

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-540874
(P2024-540874A)

(43)公表日 令和6年11月6日(2024.11.6)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 487/10 (2006.01)		C 0 7 D 487/10		4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/407(2006.01)		A 6 1 K 31/407			
A 6 1 K 31/424(2006.01)		A 6 1 K 31/424			
A 6 1 K 31/4439(2006.01)		A 6 1 K 31/4439			
A 6 1 K 31/506(2006.01)		A 6 1 K 31/506			
審査請求		未請求	予備審査請求	未請求	(全278頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-522223(P2024-522223)	(71)出願人	591003013
(86)(22)出願日	令和4年10月12日(2022.10.12)		エフ． ホフマンーラ ロシュ アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和6年5月29日(2024.5.29)		F． HOFFMANN-LA ROCH
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/078329		E AKTIENGESSELLSCHA
(87)国際公開番号	WO2023/062049		FT
(87)国際公開日	令和5年4月20日(2023.4.20)		スイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル
(31)優先権主張番号	21202310.5		・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4
(32)優先日	令和3年10月13日(2021.10.13)	(74)代理人	110001508
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士法人 津国
(31)優先権主張番号	22174059.0	(72)発明者	アムーサ, マチョウド
(32)優先日	令和4年5月18日(2022.5.18)		スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレン
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		ツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェ
			ー／オー・エフ． ホフマンーラ・ロシュ
			・アーゲー
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	ベンツ, イェルク

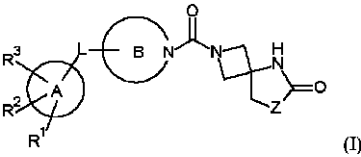
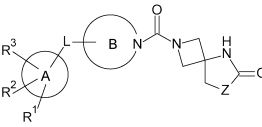
最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 複素環式化合物

(57)【要約】

本発明は、一般式 (I)



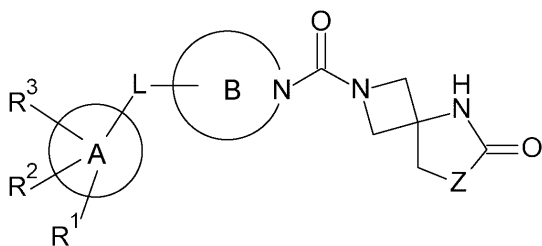
(式中、可変要素は、本明細書に記載のとおりである)
を有する新たなMAGL阻害剤、該化合物を含む組成物、該化合物を製造する方法、および該化合物の使用方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1 1 7】



(I)

10

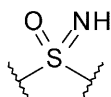
(式中、

X¹、X²、X³、およびX⁴は、それぞれ、CHおよびNから独立して選択され、

Wは、OおよびNHから選択され、

Zは、O、CH₂、CH₂CH₂、NH、CH₂O、およびOCH₂から選択され、Lは、共有結合、CH₂、NR⁴、NHCH₂、CH₂NH、NHCO、CONH、CH₂O、OCH₂、O、NHSO₂、SO₂、SO₂NH、

【化 1 1 8】



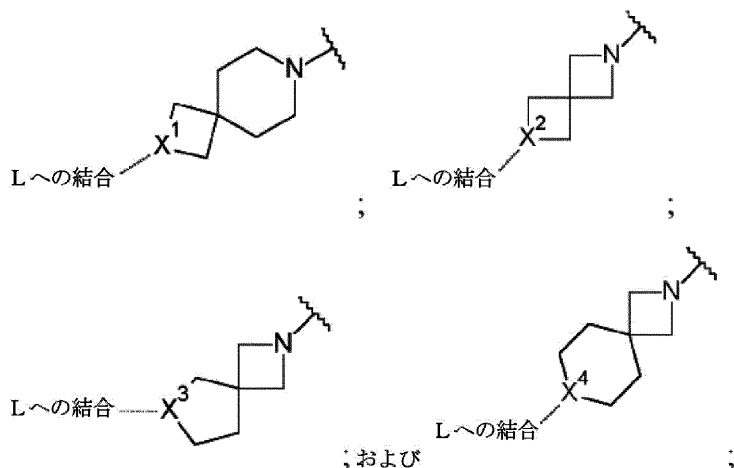
20

、およびCH₂NHSO₂から選択され、

Aは、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジル、およびビシクロ [1. 1. 1] ペンタニルから選択され、

Bは、

【化 1 1 9】



30

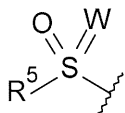
40

から選択され、

R¹は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁~C₆-アルキル、C₁~C₆-アルキル-NHC(O)-、カルバモイル、C₁~C₆-アルコキシ、ハロ-C₁~C₆-アルキル、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ、C₃~C₁₀-シクロアルキル、(C₁~C₆-アルキル)₂PO-、および基

50

【化 1 2 0】



から選択され、前記 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキルは、1つのハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル置換基で任意に置換されていてもよく、

R^2 および R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、およびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシから独立して選択され、

R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

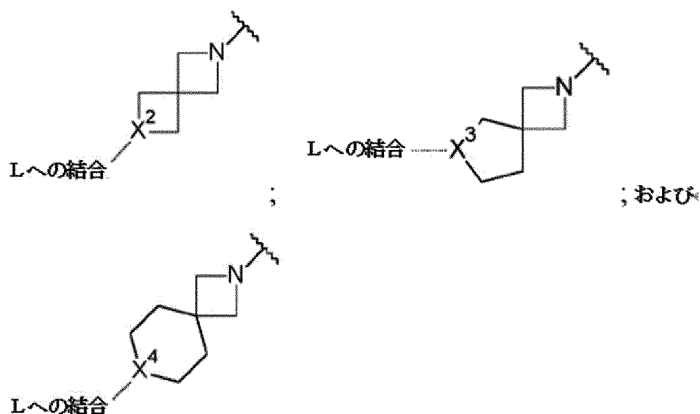
R^5 は、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される)

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

B が、

【化 1 2 1】



から選択され、式中、

X^2 および X^3 が、両方とも CH であり、

X^4 が、CH および N から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

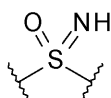
【請求項 3】

Z が、O、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CH_2O および NH から選択される、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

L が、共有結合、 CH_2 、 NR^4 、 $NHCH_2$ 、 CH_2NH 、 $NHCO$ 、 CH_2O 、O、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ 、 SO_2 、

【化 1 2 2】



、および CH_2NHSO_2 から選択され、

R^4 が、水素および $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

L が、 CH_2 、 SO_2 、 NR^4 、および O から選択され、

R^4 が水素である、請求項 4 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

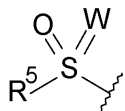
Wが、OおよびNHから選択され、

Aが、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジル、およびビシクロ [1. 1. 1] ペンタニルから選択され、

R¹が、水素、シアノ、C₁～C₆-アルキル、C₁～C₆-アルキル-NHC(O)-、カルバモイル、ハロゲン、ハロ-C₁～C₆-アルキル、ハロ-C₁～C₆-アルコキシ、C₃～C₁₀-シクロアルキル、および基

10

【化 1 2 3】



から選択され、前記 C₃～C₁₀-シクロアルキルが、1つのハロ-C₁～C₆-アルキル置換基で任意に置換されていてもよく、

R²が、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、C₁～C₆-アルキル、ハロ-C₁～C₆-アルキル、およびハロ-C₁～C₆-アルコキシから選択され、

R³が、水素および C₁～C₆-アルキルから選択され、

20

R⁵が、C₃～C₁₀-シクロアルキル、C₁～C₆-アルキルおよびハロ-C₁～C₆-アルキルから選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

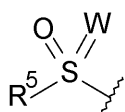
【請求項 7】

Wが、OおよびNHから選択され、

Aが、ピリジル、フェニル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、およびピリダジニルから選択され、

R¹が、ハロ-C₁～C₆-アルキル、ハロ-C₁～C₆-アルコキシ、および基

【化 1 2 4】



30

から選択され、

R²が、水素、ハロゲン、C₁～C₆-アルキルおよびシアノから選択され、

R³が、水素であり、

R⁵が、C₁～C₆-アルキルおよびハロ-C₁～C₆-アルキルから選択される、請求項 6 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

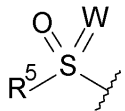
Wが、OおよびNHから選択され、

40

Aが、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、トリアゾリル、ピラゾリル、およびピリダジニルから選択され、

