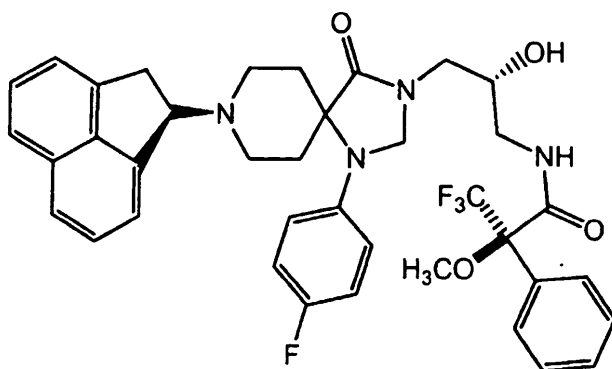
【実施例 57】

【0521】

N - { 3 - [(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - オキソ - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デシ - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - (R) - プロピル } - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メトキシ - 2 - フェニル - (R) - プロピオンアミド 化合物番号 645

【0522】

【化 136】



【0523】

(R) - 8 - アセナフテン - 1 - イル - 3 - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - (R) - プロピル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (0.02 g、0.042ミリモル) をジクロロメタン (3 mL) とピリジン (0.3 mL) に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下 0 で (S) - (+) - - メトキシ - - (トリフルオロメチル) フェニルアセチルクロライド (13.8 mg、0.055ミリモル) を加えた。この反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗発泡体を得た。この粗発泡体を酢酸エチルに溶解させた後、逐次的に 0.5 N の HCl 水溶液で 2 回、NaHCO₃ 水溶液で 2 回、そして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで表題の化合物を白色発泡体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.68 - 7.59 (3 H, m), 7.55 - 7.39 (8 H, m), 7.03 - 6.99 (2 H, m), 6.98 - 6.93 (2 H, m), 4.95 - 4.92 (1 H, m), 4.70 (1 H, d, J = 4.8 Hz), 4.65 (1 H, d, J = 4.9 Hz), 3.99 - 3.97 (1 H, s), 3.76 (1 H, s), 3.57 - 3.29 (5 H, m), 3.08 - 3.00 (2 H, m), 2.79 - 2.76 (1 H, m), 2.46 - 2.37 (1 H, m), 2.37 - 2.29 (1 H, m), 2.24 - 2.16 (1 H, m), 2.00 (3 H, s), 1.74 - 1.60 (4 H, m)

MS (ES⁺) m/z 691.3 (M+H)⁺。

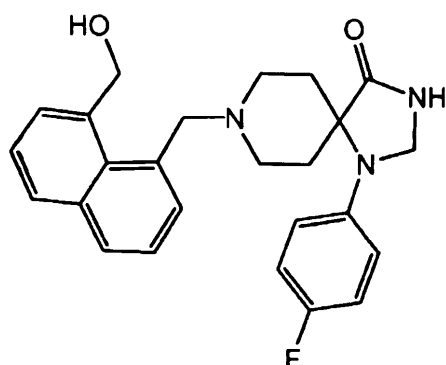
【実施例 58】

【0524】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - ヒドロキシメチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 734

【 0 5 2 5 】

【 化 1 3 7 】



10

【 0 5 2 6 】

段階 A :

[8 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ナフタレン - 1 - イル] - メタノール (A u s t . J . C h e m . 1 9 9 6 , 4 9 , 7 9 3 - 8 0 0) (0 . 2 g 、 0 . 6 6 ミリモル) をジクロロメタン (8 m L) に溶解させた。次に、この溶液に 1 , 1 , 1 - トリアセトキシ - 1 , 1 - ジヒドロ - 1 , 2 - ベンズヨードキソール - 3 (1 H) - オン [またデス - マーチンペリオジナンとしても知られる] (0 . 5 6 g 、 1 . 3 2 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 1 時間攪拌した後、飽和チオスルフェート水溶液とジクロロメタンで分離させた。その有機層を飽和チオスルフェート水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液そして食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール中 2 . 0 M のアンモニアを 6 . 0 % / ジクロロメタン) で精製することで 8 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ナフタレン - 1 - カルバルデヒドを透明な油として得た。

20

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 1 0 . 7 3 (1 H , s) , 8 . 0 5 - 7 . 9 8 (2 H , m) , 7 . 8 6 - 7 . 8 4 (1 H , m) , 7 . 6 5 - 7 . 6 3 (1 H , m) , 7 . 5 5 - 7 . 4 8 (2 H , m) , 5 . 0 7 (2 H , s) , 0 . 8 3 (9 H , s) , 0 . 0 1 (6 H , s) 。

30

段階 B :

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (0 . 0 5 6 g 、 0 . 2 2 ミリモル) と 8 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ナフタレン - 1 - カルバルデヒド (0 . 0 6 7 g 、 0 . 2 2 ミリモル) を乾燥 1 , 2 - ジクロロエタン (5 m L) に溶解させた。この反応混合物に粉碎しておいた 4 Å モレキュラーシーブ (0 . 0 2 8 g) 、触媒量の氷酢酸を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、これに窒素雰囲気下室温でトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0 . 0 7 1 g 、 0 . 3 3 ミリモル) を加えて、この反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。次に、この反応混合物を水とジクロロメタンで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油を準調製用 H P L C (0 . 5 % T F A 水溶液 / アセトニトリル) で精製することで粗 8 - [8 - (t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - ナフタレン - 1 - イルメチル] - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オンを得て、これを次の段階で直接用いた。

40

段階 C :

段階 B と同様にして調製した粗中間体にアセトニトリル (5 m L) と 5 % の T F A 水溶液 (5 m L) を加えた。この反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させることで表題の化合物を固体として得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 8 5 (1 H , b r s) , 7 . 8 6 -

50

7.81 (2H, m), 7.53 - 7.51 (1H, m), 7.43 - 7.33 (3H, m), 6.98 - 6.92 (2H, m), 6.84 - 6.79 (2H, m), 6.55 (1H, s), 5.12 (2H, br s), 4.66 (2H, s), 4.33 (1H, br s), 3.03 - 2.93 (4H, m), 2.38 - 2.31 (2H, m), 1.79 - 1.75 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 420.1 (M + H)⁺.

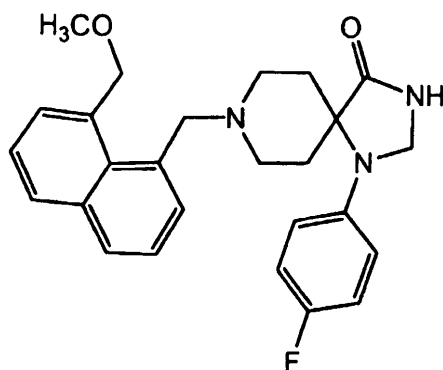
【実施例 59】

【0527】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メトキシメチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン 化合物番号 733

【0528】

【化 138】



【0529】

段階 A :

(8 - メトキシメチル - ナフタレン - 1 - イル) - メタノール (Tetrahedron Lett. 1997; 38, 8161 - 8164) (0.36 g、1.8ミリモル) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させた。次に、この溶液に 1, 1, 1 - トリアセトキシ - 1, 1 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズヨードキソール - 3 (1H) - オン [またデスマーチンペリオジナンとしても知られる] (1.5 g、3.6ミリモル) を加えた。この反応混合物を 1 時間攪拌した後、飽和チオスルフェート水溶液とジクロロメタンで分離させた。その有機層を飽和チオスルフェート水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液そして食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗 8 - メトキシメチル - ナフタレン - 1 - カルバルデヒドを得て、これを次の段階で直接用いた。

段階 B :

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ [4.5] デカン - 4 - オン (0.45 g、1.8ミリモル) と粗 8 - メトキシメチル - ナフタレン - 1 - カルバルデヒド (0.35 g、1.8ミリモル) を乾燥ジクロロメタン (25 mL) と乾燥 1, 2 - ジクロロエタン (5 mL) と氷酢酸 (0.5 mL) に溶解させた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下室温でトリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0.57 g、2.7ミリモル) を加えた後、この反応混合物を室温で 4 日間攪拌した。この反応混合物を水とジクロロメタンで分離させた。その有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 40 % の酢酸エチル) で精製することで表題の化合物を固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 - 7.80 (2H, m), 7.60 - 7.58 (1H, m), 7.49 - 7.37 (3H, m), 6.94 - 6.83 (4H, m), 6.12 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.10 (2H, s), 3.38 (3H, s), 2.91 - 2.81 (4H, m), 2.30 - 2.23 (2H, m), 1.73 - 1.70 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 434.2 (M+H)⁺。

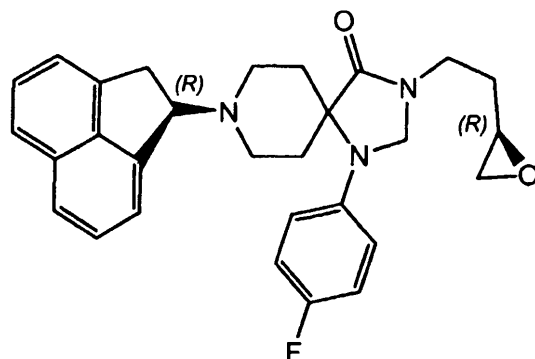
【実施例60】

【0530】

(R)-8-アセナフテン-1-イル-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(R)-オキシラン-エチル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号723

【0531】

【化139】



10

【0532】

(R)-8-アセナフテン-1-イル-1-(4-フルオロフェニル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン (0.25 g, 0.62ミリモル) を N,N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) に溶解させた。次に、この反応混合物に窒素雰囲気下 0 で水素化ナトリウム (鉱油中 60%、0.03 g, 0.80ミリモル) を加えた。この反応混合物を 0 で 30 分間撹拌した。次に、この反応混合物に 0 で 2-(R)-2-(2-ブromo-エチル)-オキシラン (0.14 g, 0.93ミリモル) を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下 0 で 1 時間に続いて室温で 18 時間撹拌した後、水と酢酸エチルで分離させた。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、溶媒を真空中で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー (6% メタノール/ジクロロメタン) で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.70 - 7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 - 7.50 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.04 - 6.93 (4H, m), 4.95 (1H, dd, J = 3.4 および 7.8 Hz), 4.64 (2H, dd, J = 4.3 および 10.7 Hz), 3.64 - 3.50 (3H, m), 3.38 - 3.31 (1H, m), 3.19 - 3.03 (2H, m), 2.97 - 2.92 (1H, m), 2.83 - 2.80 (1H, m), 2.75 - 2.73 (1H, m), 2.48 - 2.39 (3H, m), 2.29 - 2.21 (1H, m), 2.03 - 1.95 (1H, m), 1.75 - 1.62 (3H, m)

30

MS (ES⁺) m/z 472.2 (M+H)⁺。

【実施例61】

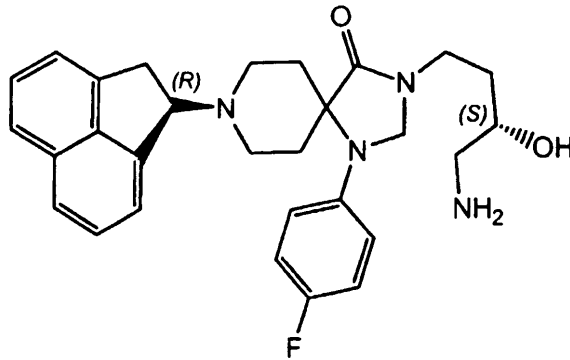
【0533】

(R)-8-アセナフテン-1-イル-3-(4-アミノ-3-(S)-ヒドロキシ-ブチル)-1-(4-フルオロフェニル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号722

40

【0534】

【化 1 4 0】



10

【0 5 3 5】

(R)-8-アセナフテン-1-イル-1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-(R)-オキシラニル-エチル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(0.03 g、0.06ミリモル)をエチルアルコール(1.0 mL)に溶解させた。次に、この溶液に濃水酸化アンモニウム(1.0 mL)を加えた後、この反応混合物を加圧フラスコに入れて40℃で7時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させることで粗油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー(メタノール中2.0 Mのアンモニアを6.0% / ジクロロメタン)で精製することで表題の化合物を発泡体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.70 - 7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.54 - 7.50 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.04 - 6.93 (4H, m), 4.96 - 4.94 (1H, m), 4.64 (2H, dd, $J = 4.3$ および 10.7 Hz), 3.86 - 3.76 (1H, m), 3.57 - 3.45 (2H, m), 3.39 - 2.98 (4H, m), 2.85 - 2.76 (2H, m), 2.65 - 2.58 (1H, m), 2.52 - 2.40 (2H, m), 2.32 - 2.24 (1H, m), 2.10 - 1.90 (3H, m), 1.76 - 1.51 (4H, m)