R¹が、CF₃、CF₃Oおよび基

【化 1 2 5】



から選択され、

R²が、水素、フルオロ、メチル、およびシアノから選択され、

50

R^3 が、水素であり、

R^5 が、メチルおよび CF_3 から選択される、請求項 7 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9】

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 が、それぞれ、CH および N から独立して選択され、

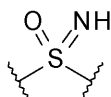
W が、O および NH から選択され、

Z が、O、 CH_2 、 CH_2CH_2 、NH、 CH_2O 、および OCH_2 から選択され、

L が、共有結合、 CH_2 、 NR^4 、 $NHCH_2$ 、 CH_2NH 、 $NHCO$ 、 CH_2O 、O、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ 、 SO_2 、

【化 1 2 6】

10



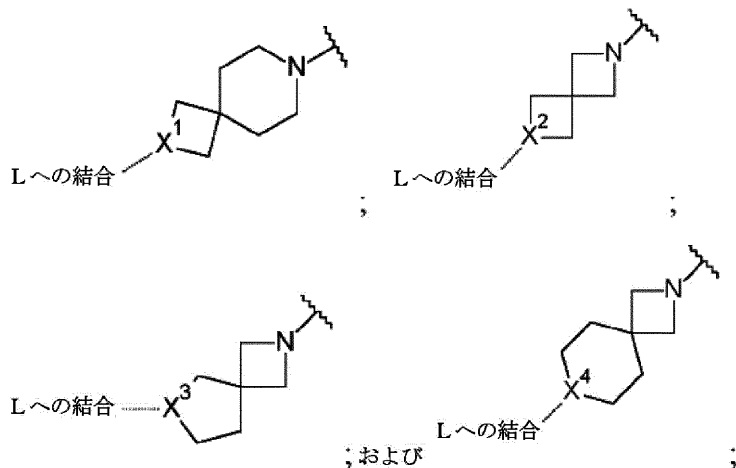
、および CH_2NHSO_2 から選択され、

A が、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジル、および ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニルから選択され、

20

B が、

【化 1 2 7】



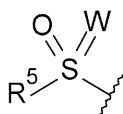
30

から選択され、

R^1 が、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-NHC(O)-、カルバモイル、ハロゲン、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2PO$ -、および基

40

【化 1 2 8】



から選択され、前記 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキルが、1つのハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル置換基で任意に置換されていてもよく、

R^2 が、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、およびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシから選択され、

R^3 が、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

50

R^4 が、水素および $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^5 が、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 10】

X^2 および X^3 が、両方とも CH であり、

X^4 が、CH および N から選択され、

W が、O および NH から選択され、

Z が、O、 CH_2CH_2 、 CH_2O 、 CH_2 、および NH から選択され、

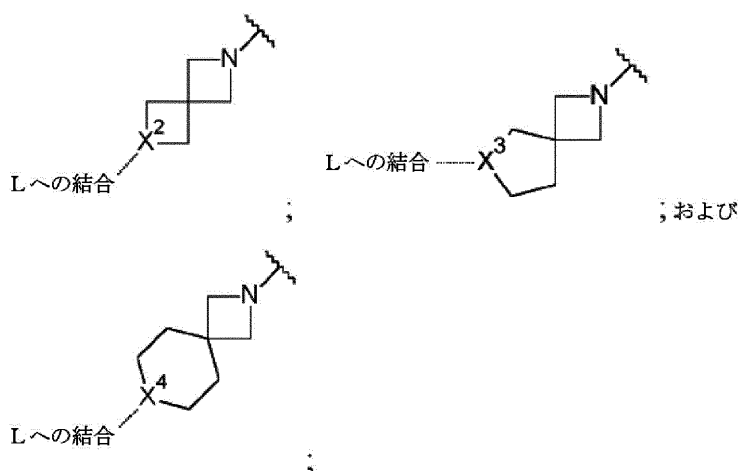
L が、 CH_2 、 SO_2 、 NR^4 、および O から選択され、

10

A が、ピリジル、フェニル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、およびピリダジニルから選択され、

B が、

【化 129】

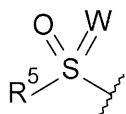


20

から選択され、

R^1 が、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、および基

【化 130】



30

から選択され、

R^2 が、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびシアノから選択され、

R^3 が、水素であり、

R^4 が、水素であり、

R^5 が、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される、請求項 9 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 11】

X^2 および X^3 が、両方とも CH であり、

X^4 が、CH および N から選択され、

W が、O、 CH_2CH_2 、 CH_2O 、および NH から選択され、

Z が、O、 CH_2 、および NH から選択され、

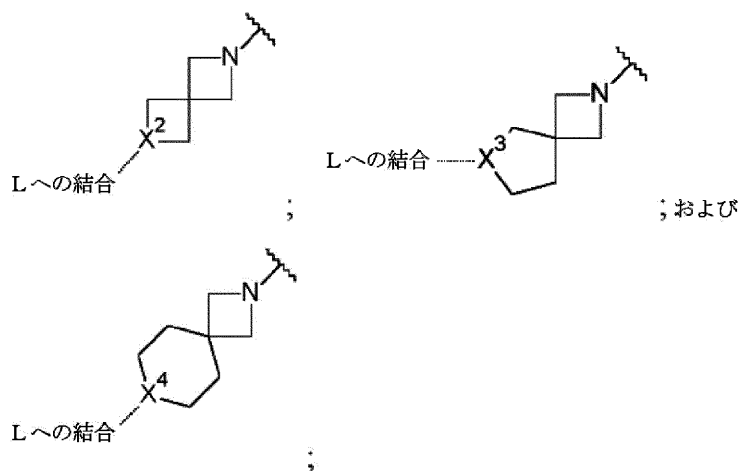
L が、 CH_2 、 SO_2 、 NR^4 、および O から選択され、

A が、ピリジル、フェニル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、およびピリダジニルから選択され、

B が、

50

【化 1 3 1】

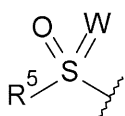


10

から選択され、

 R^1 が、 CF_3 、 CF_3O 、および基

【化 1 3 2】



20

から選択され、

 R^2 が、水素、フルオロ、メチルおよびシアノから選択され、 R^3 が、水素であり、 R^4 が、水素であり、

R^5 が、メチルおよび CF_3 から選択される、請求項 10 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 2】

以下から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩：

30

2-〔6-〔4-メシルベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

2-〔7-〔〔5-〔トリフルオロメチル〕-2-ピリジル〕アミノ〕-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

2-〔6-〔4-〔トリフルオロメチルスルホンイミドイル〕ベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

2-〔6-〔3-〔トリフルオロメチルスルホンイミドイル〕ベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

40

2-〔6-〔〔6-〔トリフルオロメチル〕-3-ピリジル〕メチル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

2-〔6-〔4-フルオロ-2-メシル-ベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

2-〔7-〔6-〔トリフルオロメチル〕ピリダジン-3-イル〕オキシ-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

50

5 - [[2 - (6 - ケト - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

2 - [7 - [メチル - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

5 - [[2 - (6 - ケト - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

5 - [[2 - (6 - ケト - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

2 - [7 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - (4 - フルオロ - 2 - メシル - フェノキシ) - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [(6 S) - 6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピ

10

20

30

40

50

ロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [(5-クロロ-2-ピリジル) メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- (3-トリフリルベンジル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [[5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [7- [[6- (トリフルオロメチル) -3-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [7- [[5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [(3, 5-ジフルオロ-2-ピリジル) メチル] -2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- (4-トリフリルフェニル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [(6R) -6- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [7- [[6- (ジフルオロメトキシ) -3-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [[5- (トリフルオロメトキシ) -2-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [[3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [7- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [7- (2, 5-ジクロロフェノキシ) -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5, 7-トリアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4]

10

20

30

40

50

オクタン-6-オン；

2-[6-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[2-メシル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[7-[(3,5-ジフルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[4-メシル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[(6S)-6-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[4-メシル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[3-メシル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-(3-フルオロ-5-メシル-ベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[7-[(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[(5-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[(6R)-6-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

N-[2-(6-ケト-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド；

2-[6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アミノ]メチル]-2

10

20

30

40

50

ーアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

N - [2 - (6-ケト-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド;

2 - [6 - (3-メシルベンジル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - (4-メシルベンジル) - 2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - (4-フルオロフェニル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [4-フルオロ-2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5, 7-トリアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [2-メシル-4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

N - [2 - (6-ケト-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) - 2-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル] - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] アミノ] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [(5-フルオロ-3-ピリジル) メチル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [2-メシル-4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5, 7-トリアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [4-メシル-3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [(6S) - 6 - [4-メシル-3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチルアミノ] - 2-ア

10

20

30

40

50

ザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[(5-クロロ-2-ピリジル) メチル] - 2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[3-メシル-4-(トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[6-(トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[6-(ジフルオロメトキシ) - 3-ピリジル] メチル] - 2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-(5-クロロ-2-メシル-フェノキシ) - 2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-(4-メシルフェニル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-(4-フルオロ-2-メシル-ベンジル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[(3, 5-ジフルオロ-2-ピリジル) メチル] - 2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-1-イル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[6-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] オキシ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

N-[2-(6-ケト-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボニル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] - 3-(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド;

2-[6-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチル) - 1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル

10

20

30

40

50

] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (4 - メシルベンジル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) オキサゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (3 - メシルベンジル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] アミノ] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (3 - フルオロ - 5 - メシル - ベンジル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) イミダゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [(6 # R!) - 6 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [(6 # S!) - 6 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - (6 - ケト - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボキサミド;

2 - [6 - (4 - メシルベンジル) - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボ

10

20

30

40

50

ニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [7 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

N - [2 - (6 - ケト - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [7 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [7 - (3 - トリフリルベンジル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [7 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - (4 - トリフリルベンジル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [7 - (3 - トリフリルベンジル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - (4 - トリフリルベンジル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2

10

20

30

40

50

ーカルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] アミノ] メチル] - 2
ーアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピ
ロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2 - [6 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2
ーカルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2 - [2 - [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7-ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン-7-カルボニル] - 2, 5, 7-トリアザスピロ [3. 4] オ
クタン-6-オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル] - 2-アザ
スピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3
. 5] ノナン-6-オン;

2 - [7 - (3-トリフリルベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2
ーカルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 2-アザ
スピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.
5] ノナン-6-オン;

2 - [7 - [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル-2,
7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2 - [6 - [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ
[3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5]
ノナン-6-オン;

2 - [6 - [4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ
[3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5]
ノナン-6-オン;

2 - [7 - (4-トリフリルベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2
ーカルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [7 - [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル-2,
7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2 - [6 - [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ
[3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5]
ノナン-6-オン;

2 - [2 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル-2, 6-ジアザ
スピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.
5] ノナン-6-オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] メチル] - 2, 7-ジア
ザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタ
ン-6-オン;

2 - [6 - (4-フルオロ-2-メシル-ベンジル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプ
タン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オ
ン;

2 - [7 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] メチル] - 2, 7-ジア
ザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタ
ン-6-オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] メチル] - 2, 7-ジア
ザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3
. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - (4-トリフリルベンジル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-

10

20

30

40

50

2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;
 2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] メチル]-2, 7-ジア
 ザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オク
 タン-6-オン;

2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] メチル]-2, 7-ジア
 ザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オク
 タン-6-オン;

2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] メチル]-2, 7-ジア
 ザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3
 . 4] オクタン-6-オン;

2-[6-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタ
 ン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オ
 ン;

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] メチル]-2, 7-ジア
 ザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3
 . 4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル]-2, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4]
 オクタン-6-オン;

2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] メチル]-2, 7-ジア
 ザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3
 . 4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル]-2, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピ
 ロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[6-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] メチル]-2, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[6-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] メチル]-2, 6-
 ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[7-(4-メシルベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カ
 ルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] メチル]-2, 6-
 ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[(3, 5-ジフルオロ-2-ピリジル) メチル]-2, 6-ジアザスピロ
 [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4]
 オクタン-6-オン;

2-[7-(3-メシルベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カ
 ルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-(4-メシルベンジル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-
 カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル) ピラゾール-4-イル] メチ
 ル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3
 . 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル) ピラゾール-3-イル] メチ
 ル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3
 . 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル) ピラゾール-3-イル] メチ

10

20

30

40

50

ル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

10

2 - [6 - [[3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [(5 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

20

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [(5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [(3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

30

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [(5 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

40

2 - [6 - [[4 - メチルスルホニル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[4 - メチルスルホニル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

50

2 - [6 - [[2 - メチルスルホニル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - メチルスルホニル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [(2 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

10

2 - [7 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

20

2 - [2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

N - (1 - メチルシクロプロピル) - 6 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - スルホンアミド;

2 - [7 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

30

2 - [2 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] スルホニル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

6 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - N - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - スルホンアミド;

2 - [2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

40

2 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

N - メチル - 2 - [[2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル]

50

メチル] ベンズアミド ;

2 - [6 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [7 - [[3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル] スルホニル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [7 - [[3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル] スルホニル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

N - [2 - (6 - オキソ - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - [[(6 S) - 2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル] オキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

5 - [[2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

5 - [[2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

5 - [[(6 S) - 2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

5 - [[(6 R) - 2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

5 - [[(6 S) - 2 - (6 - オキソ - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル] オキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

2 - [6 - [(4 - シクロプロピルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

3 - [[2 - (6 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - [7 - [[4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 , 7 -

10

20

30

40

50

ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

4-[[2-(6-オキソ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] メチル] - 2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[(6R)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

10

2-[(6S)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[(6R)-6-[[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[(6S)-6-(3-トリフリルベンジル)-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

20

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[6-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

30

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

40

2-[6-[[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[7-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[(6S)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[(6R)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]

50

－ 2－アザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [(6 S)－ 6－ [[3－ (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル]
－ 2－アザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [(6 R)－ 6－ [[3－ (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル]
－ 2－アザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[3－メチルスルホニル－ 5－ (トリフルオロメチル) フェニル] メチル]
]－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジア
ザスピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[3－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 1－イル] メチル]－ 2－ア
ザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [7－ [[6－ (トリフルオロメチル)－ 3－ピリジル] メチル]－ 2, 7－ジア
ザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [7－ [[5－ (トリフルオロメチル)－ 2－ピリジル] メチル]－ 2, 7－ジア
ザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [[2－ (6－オキソ－ 7－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－
2－カルボニル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル]－ 5－ (ト
リフルオロメチル) ベンゾニトリル；

5－ [[2－ (6－オキソ－ 7－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－
2－カルボニル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル]－ 2－ (ト
リフルオロメチル) ピリジン－ 3－カルボニトリル；

4－ [[2－ (6－オキソ－ 7－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－
2－カルボニル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル]－ 2－ (ト
リフルオロメトキシ) ベンズアミド；

5－ [[2－ (6－オキソ－ 7－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－
2－カルボニル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル]－ 2－ (ト
リフルオロメトキシ) ベンズアミド；

2－ [6－ [[2－メチル－ 5－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 3－イル] メチ
ル]－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 2－カルボニル]－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－ 6－オン；

1－ [[2－ (6－オキソ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニ
ル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] ピラゾール－ 4－カルボ
ニトリル；

2－ [6－ [[1－ (2, 2, 2－トリフルオロエチル) ピラゾール－ 4－イル] メチ
ル]－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 2－カルボニル]－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－ 6－オン；

2－ [6－ [[2－オキソ－ 4－ (トリフルオロメチル)－ 1－ピリジル] メチル]－ 2
－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 2－カルボニル]－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4]
] オクタン－ 6－オン；

6－オキソ－ N－ [[6－ (トリフルオロメチル)－ 3, 4－ジアザトリシクロ [7.
1. 1. 0 3, 7] ウンデカ－ 4, 6－ジエン－ 1－イル] メチル]－ 2, 5－ジアザス
ピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボキサミド；

3－フルオロ－ 4－ [[2－ (6－オキソ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン
－ 2－カルボニル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] ベンゾニ
トリル；

10

20

30

40

50

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - (メチルスルホンイミドイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

5 - [[2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボニトリル;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - メチルスルホニル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3

10

20

30

40

50

． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [(4－シクロプロピルスルホニルフェニル) メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