MS (ESI⁺) m/z 489.1 ($M + H$)⁺。

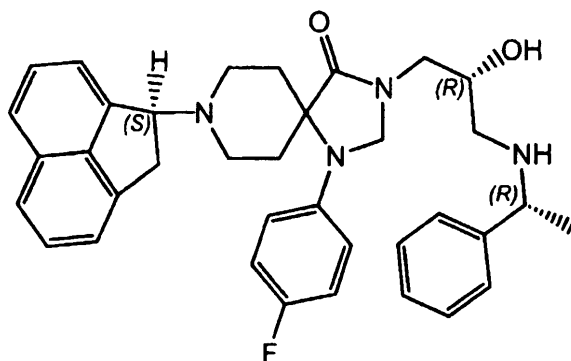
【実施例 6 2】

【0 5 3 6】

8-(S)-アセトナフテン-1-イル-1-(4-フルオロフェニル)-3-[2-(R)-ヒドロキシ-3-(1-フェニル-エチルアミノ)-プロピル]-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号 6 6 3

【0 5 3 7】

【化 1 4 1】



40

【0 5 3 8】

8-アセナフテン-1-イル-1-(4-フルオロフェニル)-3-(S)-オキシラニルメチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(0.45 g、0.98ミリモル)とR-(+)-メチルベンジルアミン(0.178 g、1.47ミリモル)をエタノール(3 mL)に溶解させた。この反応混合物を120℃に加熱して

50

マイクロ波に600秒間当てた。溶媒を真空下で蒸発させることで油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィー(80%酢酸エチル/ヘプタン)で精製することで表題の化合物を固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.65 (1H, t), 7.60 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.50 - 7.54 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.44 (1H, t), 7.07 - 7.28 (6H, m), 6.8 - 7.0 (4H, m), 4.9 (1H, m), 4.6 (2H, s), 3.8 (2H, m), 3.25 - 3.55 (5H, m), 2.95 - 3.1 (2H, m), 2.78 - 2.82 (1H, m), 2.6 (1H, m), 2.1 - 2.4 (5H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (3H, d)
MS (ESI⁺) m/z 579.2 (MH⁺), 427.2。

10

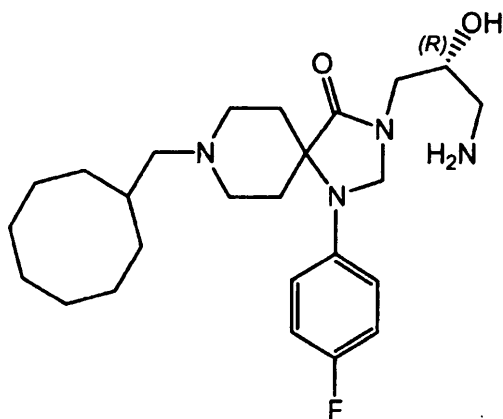
【実施例63】

【0539】

3-(3-アミノ-2-(R)-ヒドロキシ-プロピル)-8-シクロオクチルメチル-1-(4-フルオロフェニル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号620

【0540】

【化142】



20

【0541】

シクロオクチルメチル-1-(4-フルオロフェニル)-3-(S)-オキシラニルメチル-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン(0.71g、1.65ミリモル)を無水エタノール(5mL)に溶解させた後、水酸化アンモニウム(2mL、14.4ミリモル)と混合して120℃に加熱し、そしてマイクロ波に600秒間当てた。溶媒を蒸発させた後、その結果として得た残留物をカラムクロマトグラフィー(80%酢酸エチル/ヘプタン)で精製することで表題の化合物を油として得た。

30

MS (エレクトロスプレー) = 447.4 (MH⁺)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.1 - 1.3 (m, 2H), 1.4 - 1.8 (m, 16H), 2.1 (d, 2H), 2.2 - 2.38 (m, 2H), 2.6 - 2.8 (m, 5H), 2.8 - 3.0 (m, 2H), 3.3 - 3.6 (m, 2H), 3.7 - 3.8 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 6.8 - 7.0 (m, 4H)。

40

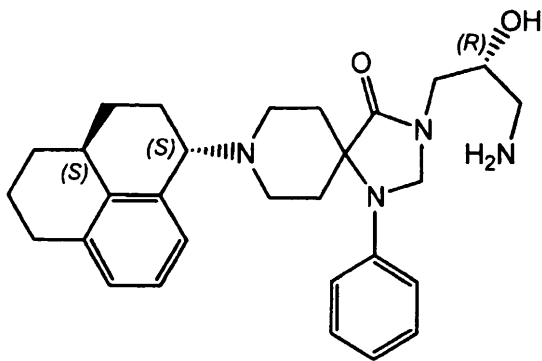
【実施例64】

【0542】

二塩酸3-(3-アミノ-2-(R)-ヒドロキシ-プロピル)-1-(4-フルオロフェニル)-8-(2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-フェナレン-1-イル)-1,3,8-トリアザ-スピロ[4.5]デカン-4-オン 化合物番号640

【0543】

【化 1 4 3】



10

【0 5 4 4】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 8 - (2, 3, 3a, 4, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - フェナレン - 1 - イル) - 3 - (S) - オキシラニルメチル - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン (60 mg、0.131ミリモル) を無水エタノール (1 mL) に溶解させた後、水酸化アンモニウム (0.3 mL) と混合して 120 に加熱し、そしてマイクロ波に 480 秒間当てた。溶媒を蒸発させた。その結果として得た残留物を酢酸エチルに溶解させた後、ジエチルエーテル中 1 M の HCl (1 mL) で処理することで表題の化合物を固体として得た。

MS (エレクトロスプレー) = 475.2 (MH⁺)、305.1

20

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 0.9 - 1.0 (m, 1H), 1.1 - 1.5 (m, 5H), 1.7 - 1.8 (m, 1H), 2.0 - 2.25 (m, 6H), 2.3 - 2.7 (m, 4H), 2.7 - 3.2 (m, 7H), 3.32 - 3.7 (m, 2H), 3.85 - 4.2 (m, 2H), 4.9 (m, 2H), 6.9 - 7.4 (m, 8H)。

【実施例 6 5】

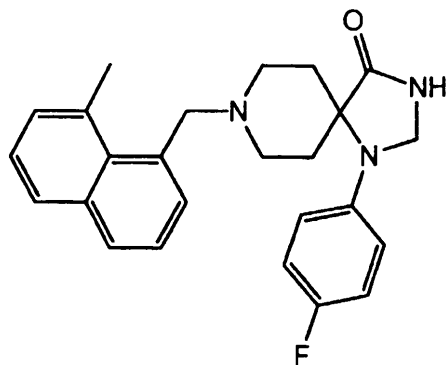
【0 5 4 5】

1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1, 3, 8 - トリアザ - スピロ[4.5]デカン - 4 - オン 化合物番号 547

【0 5 4 6】

【化 1 4 4】

30



40

【0 5 4 7】

段階 A : (8 - ヒドロキシメチル - ナフタレン - 1 - イル) - メタノール

12 L の 4 つ口フラスコに熱電対、塔頂攪拌機、2 L の滴下漏斗およびコンデンサを取り付けて、これに N₂ 下室温で 1, 8 - 無水ナフタル酸 (200 g、1.0 モル) をトルエン (2.5 L) に入れて仕込んだ。この反応混合物を攪拌しながらこれに DIBAL - H (トルエン中 1.5 M、2.664 L、4 モル) を滴下漏斗で 1.5 時間かけて加えた。次に、この溶液を 95 に一晩加熱し、15 に冷却した後、酢酸エチル (2.2 L) および H₂O (2 L) でゆっくり希釈し、続いて濃 HCl (320 mL) を加えた。その結果として生じた懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、濾過した後、フィルター上で 2 時間空気乾燥させた。その結果として得た材料を 95 % のエタノール (1.2 L) に入れて 70

50

で2時間撹拌した後、濾過することで湿った状態の固体を得て、これをフィルター上で一晩空気乾燥させそして次に真空オープンに入れて70℃で乾燥させることで(8-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-イル)-メタノールを固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 7.85 (2H, dd, $J = 1.3$ および 8.2 Hz), 7.61 (2H, dd, $J = 1.0$ および 7.0 Hz), 7.46 - 7.42 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.82 (4H, s)。

段階B: 1H, 3H-ベンゾ[de]イソクロメン

1 Lの3つ口フラスコに塔頂撹拌機、コンデンサおよび熱電対を取り付けて、これに(8-ヒドロキシメチル-ナフタレン-1-イル)-メタノール(33.0 g、0.175 モル)、濃燐酸(225 mL)および水(5 mL)を仕込んだ。この反応混合物を140℃で3時間撹拌し、室温に冷却し、 CH_2Cl_2 (800 mL)で希釈した後、2 Lの分液漏斗に移した。その有機層を水そして飽和 NaHCO_3 で洗浄した後、それを MgSO_4 で乾燥させ、それに蒸発を受けさせることで1H, 3H-ベンゾ[de]イソクロメンを固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 6.96 - 6.92 (2H, m), 6.62 - 6.58 (2H, m), 6.39 - 6.37 (2H, m), 4.17 (3H, s)。

段階C: (8-メチル-ナフタレン-1-イル)-メタノール(Tetrahedron、2000、56、8375-8382を参照)

3 Lの4つ口フラスコに塔頂撹拌機、熱電対、コンデンサ、窒素入り口および1 Lの滴下漏斗を取り付けて、これにカリウム(30 g、0.764 モル)およびTHF(1 L)を仕込んだ。この金属懸濁液を60℃に30分間加熱した後、室温になるまで撹拌した。次に、この反応混合物にナフタレン(2 g、0.015 モル)を加え、この懸濁液を室温で10分間撹拌した後、-20℃に冷却することで青色の懸濁液を得た。滴下漏斗を用いて1H, 3H-ベンゾ[de]イソクロメン(26 g、0.153 モル)をTHF(500 mL)に入れることで生じさせた溶液をゆっくり添加したが、この添加を反応温度が-15℃を超えないように制御した。この懸濁液を-20℃で5時間撹拌した後、冷却用浴から取り出し、撹拌しながら0℃になるまで温めた後、撹拌なしに放置した(金属であるカリウムが沈降)。その溶液をデカンテーションで除去し、残存するカリウムを冷却した後、 N_2 下でイソプロピルアルコール(IPA)を用いて注意深く分解させた。前記デカンテーションで除去した溶液に水(20 mL)を用いた処理を窒素下で注意深く受けさせた後、撹拌を20分間継続した。更に水およびエーテルを加えた後、その有機層を分離した。その水層を CH_2Cl_2 で抽出した後、その有機物を一緒にして MgSO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮することで粗材料を得た。その粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAcが7.5/2.5)で精製することで8-メチル-1-ナフタレンメタノールを固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.82 - 7.80 (1H, m), 7.73 - 7.69 (1H, m), 7.52 - 7.50 (1H, m), 7.41 - 7.32 (3H, m), 5.17 (2H, bs), 3.01 (3H, s)。

段階D: 8-メチル-ナフタレン-1-カルバルデヒド

1 Lの4つ口フラスコに塔頂撹拌機、コンデンサおよび熱電対を取り付けて、これに8-メチル-1-ナフタレンメタノール(18.5 g、0.1074 モル)を CH_2Cl_2 (500 mL)に入れて仕込んだ後、撹拌を N_2 下室温で行った。 $\text{Mn}(\text{IV})\text{O}_2$ 固体(61 g、0.7 モル)を注意深く加えた後の反応物を室温で3時間に続いて40℃で6時間そして次に室温で一晩撹拌した。この反応混合物を CH_2Cl_2 (500 mL)で希釈し、濾過し、その濾液を1 NのHClで洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥させた。その結果として粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチルが8/2)で精製することで8-メチル-ナフタレン-1-カルバルデヒドを固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 10.92 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J = 1.3$ および 8.1 Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 1.4$ および 7.1 Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 6.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 5.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 4.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 3.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 2.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 1.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), 0.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -0.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -1.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -2.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.70 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.74 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.78 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.82 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.86 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.90 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.94 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -3.98 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.02 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.06 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.10 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.14 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.18 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.22 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.26 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.30 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.34 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.38 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.42 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.46 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.50 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.54 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.58 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.62 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.1 Hz), -4.66 (1H, dd, $J = 1.3$ および 7.

1 H z) , 7 . 8 2 - 7 . 7 3 (1 H , m) , 7 . 5 5 - 7 . 5 1 (1 H , m) , 7 . 4 9 - 7 . 4 4 (2 H , m) , 2 . 8 2 (3 H , s) 。

段階 E : 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン

1 L の 3 つ口フラスコに塔頂攪拌機と熱電対を取り付けて、これに N₂ 下で 8 - メチル - ナフタレン - 1 - カルバルデヒド (13 . 75 g 、 0 . 08 モル) および 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (21 . 5 g 、 0 . 085 モル) を C H₂ C l₂ (500 mL) に入れて仕込んだ。攪拌を 20 分間行った後、H O A c (1 mL) の添加に続いて N a B H (O A c)₃ 固体 (33 . 4 g 、 0 . 157 モル) を注意深く加えた。この混合物を室温で 16 時間攪拌した (懸濁液が溶液になった) 。次に、この反応物を 50 に 2 時間温め、室温に冷却し、そして次に 0 . 5 N の N a O H (50 mL) で処理して 10 分間攪拌した後、C H₂ C l₂ (100 mL) で希釈した。その有機層を単離した後、M g S O₄ で乾燥させた。溶媒を蒸発させることで残留物を得て、これをジエチルエーテルに入れて懸濁させ、20 分間攪拌し、濾過した後、真空オープンに入れて 60 で乾燥させることで、1 - (4 - フルオロ - フェニル) - 8 - (8 - メチル - ナフタレン - 1 - イルメチル) - 1 , 3 , 8 - トリアザ - スピロ [4 . 5] デカン - 4 - オンを白色固体として得た。

¹ H NMR (400 MHz , C D C l₃) 7 . 79 - 7 . 76 (1 H , m) , 7 . 72 - 7 . 69 (1 H , m) , 7 . 39 - 7 . 30 (4 H , m) , 6 . 98 - 6 . 92 (2 H , m) , 6 . 87 - 6 . 82 (2 H , m) , 6 . 24 (1 H , b r s) , 4 . 66 (2 H , s) , 4 . 01 (2 H , s) , 3 . 12 (3 H , s) , 2 . 86 - 2 . 78 (4 H , m) , 2 . 33 - 2 . 23 (2 H , m) , 1 . 72 (2 H , d , J = 14 . 1 H z) ; MS (E S⁺) m / z 404 . 2 (M + H)⁺ 。

元素分析 :

計算値 : C : 69 . 26 % , H : 7 . 06 % , N : 11 . 34 % , F : 3 . 91 % ,
H₂ O : 1 . 85 %

測定値 : C : 68 . 96 % , H : 6 . 83 % , N : 11 . 38 % , F : 4 . 00 % ,
H₂ O : 0 . 58 %

【実施例 66】

【0548】

ORL - 1、デルタ、カッパもしくはミュー受容体を発現する細胞の産生

HEK293 細胞にノシセプチン受容体 (ORL - 1、ヒト mRNA GenBank # AF348323) またはオピオイド受容体のサブタイプであるデルタ (、ヒト mRNA GenBank # U07882)、カッパ (、ヒト mRNA GenBank # U17298) およびミュー (μ、ヒト mRNA GenBank # L29301) のいずれかによるトランスフェクションを受けさせた。用いたベクターは pC i - n e o (G418 セレクション) であった。これらのトランスフェクションを下記の手順を用いて L i p o f e c t A M I N E 2000 (L i f e T e c h n o l o g i e s カタログ番号 11668 - 019) で実施した。

【0549】

トランスフェクションを実施する前日に 24 穴プレートに 1 穴当たり 2 × 10⁵ 個の細胞を 0 . 5 mL の通常増殖用培地 (MEM + E B S S + N E A A + 10 % B C S) に入れて接種した。それと一緒に DNA 無し対照の穴を 2 個各々特別に調製した。各穴にトランスフェクションを受けさせる目的で 0 . 8 μg の DNA を 50 μl (全体積) の OPTI - MEM I R e d u c e d S e r u m M e d i u m (L i f e T e c h n o l o g i e s カタログ番号 51985 - 034) に入れて希釈した。各穴にトランスフェクションを受けさせる目的で 2 μl の L i p o f e c t A M I N E 2000 (L F 2000) を 50 μl (全体積) の OPTI - MEM I 培地に入れて希釈した後、室温で 5 分間インキュベートした。前記希釈した DNA と L F 2000 を一緒にして室温で 20 分間インキュベートした。各穴から前記増殖用培地を吸引で除去した後に 1 mL の OPT

I - MEM I を代わりに入れた。各穴に入っている DNA - LF 2 0 0 0 複合体は全体で 1 0 0 μ l であり、それを穏やかに渦巻き攪拌することで混合した。前記プレートを 3 7 °C において 5 % の CO₂ 下で 5 時間インキュベートした。トランスフェクションを受けさせた各穴から OPTI - MEM I 培地を吸引で除去した後に 1 m l の増殖用培地を代わりに入れた。前記プレートをインキュベーターに戻して 2 4 時間置いた。これらの穴にトリプシン処理を受けさせた後、細胞を 1 0 0 m m の組織培養皿（穴 1 個当たり 2 個の皿）に加えた。これらの皿を 2 4 時間インキュベートした。各皿から培地を吸引で除去した後にゲネチシン（Geneticin）（G 4 1 8）選択的抗体を 4 0 0 μ g / m l 入れておいた増殖用培地を代わりに入れた。これらのプレートを 3 - 4 日毎に検査した。

【 0 5 5 0 】

10

約 3 週間で明瞭なコロニーが現れた。1 週間後に皿 1 個当たり約 1 0 0 個のコロニーから 4 8 個のコロニーを 2 枚の 2 4 穴プレートの各穴（穴 1 個当たりに選択的培地を 1 m l 入れておいた）に入れて二次培養した。

【 0 5 5 1 】

密集した穴を 6 穴プレートに続いて T 2 5 フラスコそして T 7 5 フラスコに拡張した。劣った増殖パターンを示す細胞株を除去した。各細胞株から膜を調製した後、受容体の活性を受容体結合検定で測定した。

【 実施例 6 7 】

【 0 5 5 2 】

ORL - 1 受容体に関する親和力を測定する方法

20

ノシセプチン受容体結合検定を用いて ^{1 2 5}I - Tyr^{1 4} - ノシセプチン（2 2 0 0 Ci / ミリモル、New England Nuclear）が HEK 2 9 3 細胞膜上のヒトノシセプチン受容体（ORL - 1）と結合するかどうかを測定する。

【 0 5 5 3 】

HEK 2 9 3 細胞膜 [用いる緩衝液が 5 0 m M のトリス - Cl⁻ pH 7 . 8 と 5 m M の MgCl₂ と 1 m M の EGTA の混合物である以外は Pulito , V . L . 他、2 0 0 0、J . Pharmacol . Exp . Ther . 2 9 4、2 2 4 - 2 2 9 に記述されているようにして調製] を 5 0 m M のトリス - Cl⁻ pH 7 . 8 と 5 m M の MgCl₂ と 1 m M の EGTA である結合用緩衝液に入れて、PEI で処理しておいた WGA Flash Plates（New England Nuclear）に穴 1 個当たり 1 μ g の量で加えた。^{1 2 5}I - Tyr^{1 4} - ノシセプチンを最終濃度が 0 . 5 n M になるように加えた後、結合用緩衝液を用いて体積を 5 0 μ l に調整した。前記プレートを室温で 2 時間インキュベートし、反応物を吸引で除去し、前記穴を 2 0 0 μ l の結合用緩衝液で 2 回洗浄した後、2 0 0 μ l の結合用緩衝液で満たした。次に、前記プレートを密封した後、Packard Top Count でカウントすることで、前記膜に結合した放射能を測定した。

30

【 0 5 5 4 】

各試験化合物毎に全結合（抑制 %）を数種の濃度で測定し、そして下記の計算：

$$Y = (\text{最小量}) + (\text{最大量} - \text{最小量}) / [1 + 10^{10 \log (EC_{50} - X)}]$$

を用いて、Y = 反応に対する X = 濃度の対数のグラフ図から IC₅₀（結合の 5 0 % が抑制される時の濃度）を決定した。

40

【 0 5 5 5 】

いくつかの試験化合物では、下記の計算を用いて K_i を決定した：

Graphpad Prism ソフトウェアを用いて K_i 値を計算し、ここで、

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + [\text{放射性リガンド}] / K_d)$$

である。

【 0 5 5 6 】

ORL - 1 結合に関する K_d は 0 . 5 n M であった。用いた [放射性リガンド] は K_d と同じであった。

【 0 5 5 7 】

50

この上に記述した手順に従い、放射性標識化ノシセプチンを置換可能リガンドとして用いて、本発明の代表的化合物がH E K細胞株の中のO R L - 1受容体と結合する能力を測定し、その結果は表12に挙げる通りであった〔試験を2回以上受けさせた化合物に関して表12に挙げる値は計算した平均値であることを注目されたい〕。尚、I D # 5 0 0 - 5 0 8、5 1 6、5 1 7、5 2 1 - 5 3 9、5 4 4、5 4 6 - 5 4 9、5 5 1、5 5 2、5 5 5、5 5 6、5 7 2、5 7 3、5 7 9、5 8 1 - 5 8 3、7 2 6、7 2 8 - 7 3 0および7 3 2 - 7 3 5の化合物は、本発明の化合物の範囲に含まれない。

【0558】

【表50】

10

表12

ID#	ORL-1 IC ₅₀ (nM)	ORL-1 Ki (nM)
1	8.10	
2	8.49	
3	173.0	
4	3.63	
5	20.1	
6	4.66	
7	13.4	
8	4.86	
9	233.0	
10	10.5	
11	22.3	
12	21.0	
13	10.6	
14	25.2	
15	31.8	
16	122.0	
17	10.8	
18	10.3	
19	15.0	
20	15.8	
21	9.22	
22	20.7	
23	80.5	
24	34.8	
25	33.0	

20

30

40

【0559】

【表 5 1】

26	20.3	
27	11.0	
28	7.74	
29	121.0	
30	23.2	
31	44.5	
32	13.7	
33	95.3	
34	26.9	
35	30.3	
36	8.73	
38	8.88	
39	149.0	
40	9.40	
41	8.32	
42	19.2	
43	19.9	
44	43.1	
45	6.45	
46	16.2	
47	0.86	
48	1.28	
49	14.8	
50	298.0	
51	259.0	
52	0.48	
53	0.47	
54	3.03	
55	2.75	
56	4.70	
57	20.0	
58	476.0	
59	94.5	
60	396.0	
61	1.09	
62	0.78	
63	19.2	
64	33.9	
65	88.5	
66	39.2	
67	12.2	
68	10.4	
69	20.5	
70	72.9	
71	59.3	
72	82.6	
73	14.0	
74	8.08	

10

20

30

40

【 0 5 6 0 】

【表 5 2】

75	21.1	
76	16.1	
78	18.0	
79	18.2	
100	4.10	
101	1.79	
102	199.0	
103	18.5	
104	0.72	
105	81.6	
106	55.4	
107	57.7	
108	36.9	
110	45.0	
111	25.2	
112	18.0	
113	27.4	
114	15.1	
115	14.0	
116	17.0	
117	99.7	
119	2.8	
121	39.9	
122	32.4	
123	61.2	
124	41.6	
125	44.1	
126	38.6	
127	61.0	
128	38.6	
129	160.0	
130	48.8	
131	17.0	
132	33.9	
133	108.0	
134	329.0	
135	17.3	
136	1330.0	
137	101.0	
138	31.9	
139	139.0	
140	108.0	
141	26.0	
142	49.9	
143	39.7	
144	40.0	
145	12.8	
146	85.6	

10

20

30

40

【 0 5 6 1 】

【表 5 3】

147	34.3	
148	81.1	
149	40.9	
150	28.5	
151	10.9	
152	37.6	
153	60.4	
154	6.96	
155	98.9	
156	21.8	
157	43.5	
158	41.9	
159	298.0	
160	53.5	
161	90.7	
162	46.0	
163	539.0	
164	252.0	
165	54.5	
166	52.2	
167	45.5	
168	151.0	
169	219.0	
170	>10,000	
171	19.9	
173	31.8	
174	68.7	
175	86.3	
176	51.3	
177	166.0	
178	62.2	
179	33.0	
180	116.0	
181	67.3	
182	7.7	
183	40.0	
187	17.1	
188	7.1	
189	7.6	
190	41.0	
191	10.7	
192	4.2	
193	14.0	
194	7.00	
197	2.00	
198	46.0	
203	1.3	
204	30.9	

10

20

30

40

【 0 5 6 2 】

【表 5 4】

205	17.5	
206	8.0	
208	10.7	
209	33.00	
210	3.10	
211	2.90	
215	9.35	
217	12.7	
218	6.6	
219	6.6	
220	100.0	
224	9.00	
225	7.3	
227	25.0	
228	3.3	
229	7.6	
230	105.0	
250	59.7	
251	10.5	
252	35.2	
253	20.4	
254	16.3	
255	66.5	
256	23.5	
257	14.9	
258	343.0	
259	199.0	
260	560.0	
261	54.1	
262	182.0	
263	86.7	
264	283.0	
265	366.0	
266	471.0	
267	178.0	
268	147.0	
269	157.0	
270	148.0	
271	0.70	
275	1.19	
276	7.97	
280	118.0	
281	8.90	
282	6.35	
283	13.9	
284	7.86	
285	78.3	
289	7.05	

10

20

30

40

【 0 5 6 3 】

【表 5 5】

290	14.2	
291	17.5	
292	462.5	
293	279.0	
294	1360.0	
295	0.52	
296	1.78	
298	0.87	
299	3.06	
300	0.89	
305	0.996	
307	2.22	
308	1.99	
309	0.36	
310	10.7	
311	0.83	
312	1.16	
313	6.03	
314	1.37	
315	0.78	
316	1.01	
317	1.06	
318	0.87	
319	3.44	
320	1.70	
321	0.65	
322	0.51	
323	0.82	
324	2.51	
325	1.64	
326	0.74	
327	0.23	
328	4.55	
329	2.02	
330	0.91	
331	0.90	
332	0.41	
333	1.68	
334	0.53	
335	0.40	
336	0.50	
337	1.40	
338	0.82	
339	0.75	
340	0.12	
341	0.30	
342	135.0	
343	1.05	