4－ [[2－ (6－オキソ－ 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル) － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] － 2－ (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

5－ [[2－ (6－オキソ－ 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル) － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] － 2－ (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

5－ [[2－ (6－オキソ－ 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル) － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] － 2－ (トリフルオロメチル) ピリジン－ 3－カルボニトリル；

3－フルオロ－ 4－ [[2－ (6－オキソ－ 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル) － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] ベンゾニトリル；

2－ [6－ [[4－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 1－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[1－メチル－ 5－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 3－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[1－メチル－ 5－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 4－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[2－メチル－ 4－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 3－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[3－ (トリフルオロメチル) － 1 H－ピラゾール－ 5－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[3－ (ジフルオロメチル) － 1 H－ピラゾール－ 5－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [3－ (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル－ 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 4] オクタン－ 6－オン；

2－ [7－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル－ 2－アザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 4] オクタン－ 6－オン；

2－ [7－ [3－ (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル－ 2－アザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 4] オクタン－ 6－オン；

2－ [6－ [[4－ (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 4] オクタン－ 6－オン；

2－ [6－ [[4－ (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[4－ (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] －

10

20

30

40

50

2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホンイミドイル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[5-(トリフルオロメチル) -3-ピリジル] オキシ] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチル) トリアゾール-2-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

4-[[2-(6-オキソ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボニル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] オキシ] - 2-(トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

10

20

30

40

50

4 - [[2 - (6 - オキソ - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] オキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - [6 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [(5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

5 - [[2 - (6 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] オキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - [6 - [4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [(5 - フルオロ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [(3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [7 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] メチル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - ア

10

20

30

40

50

ザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イルメチル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-(1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イルメチル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[1-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール-4-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル) ピラゾール-3-イル] メチル] - 2, 7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[5-メチル-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-メチル-5-(トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[2-ケト-5-(トリフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[(2-tert-ブチルチアゾール-5-イル) メチル] - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル) イソチアゾール-3-イル] メチル] - 2, 7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[5-(トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[(4-シクロブチルチアジアゾール-5-イル) メチル] - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェノキシ] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

10

20

30

40

50

2 - [6 - (4 - ジメチルホスホリル - 2 - フルオロ - ベンジル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾール - 3 - イル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (3 - ジメチルホスホリル - 5 - フルオロ - ベンジル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

10

2 - [6 - [(3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

20

2 - [6 - [[2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) オキシ - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [(4 - シクロプロピルチアジアゾール - 5 - イル) メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

30

2 - [6 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 5 - メチル - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (ジフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

40

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

50

4 - [[2 - (6 - ケト - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [3 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [3 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [4 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - (3 - トリフルルベンジル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) トリアゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[5 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

10

20

30

40

50

2 - [6 - [[1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [(3, 5 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - トリフリル - ベンジル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [(4 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン; および

2 - [6 - [(2 - ケト - 1 H - ピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン。

【請求項 13】

以下から選択される、請求項 11 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩:

2 - [6 - (4 - メシルベンジル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] アミノ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [4 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [3 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

5 - [[2 - (6 - ケト - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

5 - [[2 - (6 - ケト - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

5 - [[2 - (6 - ケト - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル; および

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン。

10

20

30

40

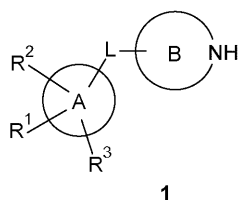
50

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を製造する方法であって、

(a) 求核性スピロ環式アミン 1

【化 1 3 3】

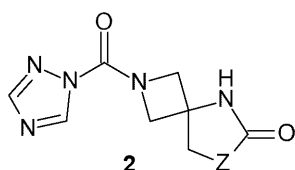


10

(式中、 $R^1 \sim R^3$ 、L、A および B は請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に規定されたとおりである) を、

式 2

【化 1 3 4】

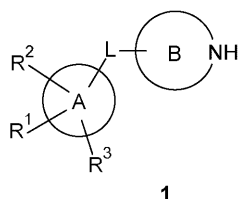


20

(式中、Z は、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に規定されたとおりである) の活性化中間体と、溶媒中および塩基の存在下で反応させて、式 (I) の前記化合物を形成すること、または

(b) 求核性スピロ環式アミン 1

【化 1 3 5】

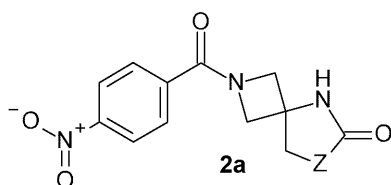


30

(式中、 $R^1 \sim R^3$ 、L、A および B は請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に規定されたとおりである) を、

式 2 a

【化 1 3 6】



40

(式中、Z は、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に規定されたとおりである) の活性化中間体と、溶媒中および塩基の存在下で反応させて、式 (I) の前記化合物を形成すること、任意に

(c) 式 (I) の前記化合物を酸と接触させて、その薬学的に許容され得る塩を形成すること、を含む、方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の方法に従って製造された場合の、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に

50

記載の式（Ⅰ）の化合物。

【請求項 16】

治療活性物質としての使用のための、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の式（Ⅰ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 17】

請求項 1～13 のいずれか一項に記載の式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、治療不活性担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 18】

哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、および／または炎症性腸疾患の処置または予防のための方法であって、治療有効量の、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の式（Ⅰ）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項 17 に記載の医薬組成物を、前記哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の方法における使用のための、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の式（Ⅰ）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 18 に記載の方法における、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の式（Ⅰ）の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項 17 に記載の医薬組成物の、使用。

【請求項 21】

哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、および／または炎症性腸疾患の処置または予防のための医薬品の製造のための、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の、使用。

【請求項 22】

上に記載されるとおりの発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物における処置または予防に有用な有機化合物、特に MAGL に関連する疾患または症状、例えば神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安、片頭痛、うつ病、炎症性腸疾患、炎症性腸症候、腸運動性、内臓痛、線維筋痛症、子宮内膜症、腹痛、過敏性腸症候群に関連する腹痛、喘息、COPD、および／または内臓痛の処置または予防に有用なモノアシルグリセロールリパーゼ（MAGL）阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

エンドカンナビノイド（EC）は、カンナビノイド受容体（CBR）である CB1 および CB2 と相互作用することによって生物学的作用を発揮する、シグナル伝達脂質である。これらは、神経炎症、神経変性および組織再生を含む複数の生理的過程を調節する（Iannotti, F. A., et al., Progress in lipid research 2016, 62, 107-28.）。脳では、主なエンドカンナビノイドである 2-アラキドノイルグリセロール（2-AG）は、ジアシルグリセロールリパーゼ（DAGL）により産生され、モノアシルグリセロールリパーゼである MAGL により加水分解される。MAGL は 2-AG の 85% を加水分解し、残りの 15% は、ABHD6 および ABHD12 により加水分解される（Nomura, D. K., et al., Science 2011, 334, 809.）。MAGL は脳全体、ならびにニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトおよびミクログリア細胞を含むほとんどの脳細胞型で発現する（Chanda, P. K., et al., Molecular phar

macology 2010, 78, 996; Viader, A., et al., Cell reports 2015, 12, 798.). 2-AGの加水分解はプロスタグランジン(PG)およびロイコトリエン(LT)の前駆体であるアラキドン酸(AA)の形成をもたらす。AAの酸化代謝は、炎症組織で増加する。炎症過程に参与するアラキドン酸の酸化の2つの主要な酵素経路には、PGを産生するシクロオキシゲナーゼ、およびLTを産生する5-リポキシゲナーゼが存在する。炎症時に形成される種々のシクロオキシゲナーゼ産物の中で、PGE2は最も重要なものの1つである。これらの産物は、炎症部位、例えば神経変性障害に罹患している患者の脳脊髄液中で検出されており、炎症応答および疾患進行に寄与すると考えられている。MAGLを欠くマウス(Mgll^{-/-})は、神経系で2-AGヒドロラーゼ活性の劇的な低下、および2-AGレベルの劇的な上昇を示すが、一方でアナンダミド(AEA)を含む他のアラキドノイル含有リン脂質および中性脂質種、ならびに他の遊離脂肪酸は変化しなかった。逆に、AAおよびAA由来プロスタグランジン、ならびにプロスタグランジンE2(PGE2)、D2(PGD2)、F2(PGF2)を含む他のエイコサノイド、ならびにトロンボキサンB2(TXB2)のレベルは大きく低下する。ホスホリパーゼA₂(PLA₂)酵素はAAの主要な供給源と考えられてきたが、cPLA₂欠損マウスはそれらの脳においてAAレベルを変化させず、AA産生および脳炎症過程の調節に対する脳におけるMAGLの役割の重要性が高まっている。