10

20

30

40

【 0 5 6 4 】

【表 5 6】

344	1.92	
345	0.24	
346	0.72	
347	2.72	
348	0.66	
349	0.90	
350	0.58	
351	0.81	
352	1.55	
353	0.42	
354	0.92	
355	2.13	
356	0.57	
358	0.10	
360	0.25	
362	2.37	
364	1.67	
365	1.30	
366	1.59	
367	4.05	
368	5.54	
370	2.10	
371	2.96	
372	1.13	
373	3.48	
374	20.9	
375	3.93	
376	0.85	
377	0.82	
378	0.56	
379	0.17	
380	1.03	
381	0.28	
382	0.80	
383	0.32	
385	135.0	
386	111.0	
387	37.8	
388	30.5	
389	106.0	
390	69.7	
391	51.5	
392	121.0	
393	6.68	
394	198.0	
395	130.0	
396	23.1	
398	77.5	

10

20

30

40

【 0 5 6 5 】

【表 5 7】

399	65.8	
418	79.5	
419	1.17	
420	0.33	
421	0.26	
422	13.6	
423	0.34	
424	0.23	
425	1.01	
426	2.19	
427	3.23	
428	2.48	
429	2.53	
430	2.64	
431	2.07	
432	3.41	
433	1.95	
434	1.02	
435	0.78	
436	0.99	
437	1.24	
438	49.6	
439	34.2	
440	22.7	
441	70.5	
442	27.4	
443	1.19	
444	1.18	
445	1.78	
446	1.98	
447	17.9	
448	2.02	
451	6.35	
452	29.0	
453	39.4	
454	4.71	
455	183.0	
456	462.0	
457	377.0	
458	35.9	
459	128.0	
460	42.7	
461	1.32	
462	1.54	
463	1.44	
464	0.81	
465	0.16	
500	0.74	

10

20

30

40

【 0 5 6 6 】

【表 5 8】

501	567.0	
502	3920.0	
503	563.0	
504	39.3	
505	9770	
506	493.6	
507	23.9	
508	383.0	
509	0.36	
510	165.0	
511	35.7	
512	1.02	
513	254.0	
514	20.8	
516	>10,000	
517	>10,000	
518	19.0	
519	24.4	
520	84.0	
521	>10,000	
522	213.4	
523	>10,000	
524	>10,000	
525	>10,000	
526	>10,000	
527	>10,000	
528	>10,000	
529	>10,000	
530	>10,000	
531	>10,000	
532	>10,000	
533	>10,000	
534	>10,000	
535	5720	
536	4300	
537	569.	
538	>10,000	
539	>10,000	
541	897	
542	283	
543	2640	
544	204.0	
546	3530	
547	42.6	
548	132.0	
549	1220	
550	13.5	
551	37.4	

10

20

30

40

【 0 5 6 7 】

【表 5 9】

552	92.0	
553	11.0	
554	80.4	
555	0.25	
556	1.27	
564	0.22	
565	0.38	
566	0.77	
567	1.41	
568	1.36	
569	0.83	
570	0.24	
571	0.23	
572	5600	
573	896	
576	0.46	
578	164.0	
579	0.83	
581	9.00	
582	40.00	
600	1.11	
601	7.59	
602	1.11	
603	1.98	
604	2.06	
605	0.81	
606	1.03	
607	3.05	
608	10.00	
609	10.00	
610	10.00	
611	0.37	
612	1.85	
613	0.83	
614	1.69	
616		17.95
617		5.83
618		6.23
619		30.21
620		6.16
621		5.05
623		19.77
624		5.83
625		5.50
626		158.30
627		4.66
628		20.21
629		19.58

10

20

30

40

【 0 5 6 8 】

【表 6 0】

633		18.87
634		6.49
635		4.80
636		6.08
637		2.26
638		4.30
639		0.11
640		0.61
641		0.28
642		0.43
643		0.47
644		0.42
647		0.44
648		320.4
649		35.44
650		21.43
651		5.87
652		17.34
653		177.1
654		1.10
655		26.55
656		8.17
657		2.18
658		0.32
659		0.75
660		19.2
661		25.74
662		29.86
663		1.60
664		117.90
665		44.36
666		8.02
667		0.04
668	3.25	
669	1.40	
670	10.00	
671	10.00	
672	10.00	
673	10.00	
674	10.00	
675		25.49
677		56.99
678		6.73
679		0.53
680		115.7
681		7.54
682	10.00	
683	10.00	

10

20

30

40

【 0 5 6 9 】

【表 6 1】

684	10.00	
685	10.00	
686	10.00	
687		18.68
688		76.33
689		25.05
690		23.51
691	0.35	
692		0.48
693	0.37	
694	0.46	
695	0.19	
696	0.29	
697	0.34	
698	0.26	
699	0.55	
700	0.94	
701	0.52	
702	0.84	
703	0.72	
704		20.11
705		11.78
706		15.04
707		13.72
708		9.42
709		17.45
710		23.32
711		17.87
712		27.59
713		4.87
714		27.61
715		5.16
716		5.76
717		5.25
718		4.41
719		4.34
720		5.21
721		17.62
722	0.57	
723	0.88	
726		10.58
727		75.12
728		104.9
729		476.6
733		3.77
734		72.8

10

20

30

40

【実施例 6 8】

【0570】

濾過結合検定：ORL-1、ミュー、カッパおよびデルタオピオイド受容体

この検定を用いて代表的な試験化合物がORL-1、デルタ、カッパおよびミューオピオイド受容体と結合するか否かを測定したが、この検定では細胞膜および放射性標識化リガンドを適切に選択しかつ代わりに用いて同様に実験を実施した。個々のオピオイド受容体と結合するか否かを測定する目的で下記の細胞膜およびリガンドを用いた。

ORL-1（ノシセプチン）：穴1個当たり1ugの3C4細胞株膜および最終濃度が0

50

．5 nMの ^{125}I ノシセプチン

デルタ()オピオイド：穴1個当たり1 μg の2 D 4細胞株膜および最終濃度が2．44 nMのDPDPE- ^3H リガンド

ミュー(μ)オピオイド：穴1個当たり5 μg の1 D 4細胞株膜および最終濃度が0．8993 nMのDAMGO- ^3H リガンド

カップパ()オピオイド：穴1個当たり7 μg の2 C 2細胞株膜および最終濃度が2．76 nMのU-69,593- ^3H リガンド。

【0571】

膜とリガンドの両方の希釈をこの上に示したように25 μL の添加で穴1個当たりに必要な量が送り込まれるように行った。膜とリガンドの両方を1X ORL-1緩衝液で希釈した。このORL-1緩衝液を50 mMのトリス-HCl、pH = 7．4、5 mMのMgCl₂および1 mMのEGTAで構成させた。各試験化合物を100% DMSOで濃度が100 μM から10 pMの範囲になるように希釈した[ハーフログ曲線(half-log curve)]。96穴プレートの各穴に細胞膜(この上に挙げた如き)を25 μL 、前記希釈した試験化合物を1 μL および所望に応じてミュー、デルタ、カップパまたはORL-1オピオイド受容体用の標識化リガンド(この上に挙げた如き)を25 μL 加えた。

【0572】

前記プレートを回転式振とう機の上に置いて室温で2時間インキュベートした。Filtermate 196装置(Packard)を用いて前記プレートにGF/Cフィルタープレート(前以て0．03%のポリエチレンイミンで湿らせておいた)による濾過を受けさせた。次に、前記プレートにORL-1緩衝液による洗浄を前記濾過装置内で6回受けさせた後、乾燥を温度が50 の真空オープン内で1時間受けさせた。

【0573】

次に、各穴にMicroscint 20(Packard)を25 μL 加え(結合した放射能を可溶化する目的)そして各ウエルにカウントをPackard TopCountを用いて穴1個当たり1分間受けさせたが、このカウントでは、試験を受けさせる個々の放射性リガンド/オピオイド受容体に関して最適にしておいたカウント用パラメーター(counting parameters)を用いた。各反応で結合した放射性リガンドのパーセントを最大結合用のDMSOを用いた対照(阻害なし)を基準にして計算した。Graphpad Prismソフトウェア(v3．0)を用いて曲線の当てはめを行うことで K_i を決定した。Graphpad Prismソフトウェアを用いて K_i を下記の式で計算した：

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + [\text{放射性リガンド}] / K_d)$$

ORL-1の場合の K_d は0．5 nMであり、ミューの場合のそれは0．8993 nMであり、カップパの場合のそれは2．76 nMでありそしてデルタの場合のそれは2．44 nMであった。[放射性リガンド](放射性リガンドの濃度)は K_d に相当することを注目されたい。

【0574】

本発明の代表的な化合物にこれらがミュー、カップパおよびデルタオピオイド受容体と結合するか否かの試験をこの上に記述した如き手順、細胞膜およびリガンドを用いて受けさせた時の結果は表13に挙げる通りであった。以下に挙げる値は、「 K_i 」を後部に示す値(この場合に挙げる値は K_i 測定値である)以外は IC_{50} 値に相当する[試験を2回以上受けさせた化合物の場合の表13に挙げる値は計算した平均値であることを注目されたい]。

【0575】

【表 6 2】

表13

ID#	デルタ IC ₅₀ (μM)	カッパ IC ₅₀ (μM)	ミュー IC ₅₀ (μM)
1	>10	0.13	0.62
2	>10	0.19	1.20
3	9.16	0.44	4.05
4	>10	0.11	0.16
5	>10	0.12	0.78
6	>10	0.23	0.42
7	7.11	0.13	1.38

10

【 0 5 7 6 】

【表 6 3】

8		0.05	0.83
9		1.40	0.94
10		0.08	0.85
11		0.29	0.82
12		0.20	0.52
13		0.12	0.62
14		0.40	1.20
15		0.33	0.85
16		0.55	1.12
17	>10	0.25	0.65
18	>10	0.28	0.45
19		0.09	0.59
20	>10	0.44	1.28
21	>10	0.32	0.80
22		0.30	0.60
23		0.49	9.20
24	>10	0.75	1.25
25		0.45	1.10
26		0.29	0.79
27		0.03	0.40
28	>10	0.18	0.41
29		0.41	5.41
30	>10	0.71	2.73
31		0.28	2.93
32	>10	0.27	0.45
33		1.16	>10
34		0.27	0.68
35	>10	0.66	0.82
36	1.76	0.23	1.76
38	>10	0.20	0.99
39	>10	3.25	8.83
40	>10	0.40	1.22
41	>10	0.25	2.10
42		0.26	0.54
43		0.32	0.54
44		0.16	1.13
45	1.18	0.10	0.51
46	9.87	0.19	1.32
47	>10	0.09	0.21
48	>10	0.17	0.54
49			0.08
50			1.04
51			0.18
52	4.41	0.05	0.29
53	4.74	0.03	0.07
54	>10	0.11	0.35
55	3.90	0.37	0.60

【 0 5 7 7 】

10

20

30

40

【表 6 4】

56	1.25	0.50	0.08
57			0.07
58			1.12
59			0.10
60			0.35
61	0.64	0.08	0.32
62	0.90	0.10	0.06
63	8.78	0.23	3.43
64	7.34	0.24	1.19
65		0.51	0.58
66	5.93	0.13	0.55
67	>10	0.04	0.71
68	>10	0.02	0.26
69	>10	0.04	0.51
70			0.63
71			0.57
72		0.79	1.84
73	>10	0.25	0.68
74	8.02	0.09	0.89
75	>10	0.30	0.98
76	>10	0.02	0.51
78			0.82
79		1.04	3.11
100	>10	0.28	0.23
101	3.93	0.78	0.076
102			0.18
103			0.02
104	0.52	0.08	0.02
105			2.26
106			0.016
107			0.003
108			0.54
115			0.012
116			0.022
117			0.036
124			0.023
127			0.029
129			0.029
130			0.061
131			0.051
132			0.043
133			0.087
137			0.100
138			0.066
139			0.103
140			0.074
142			0.104

【 0 5 7 8 】

10

20

30

40

【表 6 5】

143			0.048
144			0.049
145			0.104
146			0.038
147			0.044
148			0.037
149			0.057
152			0.044
153			0.057
155			0.050
156			0.016
158			0.066
159			0.068
160			0.021
161			0.049
164			0.082
165			0.011
166			0.022
167			0.053
168			0.010
169			0.057
171			0.037
173			0.038
174			0.022
175			0.030
176			0.055
177			0.047
178			0.018
179			0.020
180			0.045
181			0.034
183			0.047
192	2.51	0.01	
203	3.08	0.02	0.04
228			0.070
229			0.060
230			0.152
250	>10	0.38	1.20
251	>10	0.45	1.58
252	>10	1.34	3.70
253	2.16	0.40	0.76
254	>10	0.80	2.83
255	>10	0.62	2.49
256	>10	1.18	5.45
257	>10	0.38	0.88
259			0.50
261	>10	0.27	1.56