10

【0003】

神経炎症は、以下に限定されるものではないが、神経変性疾患(例えば、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、ならびに不安症および片頭痛等の精神障害)を含む、脳の疾患の一般的な病理学的変化の特徴である。脳では、エイコサノイドおよびプロスタグランジンの産生が神経炎症過程を制御する。炎症誘発物質リポ多糖(LPS)は、Mgll^{-/-}マウスにおいて顕著に鈍化した脳エイコサノイドのロバストで時間依存的な増加を生じる。LPS処置はまた、Mgll^{-/-}マウスで抑えられるインターロイキン-1-a(IL-1-a)、IL-1b、IL-6、および腫瘍壊死因子-a(TNF-a)を含む炎症性サイトカインの広範な上昇も誘導する。

20

【0004】

神経炎症は、中枢神経系、ミクログリアおよびアストロサイトの自然免疫細胞の活性化を特徴とする。抗炎症薬は、前臨床モデルにおいて、グリア細胞の活性化ならびにアルツハイマー病および多発性硬化症を含む疾患の進行を抑制し得ることが報告されている(Leo A., Cell Mol Life Sci. 2007, 64, 1403.)。重要なことに、MAGL活性の遺伝的および/または薬理的破壊はまた、脳におけるミクログリア細胞のLPS誘導活性化も阻害する(Nomura, D. K., et al., Science 2011, 334, 809.)。

30

【0005】

その上、MAGL活性の遺伝的および/または薬理的破壊は、以下に限定されるものではないが、アルツハイマー病、パーキンソン病および多発性硬化症を含む神経変性のいくつかの動物モデルにおいて保護的であることが示された。例えば、不可逆的なMAGL阻害剤は、神経炎症および神経変性の前臨床モデルにおいて広く使用されている(Long, J. Z., et al., Nature chemical biology 2009, 5, 37.)。このような阻害剤の全身注射は、脳におけるMgll^{-/-}マウス表現型を再現し、これは2-AGレベルの増加、AAレベルおよび関連するエイコサノイド産生の減少、ならびにLPS誘導神経炎症後のサイトカイン産生およびミクログリア活性化の抑制を含み(Nomura, D. K., et al., Science 2011, 334, 809.)、MAGLが新薬につながるような標的であることを確認している。

40

【0006】

MAGL活性の遺伝的および/または薬理的破壊に続き、脳においてMAGL天然基

50

質、2-AGの内因性レベルが増加する。2-AGは、例えばマウスにおける抗侵害受容効果 (Ignatowska-Jankowska B. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2015, 353, 424.) および慢性ストレスモデルにおける鬱病等の精神障害 (Zhong P. et al., Neuropsychopharmacology 2014, 39, 1763.) による疼痛に対して有益な効果を示すことが報告されている。

【0007】

さらに、中枢神経系のミエリン化細胞であるオリゴデンドロサイト (OL) およびその前駆体 (OPC) は、その膜上にカンナビノイド受容体2 (CB2) を発現する。2-AGは、CB1およびCB2受容体の内因性リガンドである。カンナビノイドとMAGLの薬理的阻害との両方が、興奮毒性傷害に対するOLおよびOPCの脆弱性を弱め、よって、神経保護的であり得ることが報告されている (Bernal-Chico, A., et al., Glia 2015, 63, 163.)。加えて、MAGLの薬理的阻害はマウスの脳におけるミエリン化OLの数を増加させ、MAGL阻害がin vivoでミエリン化OLにおけるOPCの分化を促進する可能性を示唆している (Alpar, A., et al., Nature communications 2014, 5, 4421.)。MAGLの阻害はまた、進行型多発性硬化症のマウスモデルにおいて再ミエリン化および機能回復を促進することも示された (Feliu A. et al., Journal of Neuroscience 2017, 37 (35), 8385.)。

【0008】

さらに、近年では、代謝、特に脂質代謝ががん研究において非常に重要視されている。研究者らは、新規の脂肪酸合成が腫瘍の発生に重要な役割を果たすと考えている。多くの研究は、エンドカンナビノイドが、抗増殖、アポトーシス誘導および抗転移効果を含む、抗腫瘍作用を有することを示した。脂質代謝およびエンドカンナビノイド系の両方に対する重要な分解酵素としてのMAGLは、更に、遺伝子発現特性の一部として、神経膠芽腫を含む腫瘍形成の様々な態様に寄与する (Qin, H., et al., Cell Biochem. Biophys. 2014, 70, 33; Nomura DK et al., Cell 2009, 140 (1), 49-61; Nomura DK et al., Chem. Biol. 2011, 18 (7), 846-856, Jinlong Yin et al, Nature Communications 2020, 11, 2978)。

【0009】

内在性カンナビノイド系はまた、多くの胃腸の生理学的作用および生理病理学的作用に関与する (Marquez, Suarez et al. 2009)。これらの効果は全て、主にカンナビノイド受容体 (CBR)、CB1およびCB2を介して駆動される。CB1受容体は、動物および健康なヒトの消化管全体、特に腸神経系 (ENS) および上皮内層、ならびに結腸壁の血管の平滑筋細胞に存在する (Wright, Rooney et al. 2005), (Duncan, Davison et al. 2005)。CB1の活性化は、制吐作用、抗運動性および抗炎症効果をもたらし、疼痛を調節するのに役立つ (Perisetti, Rimu et al. 2020)。CB2受容体は、形質細胞およびマクロファージ等の免疫細胞、消化管の粘膜固有層 (Wright, Rooney et al. 2005)、および主に炎症性腸疾患 (IBD) に関連するヒト結腸組織の上皮で発現される。CB2の活性化は、炎症促進性サイトカインを減少させることによって抗炎症効果を発揮する。MAGLの発現はUC患者の結腸組織で増加し (Marquez, Suarez et al. 2009)、2-AGレベルはIBD患者の血漿で増加する (Grill, Hogenauer et al. 2019)。いくつかの動物研究は、IBDの対症処置のためのMAGL阻害剤の可能性を実証している。MAGL阻害は、TNBS誘発マウス大腸炎を予防し、CB1/CB2 MoAを介して局所および循環炎症マーカーを減少させる (Marquez, Suarez et al. 2009)。さらに、MAGL阻害は、CB1駆動MoAを介して腸壁の完全性および腸透

過性を改善する (Wang, Zhang et al. 2020)。

【0010】

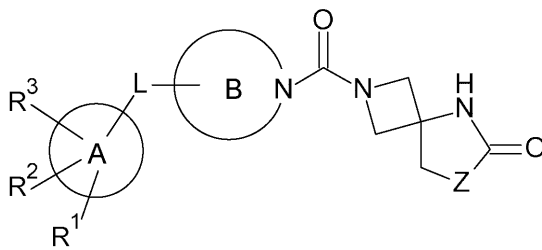
結論として、MAGLの作用および／または活性化を抑制することは、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、炎症性腸疾患、腹痛、および過敏性腸症候群に伴う腹痛を処置または予防するための有望な新たな治療戦略である。さらに、MAGLの作用および／または活性化の抑制は、神経保護およびミエリン再生をもたらすための有望な新たな治療戦略である。このように、新たなMAGL阻害剤に対する満たされていない医学的ニーズは高い。

【発明の概要】

【0011】

第1の態様では、本発明は、式(I)

【化1】



(I)

式中、可変要素は本明細書で定義されたとおりである。

【0012】

更なる態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物を製造する方法を提供する。

【0013】

更なる態様では、本発明は、本明細書に記載の方法に従って製造されたときの、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0014】

更なる態様では、本発明は、治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0015】

更なる態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、治療不活性担体とを含む、医薬組成物を提供する。

【0016】

更なる態様では、本発明は、MAGLに関連する疾患または症状の処置または予防に使用するための、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