10

20

30

40

【表 6 6】

262			0.85
263			0.59
267			0.77
268			0.95
269			2.49
270			0.41
271	>10	0.07	0.37
275	5.01	0.09	0.45
276	>10	0.70	0.86
280		1.08	2.52
281		0.96	0.58
282		0.77	0.324
283		1.15	3.24
284		0.42	3.20
285		2.69	4.78
289		0.19	1.39
290			0.93
291		0.57	4.56
298	6.06	0.05	0.38
299	>10	1.98	0.43
300	4.84	0.13	0.51
305	8.27	0.171	0.592
307		0.21	0.75
308		0.05	0.20
309		0.09	0.04
310		1.63	1.09
311	1.70	0.28	0.27
312		0.33	0.32
313		0.50	0.33
314		0.16	0.13
315		0.28	0.30
316		0.19	0.49
317		0.22	0.92
318		0.08	0.23
319		0.58	0.32
320		0.12	0.34
321		0.15	0.16
322		0.22	0.13
323		0.10	0.72
324		0.23	0.11
325		0.21	0.73
326		0.01	0.25
327	>10	0.11	0.13
328		0.30	1.03
330	>10	0.48	0.19
331		0.12	0.46
332		0.02	0.08

10

20

30

40

【 0 5 8 0 】

【表 6 7】

333		0.39	0.24
334		0.03	0.06
335		0.07	0.13
336		0.04	0.06
337		0.25	0.55
338		0.14	0.74
339	>10	0.18	0.21
340	7.34	0.495	1.29
341	>10	0.29	0.81
342	>10	0.29	0.35
343	2.70	0.42	0.55
344	4.81	0.23	0.55
345	9.27	0.668	0.37
346	1.10	0.14	0.17
347	9.13	0.62	5.4
348	>10	0.93	5.42
349	>10	0.38	1.4
350	3.16	0.078	0.25
351	8.00	0.081	0.38
352	>10	0.27	0.94
353	8.89	0.24	0.47
354	>10	0.15	0.30
355	4.15	0.16	0.18
356	>10	0.08	0.63
358	2.46	0.13	0.17
360	2.51	0.03	0.15
362		0.82	0.20
364		0.18	0.21
365		0.79	1.75
366		0.34	0.26
367		0.36	1.86
368		0.43	1.08
370		0.29	0.35
371		0.73	0.57
372		0.26	0.70
373		1.24	0.37
374		0.73	1.96
376		0.14	0.07
377	2.61	0.093	0.16
378		0.20	0.64
379		0.14	0.16
380		0.23	0.07
381		0.10	0.22
382		0.21	0.15
383		0.06	0.54
386		3.69	>10
388		0.23	>10

10

20

30

40

【 0 5 8 1 】

【表 6 8】

389		9.84	7.06
390		1.22	1.79
391		2.18	>10
392		1.39	>10
393		1.04	>10
395		>10	1.10
396		0.81	>10
398	>10	0.25	>10
399		0.75	>10
418	>10	>10	>10
419		0.16	0.13
420	>10	0.42	0.41
421		0.13	0.04
422		>10	>10
423	>1	0.59	0.31
424	0.28	0.60	0.28
425		0.82	0.29
426	>10	1.06	2.74
427		1.45	2.37
428		0.75	0.90
429		0.67	0.80
430	>10	0.89	2.47
431		0.58	1.74
432		0.37	1.00
433		0.42	1.26
434		0.88	0.24
435		0.60	0.22
436		0.83	0.25
437		1.40	0.36
438		>10	>10
439		>10	>10
440		>10	>10
441		>10	>10
442		>10	>10
443		1.75	0.17
444		1.71	0.25
445	>10	0.10	0.06
446	4.12	0.13	0.45
447	0.48		0.48
448		0.17	1.14
451		0.77	0.32
452		1.52	0.57
453		0.39	1.70
454		0.12	0.51
455		0.38	5.16
456		>10	>10
457		9.43	>10

10

20

30

40

【 0 5 8 2 】

【表 6 9】

458		1.45	>10
459		3.21	>10
460		0.83	0.90
461	>10	0.25	1.03
462	5.62	0.15	0.12
463		1.77	0.17
464		0.34	2.38
465		0.10	0.38
505	>10	>10	>10
506		0.67	0.529
507	>10	0.277	1.29
508		0.874	0.156
509	0.50	0.11	0.02
510	5.77	0.24	0.69
511	3.91	0.42	0.14
512	0.82	0.98	0.086
513		0.46	0.05
514		0.21	0.26
516		0.77	>10
517		0.45	>10
541	9.28	2.14	0.48
542	>10	0.53	0.16
543	>10	0.71	2.09
544	>10	0.379	0.582
546	>10	2.13	1.29
547	>10	>10	>10
548	>10	0.07	0.54
549	>10	4.37	>10
550	2.61	0.09	0.16
551			1.51
552	>10	1.22	0.066
553	>10	0.75	3.4
554	10.0	9.47	>10
555	0.1	0.56	0.10
556	>10	0.438	0.382
564		0.49	0.04
565		0.41	0.03
566		0.98	0.27
567		1.00	0.17
568		0.72	0.11
569		0.29	0.14
570		0.79	0.05
571	0.05	0.20	0.04
572	3.87	9.85	
573	2.09	7.22	
576	1.4	0.185	0.03
578		>10	2.86

10

20

30

40

【 0 5 8 3 】

【表 7 0】

579		2.75	0.17
600		0.49	0.04
601		1.77	0.77
602		0.88	0.07
603		1.32	0.08
604		0.79	0.08
605		0.33	2.38
606		0.58	0.09
607		10.0	10.0
608		10.0	10.0
609		10.0	10.0
610		9.02	10.0
611		0.18	0.05
612		0.44	0.28
613		0.51	0.27
614		1.58	0.56
616	> 5 Ki	0.09 Ki	0.20 Ki
617	> 5 Ki	0.02 Ki	0.09 Ki
618	> 5 Ki	0.04 Ki	0.08 Ki
619	> 5 Ki	0.17 Ki	0.14 Ki
620	> 5 Ki	0.19 Ki	0.28 Ki
621	> 5 Ki	0.02 Ki	0.04 Ki
623	> 5 Ki	0.03 Ki	0.14 Ki
624	> 5 Ki	0.006 Ki	0.07 Ki
625	0.35 Ki	0.003 Ki	0.01 Ki
626	1.45 Ki	0.05 Ki	0.05 Ki
627	> 5 Ki	0.01 Ki	0.06 Ki
628	1.43 Ki	0.008 Ki	0.03 Ki
629	> 5 Ki	0.01 Ki	0.07 Ki
633	> 5 Ki	0.04 Ki	0.44 Ki
634	> 5 Ki	0.03 Ki	0.12 Ki
635	> 5 Ki	0.03 Ki	0.13 Ki
636	3.40 Ki	0.01 Ki	0.23 Ki
637	> 5 Ki	0.08 Ki	0.10 Ki
638	> 5 Ki	0.07 Ki	0.40 Ki
639	1.60 Ki	0.03 Ki	0.01 Ki
640	> 5 Ki	0.21 Ki	0.12 Ki
641	1.58 Ki	0.02 Ki	0.01 Ki
642	3.06 Ki	0.08 Ki	0.02 Ki
643	4.42 Ki	0.04 Ki	0.01 Ki
644	2.28 Ki	0.03 Ki	0.03 Ki
647	> 5 Ki	0.02 Ki	0.05 Ki
648	> 5 Ki	2.87 Ki	5.00 Ki
649	> 5 Ki	0.68 Ki	0.89 Ki
650	> 5 Ki	0.46 Ki	0.74 Ki
651	> 5 Ki	0.31 Ki	0.67 Ki
652	> 5 Ki	0.75 Ki	1.06 Ki

10

20

30

40

【 0 5 8 4 】

【表 7 1】

653	> 5 Ki	1.58 Ki	5.00 Ki
654	> 5 Ki	0.06 Ki	0.13 Ki
655	> 5 Ki	0.43 Ki	2.19 Ki
656	> 5 Ki	0.42 Ki	1.52 Ki
657	> 5 Ki	0.04 Ki	0.09 Ki
658	> 5 Ki	0.13 Ki	0.17 Ki
659	> 5 Ki	0.42 Ki	0.13 Ki
660			0.87 Ki
661			0.80 Ki
662			1.60 Ki
663	> 5 Ki	0.018 Ki	0.071 Ki
664	> 5 Ki	0.72 Ki	0.26 Ki
665	> 5 Ki	0.29 Ki	2.71 Ki
666	> 5 Ki	0.14 Ki	2.59 Ki
667	4.14 Ki	0.45 Ki	0.77 Ki
668		1.25	0.19
669		1.36	0.13
670		10.00	10.00
671		10.00	10.00
672		10.00	10.00
673		10.00	10.00
674		10.00	10.00
675	3.10 Ki	0.01 Ki	0.04 Ki
677	0.53 Ki	0.10 Ki	0.08 Ki
678	5.0 Ki	0.04 Ki	0.14 Ki
679	1.52 Ki	0.03 Ki	0.05 Ki
680	> 5 Ki	0.66 Ki	3.02 Ki
681	> 5 Ki	0.58 Ki	0.71 Ki
682		10.00	10.00
683		10.00	10.00
684		5.90	10.00
685		10.00	10.00
686		2.52	10.00
687	0.51 Ki	0.01 Ki	0.01 Ki
688	> 5 Ki	0.16 Ki	0.11 Ki
689	1.46 Ki	0.005 Ki	0.01 Ki
690	1.07 Ki	0.004 Ki	0.03 Ki
691		0.25	0.03
692	3.36 Ki	0.06 Ki	0.02 Ki
693		0.03	0.17
694		0.01	0.85
695		0.16	0.18
696		0.05	0.04
697		0.16	0.20
698		0.19	0.17
699		0.07	0.19
700		0.03	0.92

10

20

30

40

【 0 5 8 5 】

【表 7 2】

701		0.05	0.20
702		0.41	0.30
703		0.45	0.11
704	> 5 Ki	0.34 Ki	1.33 Ki
705	> 5 Ki	0.71 Ki	1.50 Ki
706			0.48 Ki
707			0.55 Ki
708			0.49 Ki
709			0.89 Ki
710	> 5 Ki	0.36 Ki	1.09 Ki
711			0.82 Ki
712			1.95 Ki
713			0.23 Ki
714	> 5 Ki		0.59 Ki
715	> 5 Ki	0.15 Ki	0.56 Ki
716	> 5 Ki	0.47 Ki	1.31 Ki
717	> 5 Ki	0.33 Ki	1.32 Ki
718	> 5 Ki	0.03 Ki	0.48 Ki
719	> 5 Ki	0.17 Ki	0.64 Ki
720	> 5 Ki	0.16 Ki	0.57 Ki
721	> 5 Ki	0.17 Ki	0.59 Ki
722		0.44	0.48
723		0.83	0.08
726	0.53 Ki	0.005 Ki	0.04 Ki
727	> 5 Ki	0.21 Ki	0.12 Ki
728	> 5 Ki	0.14 Ki	0.08 Ki
729	0.35 Ki	0.01 Ki	0.003 Ki
733	> 5 Ki	0.07 Ki	0.08 Ki
734	> 5 Ki	1.93 Ki	> 5 Ki

【実施例 6 9】

【0586】

インビトロ検定 - 濾過結合検定、ドーパミン

この検定を用いて代表的な化合物が D 2 受容体と結合するか否かを測定したが、この検定では、細胞膜および放射性標識化リガンドを適切に選択しかつ代わりに用いた。個々の D 2 受容体と結合するか否かを測定する目的で下記の細胞膜およびリガンドを用いた。

ドーパミン：クローン化ヒトドーパミンによるトランスフェクションを受けさせておいた cos-7 細胞による膜を穴 1 個当たり 0.4 μ g と Spiperone - 1125 リガンドを 150 pM の最終濃度。

【0587】

膜とリガンドの両方の希釈をこの上に示したように 25 μ L の添加で穴 1 個あたりに必要な量が送り込まれるように行った。膜とリガンドの両方を TNE 緩衝液で希釈した。この TNE 緩衝液は 50 mM のトリス - HCl、pH = 7.4 と 5 mM の EDTA と 50 mM の NaCl の混合物であった。各試験化合物を 100% DMSO で濃度が 10 μ M から 1 pM になるように希釈した。96 穴プレートの各穴に TNE 緩衝液を 140 μ L、DMSO で希釈しておいた試験化合物を 10 μ L、スピペロンを 25 μ L および膜を 25 μ L 加えた。

【0588】

前記プレートを回転式振とう機の上に置いて室温で 1 時間インキュベートした。Filtermate 196 装置 (Packard) を用いて前記プレートに GF/C フィルタープレート (前以て 0.03% のポリエチレンイミンで湿らせておいた) による濾過を受けさせた。次に、前記プレートに ORL-1 緩衝液による洗浄を前記濾過装置内で 6 回

受けさせた後、乾燥を温度が 50 の真空オーブン内で 1 時間受けさせた。

【0589】

次に、各穴に Microscint 20 (Packard) を 25 μ L 加え (結合した放射能を可溶化する目的) そして各ウエルにカウントを Packard Top Count を用いて穴 1 個当たり 1 分間受けさせたが、このカウントでは、試験を受けさせる個々の放射性リガンド / オピオイド受容体に関して最適にしておいたカウント用パラメーターを用いた。各反応で結合した放射性リガンドのパーセントを最大結合用の DMSO を用いた対照 (阻害なし) を基準にして計算した。Graphpad Prism ソフトウェア (v3.0) を用いて曲線の当てはめを行うことで K_i を決定した。