定義

本発明の特定の態様、実施形態または実施例に関連して記載される特徴、整数、特色、化合物、化学的部分または基は、それらと両立しない場合を除き、本明細書に記載の任意の他の態様、実施形態または実施例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書(任意の添付の特許請求の範囲、要約、および図面を含む)に開示された特徴の全て、および／またはそのように開示された任意の方法もしくはプロセスの工程の全ては、そのような特徴および／または工程の少なくとも一部が相互に排他的である組合せを除き、任意の組合せで組み合わせることができる。本発明は、前述のいずれの実施形態の詳細にも限定されない。本発明は、本明細書(任意の添付の特許請求の範囲、要約、および図面を含む)に開示された特徴の任意の新規なものもしくは任意の新規な組合せ、またはそのように開示された任意の方法もしくは方法の工程の任意の新規なものもしくは任意の新規な組

10

20

30

40

50

合せに及ぶ。

【0018】

「アルキル」という用語は、一価または多価、例えば、1～12個の炭素原子を有する一価または二価の直鎖または分岐飽和炭化水素基を指す。いくつかの好ましい実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子（「 $C_{1\sim6}$ -アルキル」）、例えば、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子、例えば、1、2、または3個の炭素原子を含む。アルキルのいくつかの非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル（イソプロピル）、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、および2, 2-ジメチルプロピルが挙げられる。アルキルの特に好ましいが非限定的な例は、メチル、*tert*-ブチル、および2, 2-ジメチルプロピルである。

10

【0019】

「チアジアゾリル」という用語は、チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリルおよび1, 3, 4-チアジアゾリルを含む。

【0020】

「トリアゾリル」という用語は、2H-トリアゾリルおよび1H-1, 2, 4-トリアゾリル、ならびに4H-1, 2, 4-トリアゾリルを含む。

【0021】

「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に結合した、上で定義されたアルキル基を指す。アルコキシ基は、特に指示されない限り、1～12個の炭素原子を含む。いくつかの好ましい実施形態では、アルコキシ基は、1～6個の炭素原子（「 $C_{1\sim6}$ -アルコキシ」）を含む。他の実施形態では、アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、アルコキシ基は、1～3個の炭素原子を含む。アルコキシ基のいくつかの非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、および*tert*-ブトキシが挙げられる。アルコキシの特に好ましいが非限定的な例は、メトキシである。

20

【0022】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、またはヨード（I）を指す。好ましくは、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ（F）、クロロ（Cl）またはブロモ（Br）を指す。「ハロゲン」または「ハロ」の特に好ましいが非限定的な例は、フルオロ（F）およびクロロ（Cl）である。

30

【0023】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、3～10個の環炭素原子の、飽和または部分不飽和の、単環式または二環式の炭化水素基を指す（「 $C_{3\sim10}$ -シクロアルキル」）。いくつかの好ましい実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子の飽和単環式炭化水素基である。「二環式シクロアルキル」とは、共通した2個の炭素原子を有する2つの飽和炭素環からなるシクロアルキル部分、すなわち、2つの環を分離する架橋が、単結合であるか、または1個もしくは2個の環原子の鎖であるかのいずれかであり、スピロ環部分、すなわち、2つの環が1個の共通の環原子を介して結合されているシクロアルキル部分を指す。好ましくは、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子、例えば、3、4、5または6個の炭素原子の飽和単環式炭化水素基である。シクロアルキルのいくつかの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、ノルボルナニル、および1-ビシクロ[2.2.2]オクタニルが挙げられる。シクロアルキルの特に好ましい、但し非限定的な例は、シクロプロピルである。

40

【0024】

「アリール」という用語は、合計6～14環員（「 $C_{6\sim14}$ アリール」）、好ましくは6～12環員、より好ましくは6～10環員を有する単環式、二環式、または三環式の炭素環式環系であり、この系の少なくとも1つの環は芳香族である。アリールのいくつ

50

かの非限定的な例としては、フェニルおよび 9 H-フルオレニル（例えば、9 H-フルオレン-9-イル）が挙げられる。アリーの特に好ましい、但し非限定的な例はフェニルである。

【0025】

「シアノ」という用語は、 $-CN$ （ニトリル）基を指す。

【0026】

「ハロアルキル」という用語は、アルキル基の少なくとも 1 個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロによって置き換えられている、アルキル基を指す。好ましくは、「ハロアルキル」は、アルキル基の 1、2 または 3 個の水素原子が、ハロゲン原子、最も好ましくはフルオロによって置換されている、アルキル基を指す。ハロアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、1, 1-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチルおよび 2, 2, 2-トリフルオロエチルである。

10

【0027】

「ハロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の少なくとも 1 個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロによって置き換えられている、アルコキシ基を指す。好ましくは、「ハロアルコキシ」とは、アルコキシ基の 1、2 または 3 個の水素原子が、ハロゲン原子、最も好ましくはフルオロによって置き換えられている、アルコキシ基を指す。ハロアルコキシの特に好ましいが非限定的な例は、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシ、(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ、および 2, 2, 2-トリフルオロエトキシである。

20

【0028】

「薬学的に許容され得る塩」という用語は、生物学的にまたは別様に望ましくないものではない、遊離塩基または遊離酸の生物学的有効性および特性を保持する塩を指す。塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、特に塩酸、ならびに有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステイン等により形成される。さらに、これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することにより調製され得る。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等を含むが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩としては、第一級、第二級および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂等の塩が挙げられるがこれらに限定されない。

30

【0029】

式 (I) の化合物は、数個の不斉中心を含み得、光学的に純粋なエナンチオマー、例えばラセミ体等のエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性のラセミ体またはジアステレオ異性のラセミ体の混合物として存在し得る。

40

【0030】

Cahn-Ingold-Prelog 則により、不斉炭素原子は、「R」または「S」配置のものであり得る。

【0031】

「MAGL」という略語は、酵素モノアシルグリセロールリパーゼを指す。「MAGL」および「モノアシルグリセロールリパーゼ」という用語は、本明細書において互換的に使用される。

【0032】

「処置」という用語は、本明細書で使用される場合、以下を含む：(1) 状態、障害ま

50

たは症状を抑制すること（例えば、維持処置の場合、その少なくとも1つの臨床的症候または無症状の疾患の発症またはその再発の停止、低減または遅延させること）；および／または（2）症状を緩和すること（すなわち、状態、障害もしくは症状、またはその臨床的症候もしくは無症状のうちの少なくとも1つの退行を引き起こすこと）。処置される患者に対する利益は、統計的に有意であるか、または少なくとも患者もしくは医師にとって認識可能であるかのいずれかである。しかしながら、疾患を処置するために患者に医薬品が投与される場合、転帰は必ずしも有効な処置でなくともよいことが理解されるであろう。

【0033】

「予防」という用語は、本明細書で使用される場合、哺乳動物において、特に、状態、障害もしくは症状に罹患しているかまたは罹患しやすいが、その状態、障害もしくは症状の臨床的症候または無症状をまだ経験していないかまたは示していないヒトにおいて発症する状態、障害または症状の臨床的症候の出現を防止または遅延させることを含む。

10

【0034】

「神経炎症」という用語は、本明細書で使用される場合、神経系の2つの部分（中枢神経系（CNS）の脳および脊髄、および末梢神経系（PNS）の分岐末梢神経）の主要な組織成分である神経組織の急性および慢性炎症に関する。慢性神経炎症は、アルツハイマー病、パーキンソン病、および多発性硬化症等の神経変性疾患と関連している。急性神経炎症は、通常、例えば外傷性脳損傷（TBI）の結果として、中枢神経系の損傷直後に起こる。

20

【0035】

「外傷性脳損傷」（「TBI」、「頭蓋内損傷」としても公知）という用語は、急速な加速もしくは減速、衝撃、爆風、または発射体による貫通等の外部の機械的力に起因する、脳の損傷に関する。

【0036】

「神経変性疾患」という用語は、ニューロンの死を含む、ニューロンの構造または機能の進行性喪失に関連する疾患に関連する。神経変性疾患の例としては、以下に限定されるものではないが、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、および筋萎縮性側索硬化症が挙げられる。

【0037】

「精神障害」（精神疾病または精神系障害とも呼ばれる）という用語は、生活において苦痛または機能不良を引き起こす可能性のある行動または精神パターンに関する。このような特徴は、持続性、再発性、および寛解性、または単回エピソードとして生じることがある。精神障害の例としては、不安症および鬱病が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0038】

「疼痛」という用語は、実際のまたは潜在的な組織損傷に関連する不快な感覚的および感情的経験に関する。疼痛の例としては、侵害受容性疼痛、慢性疼痛（特発性疼痛を含む）、化学療法誘発性神経障害を含む神経障害性疼痛、幻肢痛、および心因性疼痛が挙げられるが、これらに限定されない。疼痛の特定の例は、神経障害性疼痛であり、これは、身体的感情（すなわち、体性感覚系）に関与する神経系のいずれかの部分に影響を及ぼす損傷または疾患によって引き起こされる。一実施形態では、「疼痛」は、切断術または開胸術から生じる神経障害性疼痛である。一実施形態では、「疼痛」は、化学療法誘発性神経障害である。

40

【0039】

「神経毒性」という用語は、神経系における毒性に関連する。これは、天然または人工の毒性物質（神経毒）に曝されると、神経系の正常な活動が変化して、神経組織に損傷が生じることで発生する。神経毒性の例としては、化学療法、放射線処置、薬物療法、薬物乱用、および臓器移植に使用される物質への曝露、ならびに重金属、ある特定の食品および食品添加物、農薬、工業用および／または洗浄用溶媒、化粧品、およびいくつかの天然

50

に存在する物質への曝露から生じる神経毒性が挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

「がん」という用語は、新生物または腫瘍の存在を特徴とする疾患であって、細胞の異常で制御不能な増殖に起因する疾患を指す（そのような細胞は「がん細胞」である）。本明細書で使用される場合、がんという用語は、明示的に、肝細胞癌腫、結腸癌発生、および卵巣がんを含むが、これらに限定されない。

【0041】

「哺乳動物」という用語には、本明細書で使用される場合、ヒトおよび非ヒトの両方が含まれ、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ネズミ、ウシ、ウマ、およびブタが含まれるが、これらに限定されない。特に好ましい実施形態では、「哺乳動物」という用語は、ヒトを指す。

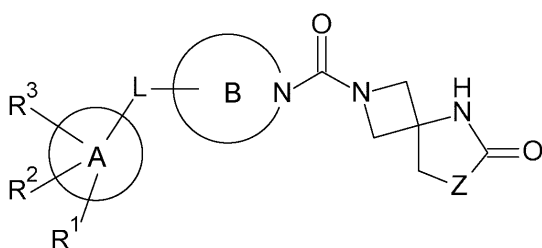
10

【0042】

本発明の化合物

第1の態様では、本発明は、式(I)

【化2】



20

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

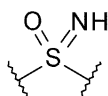
X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれ、CHおよびNから独立して選択され、

Wは、OおよびNHから選択され、

Zは、 CH_2 、 CH_2CH_2 、NH、 CH_2O 、および OCH_2 から選択され、

Lは、共有結合、 CH_2 、 NR^4 、 $NHCH_2$ 、 CH_2NH 、 $NHCO$ 、 $CONH$ 、 CH_2O 、 OCH_2 、O、 $NHSO_2$ 、 SO_2 、 SO_2NH 、

【化3】



30

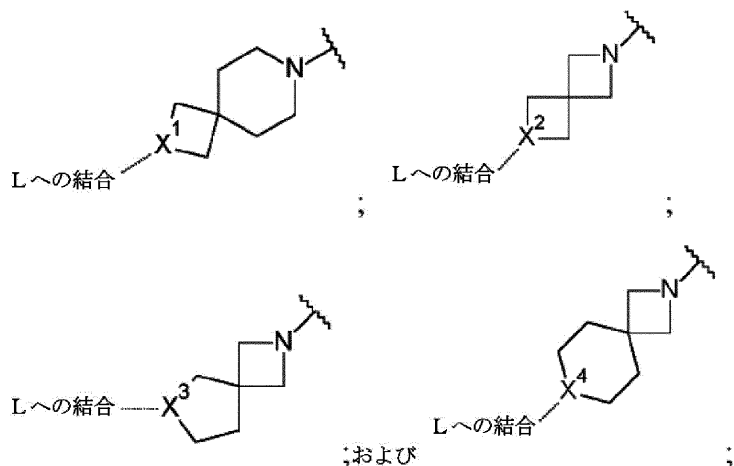
、および CH_2NHSO_2 から選択され、Aは、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジル、およびビシクロ [1. 1. 1] ペンタニルから選択され、

40

Bは、

50

【化 4】



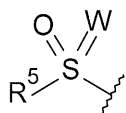
10

から選択され、

R^1 は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-NHCO-、カルバモイル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2$ PO-、および基

20

【化 5】



から選択され、当該 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキルは、1つのハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル置換基で任意に置換されていてもよく、

R^2 および R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、およびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシから独立して選択され、

R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^5 は、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される。

30

【0043】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれ、CH および N から独立して選択され、

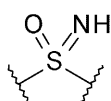
W は、O および NH から選択され、

Z は、 CH_2 、 CH_2CH_2 、NH、 CH_2O 、および OCH_2 から選択され、

L は、共有結合、 CH_2 、 NR^4 、 $NHCH_2$ 、 CH_2NH 、 $NHCO$ 、 $CONH$ 、 CH_2O 、 OCH_2 、O、 $NHSO_2$ 、 SO_2 、 SO_2NH 、

40

【化 6】

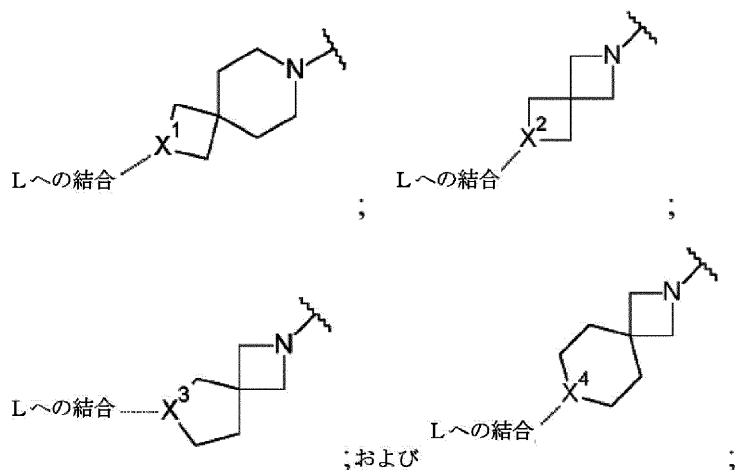


、および CH_2NHSO_2 から選択され、A は、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジル、およびビシクロ [1. 1. 1] ペンタニルから選択され、

B は、

50

【化 7】

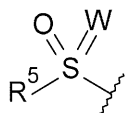


10

から選択され、

R^1 は、水素、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-NHC(O)-、カルバモイル、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、および基

【化 8】



20

から選択され、当該 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキルは、1つのハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル置換基で任意に置換されていてもよく、

R^2 および R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、およびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシから独立して選択され、

R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^5 は、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される。

30

【0044】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

X は、CH および N から選択され、

W は、O および NH から選択され、

Z は、O、 CH_2 、NH、 CH_2O 、および OCH_2 から選択され、

L は、共有結合、 CH_2 、 NR^4 、 NHCH_2 、 CH_2NH 、 NHCO 、 CONH 、 CH_2O 、 OCH_2 、O、 NHSO_2 、および SO_2NH から選択され、

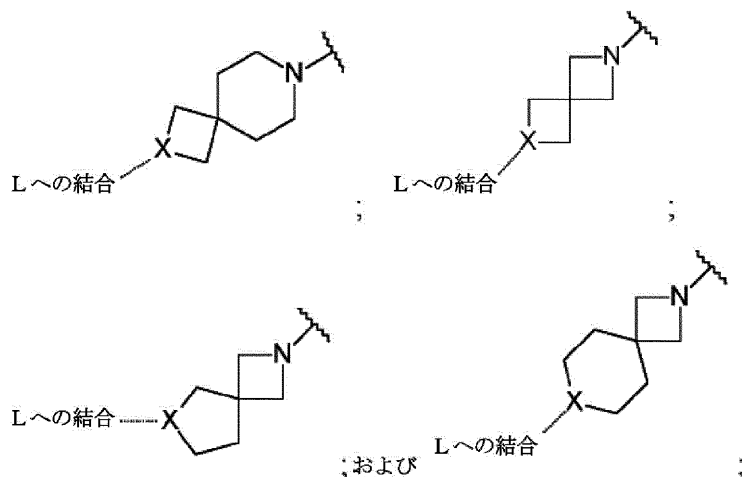
A は、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、およびオキサゾリルから選択され、