【0590】

本発明の代表的な化合物に試験をこの上に概略を示した手順に従って受けさせた時の結果は表 14 に挙げる通りであった。

【0591】

【表 73】

表14

ID #	IC ₅₀ (nM)
422	2208
424	278.2
426	>10,000
430	>10,000
433	3520
439	2334
440	1517
442	3229
327	387.5

【実施例 70】

【0592】

高所十字形迷路 (Elevated Plus Maze) (EPM) および自発的移動能力活性 (Spontaneous Locomotor Activity) (SMA)

[Pellow, S., Chopin, P., File, S.E. および Briley, M., J Neurosci Methods, (1985) 14, 149 - 167]

EPM で用いる手順は、齧歯類が明るい照明の開放された高い場所を探索することを自然に嫌うことばかりでなくそれらが生まれながら走触性傾向を示すことが基になっている。ラットを高所十字形迷路に置いた時にそれらが正常に示す傾向は迷路の閉じられたアーム (arms) の中に入ったままで危険を冒して開放されたアームの中に入ろうとしないと言った傾向である。動物を典型的または非典型的な抗不安薬で処置しておくとならばそれらが開放されたアームの中で過ごす時間のパーセント (時間%) および / または開放されたアームの中に入るパーセント (入り%) が高くなることが分かっている。

【0593】

自発的移動能力活性試験 (SMA) は、開放された場所の中で起こる自発的運動活動に対して試験化合物が示す効果を測定する自動化手順であった。自発的な水平または垂直運動活動が薬で誘発されて低下したならば、それを鎮静の指標と見なす。

動物

体重が 180 から 200 グラムのオスの Long - Evans Hooded ラットを Charles River Inc (Portage MI) から購入した。これらのラットを 4 グループに分けて周囲温度が 21 から 23 の部屋 (自動的に 12 / 12 時間の明 / 暗サイクルになるようにしておいた) の中に入れて自由に水および商業的齧歯類用餌を取れるようにした。

E P M 試験装置

黒色プラスチック製迷路の各々に開放アームが2個と中心から直角に伸びる長さが等しく50cmで高さが40cmの壁が備わっているアーム（閉じられたアーム）が2個備わっており、同様な種類のアームは互いに向かい合って位置している。各十字形迷路は床から約60cm高い所に位置していた。各アームの入り口と迷路の中心を横切る赤外光線を用いて動物が迷路の中で示す探検活動を検出した。ラットをグループ（N = 8から12）に分けて、それらに試験化合物または媒体を強制飼養による経口（p . o . ）で5 mL / kgに相当する投与体積で投与するか或は腹腔内（i . p . ）に1 mL / kgの投与体積で投与した。投与（p . o . 投与の場合）してから1時間後または投与（i . p . 投与の場合）してから30分後のラットを十字形迷路の開放アームの上に中心に面するように置いた。ラットが前記装置の中心部に入った時点で10分間の試験を開始した。データを自動的に集めた。

10

S M A 試験装置

試験装置は主柵の中心部に位置するプラスチック製小部屋（長さが42.0cmで幅が42.0cmで高さが30.5cm）で構成されていた。水平の動きを監視する目的で前記柵の側面にフォトセルセンサー（photo cell sensors）[前方から後方に向かう光線を16光線と側面から側面に向かう光線を16光線]を組み込んだ。これらのフォトセルを互いに直角に位置させ、水平の活動を測定する目的で水平の赤外光線を2.5cmの間隔で床から3cmの高さの所に放射させかつ垂直の活動を測定する目的で2.5cmの間隔で床から14cmの高さの所に放射させた。ラットをグループ（N = 8から12）に分けた。試験化合物または媒体を強制飼養による経口（p . o . ）で5 mL / kgに相当する投与体積で投与するか或は腹腔内（i . p . ）に1 mL / kgの投与体積で投与した。p . o . 投与してから50分後またはi . p . 投与してから20分後に各ラットを個々のプラスチック製小部屋の中に入れて自発的な探検活動を10分間記録した。光線を遮る回数（水平および垂直の数）を数えることでラットが示す水平活動および垂直の動きを記録した。データの収集および予備データ解析を自動的に行った。

20

S M A / E P M を組み合わせた試験手順

あらゆる動物にS M A 試験を薬剤を投与してから50分後に10分間の試験時間に渡って受けさせた。このS M A 試験が終了した後直ちに同じ動物をE P M に10分間の試験時間に渡って置いた。

30

試験化合物

i . p . 投与の場合には試験化合物を分子量が200のポリエチレングリコール（PEG - 200）に溶解させた。p . o . 投与の場合には試験化合物をメチルセルロースが0.5%入っている水性媒体（MC）に入れて懸濁させた。

E P M データの引き出しおよび解析

試験化合物がE P M で示す抗不安活性を2種類のパラメーターで量化した。ラットが前記装置に備わっている2個の開放アームの中の一つの中で過ごす全時間のパーセント（開放アーム時間%）を $100 \times (\text{開放アームにおける時間}) / (\text{試験期間の総時間})$ として計算した。

【0594】

40

ラットがあらゆるアームおよび中心領域の中に入った総数を基準にした開放アームの中に入った回数（開放アーム入り%）を $100 \times (\text{開放アームの中に入った回数}) / (\text{開放アームおよび密封されたアームに加えて中心部に入った回数})$ として計算した。

【0595】

試験化合物を与えたラットが示した開放アーム時間%または開放アーム入り%の方が媒体を与えたラットが示したそれらよりも有意に高い場合、そのような試験化合物は活性があると見なした。薬剤で処置したグループと媒体で処置したグループの間の統計学的有意さに関してデータを解析する目的でマンホイットニー片側T検定を用いた。偶然が理由で薬剤処置グループが示す開放アーム時間%および/または開放アーム入り%の方が媒体処置グループのそれよりも高い確率が5%未満（ $p < 0.05$ ）であるならば、そのような

50

試験化合物はそのような用量の時に活性があると見なした。

【0596】

この試験では、EPMのあらゆるアームおよび中心部に入る総数を自動化データ集積の一部として記録した。EPMに関するそのような情報（全入り）を自発的運動活動の尺度として用いた。鎮静活性を有する化合物はEPM試験において総入り数を低くした。試験化合物を与えたラットが示す総入り数の方が媒体を与えたラットが示したそれよりも有意に少ない場合、そのような試験化合物は鎮静活性があると見なした。薬剤で処置したグループと媒体で処置したグループの間の統計学的有意さに関してデータを解析する目的でマンホイットニー片側T検定を用いた。偶然が理由で薬剤処置グループが示す総入り数の方が媒体処置グループのそれよりも少ない確率が5%未満（ $p < 0.05$ ）であるならば、そのような試験化合物はそのような用量の時に鎮静をもたらすと見なした。

10

SMAデータの引き出しおよび解析

試験化合物で処置したラットが起こす水平活動（HA）または垂直運動（VM、立ち上がり）の数の方が媒体で処置したラットが示したそれらよりも有意に少ない場合、そのような試験化合物は鎮静性があると見なした。媒体または各用量の試験化合物のいずれかを投与した薬剤処置グループと媒体処置グループの間の統計学的有意さに関してHAデータを解析する目的で一元配置分散分析を用いた。次に、ダネット多重比較方法を用いて、薬剤処置グループが示すHA数またはVM数の平均数を同時に実験を受けさせた媒体処置グループと比較した時の減少（ $p < 0.05$ 、片側検定）を試験した。偶然が理由で薬剤処置グループが示すHAおよび/またはVMの方が同時に実験を受けさせた媒体処置グループのそれよりも少ない確率が5%未満（ $p < 0.05$ ）であるならば、そのような試験化合物はそのような用量の時に鎮静活性があると見なした。データの分布が非ガウス分布の場合にはマンホイットニーT検定を用いた。

20

【0597】

本発明の代表的な化合物に試験をこの上に記述したEPMおよびSMA手順に従って受けさせた時の結果は以下の表15-19に挙げる通りであった。マンホイットニーU検定（片側）を用いて統計学的有意さ（ $P < 0.05$ ）を決定し、NSは結果が統計学的に有意ではないことを示す。

【0598】

【表 7 4】

表15－EPMおよびSMA検定の結果
化合物番号64(*)の急性(30分)腹腔内投与

用量 mg/kg, i.p. (動物番号)	統計学	開放 アーム 時間% (EPM)	開放 アーム 入り% (EPM)	全入り (EPM)	水平活動 (SMA)	垂直運動 (SMA)
媒体 (PEG-200) (40)	平均 S.E.M. 変化%	8.92 ±1.65 0.0%	5.50 ±0.86 0.0%	94.8 ±4.11 0.0%	3210 ±158 0.0%	50.0 ±2.82 0.0%
0.03 Mg/Kg (28)	平均 S.E.M. 変化% P値	9.21 ±2.14 3.2% NS	5.92 ±1.17 7.6% NS	95.7 ±2.73 0.95% NS	3259 ±169 1.5% NS	49.8 ±2.37 -0.4% NS
0.1 Mg/Kg (32)	平均 S.E.M. 変化% P値	15.3 ±1.97 71.5% 0.0053	10.6 ±1.17 92.7% 0.0004	95.4 ±3.91 0.63% NS	3845 ±200 19.8% 0.0091	55.7 ±2.72 11.4% NS
0.3 Mg/Kg (32)	平均 S.E.M. 変化% P値	13.7 ±1.96 53.6% 0.0159	7.86 ±0.87 42.9% 0.0146	99.7 ±3.60 5.2% NS	3561 ±181 10.9% NS	58.0 ±2.69 16.0% 0.0270
1 Mg/Kg (32)	平均 S.E.M. 変化% P値	14.0 ±2.11 57.0% 0.0155	7.78 ±0.89 41.4% 0.0099	94.8 ±3.73 0.0% NS	3611 ±184 12.5% NS	53.8 ±1.83 7.6% NS
3 Mg/Kg (28)	平均 S.E.M. 変化% P値	11.2 ±1.86 25.6% NS	7.38 ±1.00 34.2% NS	90.8 ±3.90 -4.2% NS	3449 ±172 7.4% NS	51.1 ±2.14 2.2% NS
10 Mg/Kg (8)	平均 S.E.M. 変化% P値	11.8 ±4.03 32.3% NS	7.36 ±1.85 38.8% NS	86.8 ±6.91 -8.4% NS	2803 ±165 -12.7% NS	46.9 ±3.72 -6.2% NS

(*)SMAおよびEPM検定で化合物番号64にまた経口投与を用いた試験も受けさせたが、不活性であることを確認した。

【 0 5 9 9 】

【表 7 5】

表16－EPMおよびSMA検定の結果

急性(1時間)経口投与－化合物番号422(*)が3部で
化合物番号438が1部の混合物

用量 mg/kg, p.o. (動物番号)	統計学	開放 アーム 時間% (EPM)	開放 アーム 入り% (EPM)	全入り (EPM)	水平活動 (SMA)	垂直運動 (SMA)
媒体 (0.5%のメチル セルロース) (80)	平均 S.E.M. 変化%	9.61 ±1.04 0.0%	6.59 ±0.59 0.0%	102.0 ±3.02 0.0%	3085 ±129 0.0%	50.7 ±1.27 0.0%
0.03 Mg/Kg (16)	平均 S.E.M. 変化% P値	7.80 ±1.82 -18.8% NS	5.53 ±1.00 -16.1% NS	88.3 ±5.25 13.4% 0.0235	3307 ±240 7.2% NS	53.6 ±2.41 5.7% NS
0.1 Mg/Kg (32)	平均 S.E.M. 変化% P値	11.5 ±1.97 19.7% NS	7.73 ±1.04 17.3% NS	101 ±3.56 -1.0% NS	3467 ±165 12.4% 0.0077	59.4 ±2.50 17.2% 0.0011
0.3 Mg/Kg (56)	平均 S.E.M. 変化% P値	12.1 ±1.38 25.9% NS	7.85 ±0.64 19.1% 0.0444	98.7 ±2.26 -3.2% NS	3397 ±150 10.1% 0.0227	53.7 ±1.68 5.9% 0.0408
1 Mg/Kg (48)	平均 S.E.M. 変化% P値	14.0 ±1.68 45.7% 0.0082	9.55 ±0.75 44.9% 0.0009	99.7 ±3.34 -2.3% NS	3645 ±164 18.2% 0.0015	55.7 ±1.83 9.9% 0.0180
3 Mg/Kg (48)	平均 S.E.M. 変化% P値	14.0 ±1.44 45.7% 0.0032	8.88 ±0.70 34.7% 0.0043	102.0 ±2.23 0.0% NS	3621 ±188 17.4% 0.0051	55.0 ±1.81 8.5% 0.0338
10 Mg/Kg (56)	平均 S.E.M. 変化% P値	17.0 ±1.51 76.9% P<0.0001	10.3 ±0.77 56.3% P<0.0001	97.6 ±3.06 -4.3% NS	3207 ±124 4.0% NS	51.5 ±1.51 1.6% NS
30 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	10.6 ±1.55 10.3% NS	8.90 ±1.16 35.1% 0.0197	80.7 ±4.20 -20.9% P<0.0001	2741 ±171 -11.2% NS	46.3 ±2.39 -8.7% 0.0091

(*) SMAおよびEPM検定で化合物番号422にまた経口投与を用いた
試験も受けさせたが、不活性であることを確認した。

【 0 6 0 0 】

【表 7 6】

表17－EPMおよびSMA検定の結果
化合物番号424(+)の急性(1時間)経口投与

用量 mg/kg, p.o. (動物番号)	統計学	開放 アーム 時間% (EPM)	開放 アーム 入り% (EPM)	全入り (EPM)	水平活動 (SMA)	垂直運動 (SMA)
媒体 (0.5%のメチル セルロース) (24)	平均 S.E.M. 変化%	5.76 ±1.50 0.0%	5.48 ±1.21 0.0%	96.7 ±4.65 0.0%	2881 ±208 0.0%	49.1 ±3.28 0.0%
0.3 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	9.80 ±2.09 70.1% 0.0206	7.33 ±1.09 33.8% NS	90.0 ±4.90 -6.9% NS	3033 ±232 5.3% NS	54.6 ±3.11 11.2% NS
1 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	9.76 ±1.83 69.4% NS	7.49 ±1.28 36.7% NS	91.5 ±3.11 -5.3% NS	2752 ±188 -4.5% NS	50.3 ±3.65 2.4% NS
3 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	10.1 ±1.83 75.3% 0.0426	7.92 ±1.15 44.5% 0.0398	96.3 ±3.43 -0.4% NS	3300 ±145 14.5% 0.0239	56.8 ±2.35 15.7% NS
10 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	7.54 ±1.75 30.9% NS	7.49 ±1.32 36.7% NS	102.6 ±4.63 6.1% NS	2588 ±215 -10.2% NS	44.2 ±3.32 -10.1% NS

(+)SMAおよびEPM検定で化合物番号424にまた腹腔内投与を用いた試験も受けさせ、その結果は下記の通りである。

【0601】

ラットのEPMにおいて、化合物番号424を0.1mg/kg、0.3mg/kgおよび3.0mg/kgの用量で与えらる開放アーム時間パーセントが有意に高くなり(P<0.04)、活性ピークは用量が0.1mg/kgおよび3mg/kgの時であった(媒体に比較して97.5%高くなった)。化合物番号424を0.1mg/kg、0.3mg/kg、3.0mg/kgおよび10.0mg/kgの用量で与えらるとまたもたらされる開放アーム入りパーセントも有意に高くなり(P<0.03)、活性ピークは用量が3.0mg/kgおよび10.0mg/kgの時であった(媒体に比較してそれぞれ205%および237%高くなった)。化合物番号424を1.0mg/kg、3.0mg/kgおよび10.0mg/kgの用量で与えらると迷路のいろいろなゾーンに入る全数が有意に少なくなった(それぞれ18.6%、60.3%および76.7%減少した)。

【0602】

ラットのSMAにおいて、化合物番号424を3.0mg/kgおよび10.0mg/kgの用量で与えらるともたらされる水平活動が有意に低くなった(それぞれ55%および83.7%低くなった)(P<0.001; ダネット多重比較検定)。化合物番号424を1.0mg/kg、3.0mg/kgおよび10.0mg/kgの用量で与えらるともたらされる水平運動(立ち上がる挙動)の数が有意に減少した(それぞれ17.8%、73.4%、93.9%減少した)(P<0.05; ダネット多重比較検定)。

【0603】

【表 7 7】

表18－EPMおよびSMA検定の結果
化合物番号438の急性(1時間)経口投与

用量 mg/kg, p.o. (動物番号)	統計学	開放 アーム 時間% (EPM)	開放 アーム 入り% (EPM)	全入り (EPM)	水平活動 (SMA)	垂直運動 (SMA)
媒体 0.5%のメチル セルロース (40)	平均 S.E.M. 変化%	8.21 ±1.18 0.0%	5.78 ±0.532 0.0%	101.0 ±3.81 0.0%	3244 ±168 0.0%	48.7 ±1.85 0.0%
0.03 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	6.67 ±1.59 -18.8% NS	5.14 ±0.984 -11.1% NS	102.0 ±3.67 1.0% NS	3565 ±216 9.9% NS	54.8 ±2.75 12.5% NS
0.1 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	12.1 ±1.92 47.4% 0.0434	7.77 ±0.913 34.4% 0.0352	103 ±3.81 2.0% NS	3435 ±160 5.9% NS	53.1 ±2.25 9.0% NS
0.3 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	13.8 ±1.56 68.1% 0.0038	8.95 ±0.891 54.8% 0.0010	99.8 ±3.64 -1.2% NS	3450 ±155 6.4% NS	51.7 ±2.36 6.2% NS
1 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	14.8 ±2.13 80.3% 0.0053	9.95 ±1.23 72.1% 0.0025	103.0 ±4.08 2.0% NS	3772 ±170 16.3% NS	56.6 ±2.32 16.2% NS
3 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	12.4 ±1.73 51.0% 0.0170	8.34 ±1.02 44.3% 0.0336	101.0 ±4.75 0.0% NS	3502 ±223 8.0% NS	55.3 ±2.17 13.6% NS
10 Mg/Kg (24)	平均 S.E.M. 変化% P値	8.14 ±1.30 0.9% 0.3644	6.42 ±0.856 11.1% NS	94.5 ±3.41 -6.4% NS	3115 ±168 -4.0% NS	54.5 ±1.73 11.9% NS
30 Mg/Kg (7/8)	平均 S.E.M. 変化% P値	3.21 ±1.76 -60.9% 0.0486	6.65 ±2.28 15.1% NS	86.3 ±6.40 -14.6% NS	2730 ±185 -15.8% NS	45.3 ±3.34 -7.0% NS

10

20

30

【 0 6 0 4 】

【表 7 8】

表19—EPMおよびSMA検定の結果
化合物番号438の亜慢性(8日/日に1回)経口投与

用量 mg/kg, p.o. 動物番号	統計学	開放 アーム 時間% (EPM)	開放 アーム 入り% (EPM)	全入り (EPM)	水平活動 (SMA)	垂直運動 (SMA)
媒体 (0.5%のメチル セルロース) (16)	平均 S.E.M. 変化%	7.96 ±1.87 0.0%	6.53 ±1.05 0.0%	101.0 ±4.72 0.0%	3451 ±196 0.0%	54.6 ±3.35 0.0%
0.1 Mg/Kg (16)	平均 S.E.M. 変化% P値	17.2 ±1.84 116.1% 0.0012	9.17 ±0.931 40.4% 0.0338	102 ±4.82 1.0% NS	3813 ±170 10.5% NS	62.9 ±1.75 15.2% NS
0.3 Mg/Kg (16)	平均 S.E.M. 変化% P値	21.8 ±1.8 173.9% P<0.0001	11.8 ±0.891 80.7% 0.0007	99.1 ±5.56 -1.9% NS	4390 ±253 27.2% P<0.05	61.1 ±3.61 11.9% NS
1 Mg/Kg (16)	平均 S.E.M. 変化% P値	15.1 ±1.96 89.7% 0.0064	9.57 ±1.12 46.6% 0.0007	99.6 ±3.42 -1.4% NS	3979 ±151 15.3% NS	59.5 ±2.53 9.0% NS
3 Mg/Kg (16)	平均 S.E.M. 変化% P値	16.9 ±2.9 112.3% 0.0047	9.0 ±1.21 37.8% 0.0367	106.0 ±4.42 5.0% NS	4253 ±306 23.2% P<0.05	59.9 ±3.47 9.7% NS

【実施例 7 1】

【0605】

インビボ研究 - フォーゲルラットコンフリット検定 (Vogel Rat Conflict Assay)

(Vogel, J. R. 他、Psychopharmacology、(1971)、21、1)

このような挙動検定では、ラットの開放(脱抑制)挙動が虐待によって抑制され得るかを測定することで試験化合物が示す抗不安活性を評価する。

方法

試験に先立って、オスの成ラットに水を48時間に渡って与えずかつ餌を24時間に渡って与えなかった。水を与えない最初の24時間が経過した後のラットをコンフリットチャンバ(conflict chamber)の中に研修期間の間入れておいて、その期間の間にラットに水道水が入っているびんを虐待なしに200回なめさせた。次の日に実験を実施した。ラットに試験化合物を強制飼養による経口または腹腔内(i.p.)で投与した。予想される活性ピーク時(i.p.投与の場合には30分そして経口投与の場合には60分)の時にラットをコンフリットチャンバの中に入れて水道水を飲むことができるようにした。それらが飲むことができない場合には実験を5分間で終結して、動物をCNS鬱の症状に関して評価した。最初のなめを3分間の試験時間で開始した。次に、20番目のなめ毎にステンレス鋼製飲料用管で送る0.6ミリアンペア(RMS)のショックを0.2秒間与えることで虐待した。媒体で処置した対照動物は一般に試験期間毎に平均で3から8回のショックを甘んじて受けた。活性のある抗不安薬で処置しておいた動物が耐えるショックの数は対照動物のそれよりも有意に多かった。ウィルコクソンの順位和検定(マンホイットニーU検定)を用いて、薬剤で処置したグループが受け入れるショック平均数を同時に実施した対照処置グループのそれと比較した時の上昇度($p < 0.05$ 、片側)の検定を行った。同じ実験で公知抗不安薬(正の対照)の効果が検出されたならば、そ

のような検定は有効であると見なした。薬剤で処置したグループと対照グループの間に許容ショック平均数に有意な差が存在するならば、そのような化合物は活性があると見なした。

【 0 6 0 6 】

化合物番号 6 4 および化合物番号 4 2 2 が 3 部で化合物 4 3 8 が 1 部の混合物（以下の表では「C M P D ミックス」と表示）に試験をこの上に記述した手順に従って受けさせた時の結果は以下の表 2 0 に挙げる如くであった。数 / 群は、挙げた用量で試験を受けさせた動物の数を示す。ショックの平均数で表す上昇 % は、媒体のそれと比較した時の上昇 % である。統計学的に有意な結果はマンホイットニー U 検定（片側）p 値が < 0 . 0 5 の結果であった。

【 0 6 0 7 】

【表 7 9】

表20

	用量 (mg/kg, i.p.)	数 / 群	上昇 % (ショックの平均数)	P 値
PEG-200 (媒体)	0	25	0	-
化合物番号 64	0.3	8	-10%	0.3294
化合物番号 64	1	24	25%	0.3480
化合物番号 64	3	24	96%	0.0692
化合物番号 64	10	22	150%	0.0002
化合物番号 64	30	8	-26%	0.5000
	用量 (mg/kg, p.o.)	数 / 群	上昇 % (ショックの平均数)	P 値
0.5% のメチルセルロース (媒体)	0	17	0	-
CMPD ミックス	0.3	8	8%	0.3304
CMPD ミックス	1	8	39%	0.4418
CMPD ミックス	3	8	47%	0.0425
CMPD ミックス	10	18	54%	0.1634
CMPD ミックス	30	12	47%	0.0327

【実施例 7 2】

【 0 6 0 8 】

ストレス誘発高熱のインビボ検定
手順

購入時の体重が 1 8 0 から 2 0 0 グラムのオスの Long - Evans Hooded ラットを Charles River Laboratories (Raleigh、ノースキャロライナ) から入手した。到着時に動物を 5 日間の検疫期間の間、周囲温度が 2 1 から 2 3 の金網ケージの中に 1 ケージ当たり 4 匹のグループで入れておき、自動的に 1 2 / 1 2 時間の明 / 暗サイクルにし、そして水および商業的齧歯類用餌を自由に取れるようにした。次に、これらのラットをハウジング (housing) および環境条件に慣れさせる 1 週間の環境順化の間、一般的ハウジングルーム (housing room) に移し、1 2 / 1 2 時間の明 / 暗サイクル条件にした。実験に先立って動物を一晩 (1 8

時間) 絶食させた。

【0609】

実験日に、グループに分けてケージに入れておいた(4匹/グループ) Long-Evans Hooded ラットをいろいろな処置グループ(N=8から32)に分けて、試験化合物(0.03-3.0 mg/kg)または媒体を強制飼養による経口(p.o.)で5 mL/kgに相当する投与体積で投与した。投与してから1時間後に基礎直腸温度を各ラット毎に記録した。その後直ちに、ラットをALPHA-DRY床が備わっている靴箱ケージの中に入れて孤立させた。次に、孤立させてから15分後、30分後および40分後(即ち試験化合物または媒体を投与してから1時間15分後、1時間30分後および1時間45分後)に直腸の温度を記録した。あらゆる実験を明サイクル中に実施した。この研究の挙動部分が終了した後、各動物をギロチンを用いた断頭で屠殺して、胴体の血液をEDTAを入れておいた5 mLのバキュエーター管の中に集めそして氷の上においた。次に、これらのサンプルに3800 RPMの遠心分離を10分間受けさせた後、血漿を取り出して、Eppendorf サンプル管に入れてドライアイスの上に置いた。血漿サンプルを-80℃で貯蔵し、それを後で用いてACTH、コルチコステロンおよびグルコース濃度を測定した。血漿のACTH濃度、コルチコステロン濃度およびグルコース濃度を測定するように血漿サンプルをAnalyticals, Inc.に外注で依頼した。挙動データの統計学的分析ではマンホイットニー-U検定(片側)を用いそして血漿のACTH濃度、コルチコステロン濃度およびグルコース濃度の分析では対応のないt検定(片側)を用いた。

10

20

結果

0.5%(重量/体積)のメチルセルロース(15センチポイズ)溶液で構成させた水性媒体の中に化合物番号438を入れて懸濁させた。

【0610】

化合物番号438で処置したラットは、この上に記述した如きSIHモデルにおいて、0.03 mg/kg、0.01 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kgおよび3.0 mg/kgの時に直腸温度の低下を示し、測定温度およびp値は表21に挙げる通りであった。以下の表に示す省略形「S.E.M.」は平均値の標準誤差を表し、そして省略形「N.S.」は、p値がいくらか存在する測定温度差が統計学的に有意ではないことを示していることを表している。

30

【0611】

【表 8 0】

表21

化合物 (用量)		温度(°C) 0(基礎)	温度(°C) 15分	温度(°C) 30分	温度(°C) 45分
媒体	平均 S.E.M. P値	37.4 ±0.12	38.7 ±0.062	38.9 ±0.053	38.9 ±0.049
化合物番号438 (0.03 mg/kg)	平均 S.E.M. P値	37.5 ±0.166 NS	38.7 ±0.0707 NS	38.6 ±0.139 0.0188	38.4 ±0.128 0.0018
化合物番号438 (0.1 Mg/Kg)	平均 S.E.M. P値	37.2 ±0.119 NS	38.4 ±0.093 0.0139	38.5 ±0.101 0.0011	38.5 ±0.125 0.0098
化合物番号438 (0.3 Mg/Kg)	平均 S.E.M. P値	37.4 ±0.121 NS	38.4 ±0.0873 0.0068	38.5 ±0.0782 <0.0001	38.3 ±0.0853 <0.0001
化合物番号438 (1.0 Mg/Kg)	平均 S.E.M. P値	37.1 ±0.105 0.0280	38.4 ±0.108 0.0148	38.5 ±0.0856 <0.0001	38.2 ±0.109 <0.0001
化合物番号438 (3.0 Mg/Kg)	平均 S.E.M. P値	37.0 ±0.0949 0.0121	38.2 ±0.146 0.0011	38.4 ±0.124 0.0002	38.2 ±0.131 <0.0001

10

20

【0612】

化合物番号438で処置したラットが示したストレスホルモンの血漿濃度は、0.3 mg/kgの時に血漿のACTH濃度が25%減少することを示しており、計算した減少率は統計学的に有意であった(P=0.0170)。血漿のコルチコステロン濃度の変化は統計学的に有意ではなかった。

【実施例73】

30

【0613】

組織分布検定

手順

購入時の体重が180から200グラムのオスのLong-Evans HoodedラットをCharles River Laboratories (Portage、ミシガン)から入手した。到着時に動物を5日間の検疫期間の間、周囲温度が21から23の金網ケージの中に1ケージ当たり4匹のグループで入れておき、自動的に12/12時間の明/暗サイクルにし、そして水および商業的齧歯類用餌を自由に取れるようにした。次に、これらのラットをハウジングおよび環境条件に慣れさせる1週間の環境順化の間、一般的ハウジングルームに移し、12/12時間の明/暗サイクル条件にした。実験に先立って動物を一晩(18時間)絶食させた。

40

【0614】

実験日に、2匹のLong-Evans Hoodedラットに媒体(0.5%のメチルセルロース)による処置を経口で受けさせそして8匹のラットに化合物番号438を10.0 mg/kg用いた処置を経口で受けさせた。薬剤を投与してから5時間後に各処置動物をギロチンを用いた断頭で屠殺して、胴体の血液を集めそして下記の組織を収穫して下記の組織/系の中に存在する化合物の分布を分析した：(1)皮質、小脳、視床下部および海馬を包含する脳領域、(2)心臓、(3)肺、(4)腎臓、(5)肝臓、(6)脾臓、(7)副腎、(8)小腸、(9)大腸、(10)筋肉、並びに(11)全血および(12)血漿。

50

【0615】

分析の目的で全血および血漿サンプルを下記の如く調製した。内部標準（プロプラノロール）を $1\text{ }\mu\text{M}$ 入れておいた $400\text{ }\mu\text{L}$ のアセトニトリルを $200\text{ }\mu\text{L}$ の血漿または全血に添加することで蛋白質を沈澱させた。サンプルに 5000 g の遠心分離を5分間受けさせた後、上澄み液を取り出して、LC-MSで分析した。サンプルの溶媒濃度を調整しかつピーク分裂（peak splitting）を防止する目的で水を $400\text{ }\mu\text{L}$ 加えた。適切な体積の原液を血漿に直接加えそしてそれに集めた血漿サンプルと同じ処置を受けさせることで較正用標準を調製した。MRMを用いてLC-MS分析を実施することで、各試験化合物および内部標準に特徴的なイオンを検出した。

【0616】

分析を行う目的で組織サンプルを下記の如く調製した。組織の重量が1グラム以下の時には個々の組織サンプルに 2 mL のエタノールを用いた抽出を受けさせた。組織の重量が1グラム以上の時にはエタノール（ミリリットル）をその重量（グラム）の2倍に相当する体積で加えた。その抽出液に遠心分離を受けさせることで固体を沈澱させた後、その上澄み液を綺麗なEppendorf管に移した。これの中の $200\text{ }\mu\text{L}$ をオートサンプラーびんに移した後、内部標準（プロプラノロール）を $1\text{ }\mu\text{M}$ 入れておいたアセトニトリルを $20\text{ }\mu\text{L}$ 加えて、LC/MSによる分析を行った。投与を受けさせていない動物または媒体を投与した動物から得た相当する体積の組織抽出液を1グラム当たり 2 mL 用いて較正用標準を調製した。達成検出限界を低く（ $<1\text{ nM}$ ）する目的で脳組織から抽出した抽出液に濃縮を受けさせた。この場合には $700\text{ }\mu\text{L}$ の抽出液にアセトニトリル中 $1\text{ }\mu\text{M}$ のプロプラノロールを $20\text{ }\mu\text{L}$ 加えた後、窒素下で風を吹きつけることで乾固させた。次に、それらをアセトニトリルと水が1:1（ $100\text{ }\mu\text{L}$ ）の中に入れて再構築した後、LC/MSで分析した。ブランク抽出液（blank extract）を用いて較正用標準を調製して、それにサンプルと正確に同じ処置を受けさせた。

【0617】

いろいろなサンプルが示した測定値は表2.2および2.3に挙げる通りであり、表2.2および2.3のそれぞれに媒体で処置したラットおよび化合物番号438で処置したラットを示す。結果を $\mu\text{mol/kg}$ 、即ち ng/g で報告し、適宜、サンプル濃度に変換を抽出用溶媒/組織の比率を基にして受けさせる。これらの単位は血漿に関して典型的に報告する如き $\mu\text{mol/L}$ 、即ち ng/mL と同じ基準であり、それらを比較の目的で用いることができる。用いたLC-MSでは、分析物の検出は典型的に $0.005\text{ }\mu\text{mol/kg}$ までであった。

【0618】

10

20

30

【表 8 1】

表22－媒体(対照)

	動物9(媒体)		動物10(媒体)	
	μM	μM/kg	μM	μM/kg
皮質	0.000	0.000	0.000	0.000
小脳	0.000	0.000	0.000	0.000
視床下部	0.000	0.000	0.000	0.000
海馬	0.000	0.000	0.000	0.000
心臓	0.000	0.000	0.000	0.000
肺	0.000	0.000	0.000	0.000
肝臓	0.000	0.000	0.000	0.000
脾臓	0.000	0.000	0.000	0.000
腎臓	0.000	0.000	0.000	0.000
副腎	0.000	0.000	0.000	0.000
大腸	0.000	0.000	0.000	0.000
小腸	0.011	0.027	0.000	0.000
筋肉	0.000	0.000	0.000	0.000
血漿	0.000		0.000	
全血	0.000		0.000	

10

20

【0 6 1 9】

【表 8 2】

表23－組織の化合物番号438濃度

	動物1		動物2		動物3	
	μM	μM/kg	μM	μM/kg	μM	μM/kg
皮質	0.0062	0.030	0.0047	0.020	0.0047	0.030
小脳	0.0402	0.161	0.014	0.090	0.0189	0.140
視床下部	0.0124	0.413	0.0055	0.367	0.0064	0.427
海馬	0.0195	0.650	0.0021	0.070	0.0009	0.030
心臓	2.036	4.072	2.485	5.144	2.346	4.692
肺	5.821	15.119	4.737	12.632	5.153	13.741
肝臓	6.664	13.257	6.409	12.785	4.632	9.294
脾臓	9.140	25.389	7.232	17.857	7.163	23.106
腎臓	3.747	7.546	4.031	8.062	4.123	8.027
副腎	0.967	24.175	0.988	28.229	1.289	28.644
大腸	4.518	9.036	12.478	29.019	30.593	59.694
小腸	21.836	53.916	27.120	84.750	17.359	48.219
筋肉	0.919	1.814	0.688	1.371	0.791	1.560
血漿	0.419		0.426		0.360	
全血	0.166		0.147		0.135	
	動物4		動物5		動物6	
	μM	μM/kg	μM	μM/kg	μM	μM/kg
皮質	0.0026	0.0130	0.0038	0.017	0.0023	0.010
小脳	0.0045	0.0350	0.0026	0.019	0.0101	0.067

30

40

【0 6 2 0】

【表 8 3】

視床下部	0.0062	1.2400	0.0030	0.200	0.0036	0.360
海馬	0.0140	0.2550	0.005	0.200	0.002	0.010
心臓	1.664	3.328	1.785	3.471	2.478	4.878
肺	4.361	11.629	3.533	7.438	5.290	20.346
肝臓	3.879	7.758	4.006	7.861	5.090	10.180
脾臓	5.207	13.703	6.730	19.229	7.742	26.697
腎臓	3.841	7.570	3.993	7.791	4.718	9.523
副腎	1.088	31.086	1.075	26.875	1.487	59.480
大腸	2.231	6.562	24.916	56.627	9.584	26.622
小腸	13.898	38.077	16.743	41.858	14.131	56.524
筋肉	0.651	1.280	0.917	1.754	0.977	1.954
血漿	0.289		0.183		0.174	
全血	0.088		0.469		0.266	
	動物7		動物8			
	μM	μM/kg	μM	μM/kg		
皮質	0.0055	0.025	0.0139	0.062		
小脳	0.0138	0.095	0.0102	0.068		
視床下部	0.0101	0.673	0.0027	0.180		
海馬	0.0065	0.217	0.0019	0.190		
心臓	1.572	2.977	2.083	4.261		
肺	5.655	15.930	6.189	11.902		
肝臓	5.887	10.398	5.677	11.120		
脾臓	8.062	29.859	9.205	28.766		
腎臓	4.109	7.645	4.750	8.782		
副腎	1.267	42.233	1.946	64.867		
大腸	33.756	68.194	5.070	9.941		
小腸	25.408	72.594	13.018	39.448		
筋肉	0.882	1.707	1.509	3.006		
血漿	0.268		0.470			
全血	0.061		0.093			

【実施例 7 4】

【0 6 2 1】

経口調剤

経口用組成物の具体的態様として、100mgの化合物番号438をサイズが0の硬質ゲルカプセルを満たす総量である580から590mgになるに十分な量の微細ラクトースと一緒に調合した。

【0 6 2 2】

この上に示した明細に説明の目的で与えた実施例を併わせて本発明の原理を教示してきたが、本発明の実施は本請求の範囲およびこれらの相当物の範囲内に入る如き通常の変形、応用形および/または修飾形の全部を包含することは理解されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/10	(2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 ビニヤン, ジル
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7 ブリツジウオーター・バーストリート 4
- (72)発明者 コノリー, ピーター・ジェイ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 7 4 ニュープロビデンス・デルウイツクレーン 7 4
- (72)発明者 ライツ, アレン・ピー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 6 6 - 1 5 1 9 ランスデイル・グリーンブライアーロード
1 0 9
- (72)発明者 モーガン・ロス, テイナ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 4 6 8 ロイヤルフォード・ローズモントレーン 1 0 1
- (72)発明者 スコット, マルコム
アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 8 9 6 9 テルフォード・ケラークリームリーロード 8 5 0
- (72)発明者 ミドルトン, ステイブ・エイ
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 2 2 フレミントン・ゲイツヘッドドライブ 2
- (72)発明者 オーシニ, マイケル
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 7 3 サマーセット・ネポートブレイス 2 4

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特開 2 0 0 0 - 1 2 8 8 7 9 (J P , A)
国際公開第 0 0 / 0 0 6 5 4 5 (W O , A 1)
国際公開第 0 1 / 0 0 7 0 5 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 471/10
A61K 31/437 ~ 4709
A61P 1/04 ~ 43/00
CAplus(STN)

REGISTRY(STN)