40

B は、

50

【化 9】

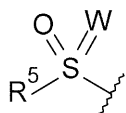


10

から選択され、

R^1 は、ハロゲン、ハロ-C₁~C₆-アルキル、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ、C₃~C₁₀-シクロアルキル、および基

【化 10】



20

から選択され、

R^2 および R^3 は、水素、ハロゲン、シアノ、およびハロ-C₁~C₆-アルキルから独立して選択され、

R^4 は、水素および C₁~C₆-アルキルから選択され、

R^5 は、C₁~C₆-アルキルおよびハロ-C₁~C₆-アルキルから選択される。

【0045】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、X は N である。

30

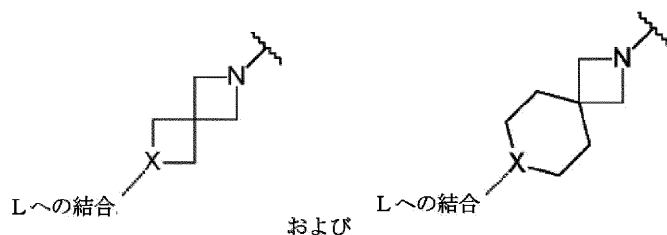
【0046】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、X は、CH である。

【0047】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、B は、

【化 11】



40

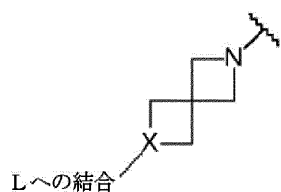
から選択される。

【0048】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、B は

50

【化 1 2】



である。

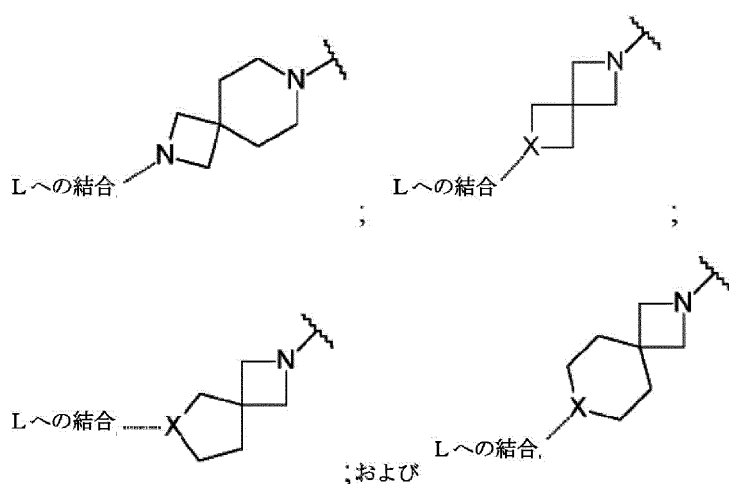
【0049】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Xは、CHであり、

Bは、

【化 1 3】



から選択される。

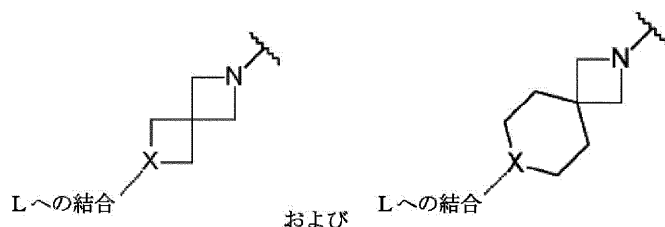
【0050】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Xは、CHであり、

Bは、

【化 1 4】



から選択される。

【0051】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Xは、CHであり、

Bは、

10

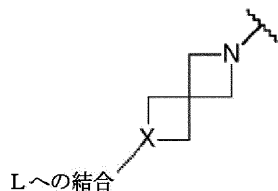
20

30

40

50

【化 1 5】



である。

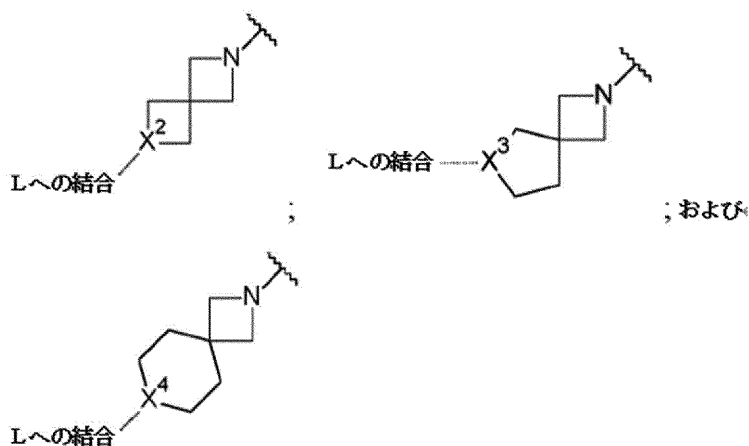
【0052】

10

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Bは、

【化 1 6】



20

から選択され、

X^2 および X^3 は、両方とも CH であり、

X^4 は、CH および N から選択される。

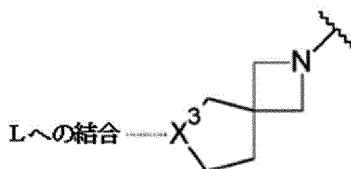
30

【0053】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Bは、

【化 1 7】



40

であり、

X^3 は、CH である。

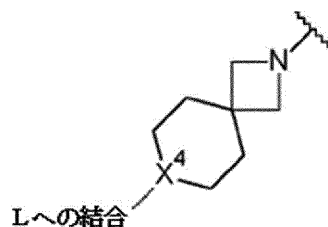
【0054】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Bは、

50

【化 1 8】



であり、

X⁴ は、C H および N から選択される。

10

【0055】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、Z は、O、C H₂、および N H から選択される。

【0056】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、Z は、O、C H₂、C H₂ C H₂、C H₂ O、および N H から選択される。

【0057】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、Z は、C H₂ である。

20

【0058】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、Z は、C H₂ C H₂ である。

【0059】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、Z は、C H₂ O である。

【0060】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、Z は、O である。

【0061】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、Z は、N H である。

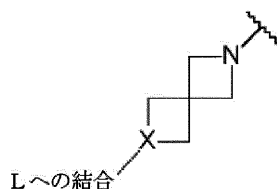
30

【0062】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

B は、

【化 1 9】



40

であり、

X は、C H であり、

Z は、O、C H₂、および N H から選択される。

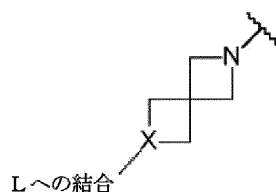
【0063】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

B は、

50

【化 20】



であり、

Xは、CHであり、

Zは、CH₂である。

10

【0064】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Lは、共有結合、CH₂、NR⁴、NHCH₂、CH₂NH、NHCO、CH₂O、O、およびSO₂NHから選択され、

R⁴は、水素およびC₁～C₆-アルキルから選択される。

【0065】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Lは、CH₂、NR⁴、NHCH₂、CH₂NH、NHCO、CH₂O、O、およびSO₂NHから選択され、

R⁴は、水素およびC₁～C₆-アルキルから選択される。

20

【0066】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、Lは、共有結合である。

【0067】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Lは、CH₂、NR⁴、およびOから選択され、

R⁴は、水素である。

30

【0068】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、LはCH₂である。

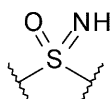
【0069】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Lは、共有結合、CH₂、NR⁴、NHCH₂、CH₂NH、NHCO、CH₂O、O、SO₂NH、NH₂SO₂、SO₂、

【化 21】

40



、およびCH₂NHSO₂から選択され、

R⁴は、水素およびC₁～C₆-アルキルから選択される。

【0070】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

Lは、CH₂、SO₂、NR⁴およびOから選択され、

R⁴は、水素である。

50

【0071】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

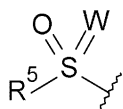
Wは、OおよびNHから選択され、

Aは、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、およびオキサゾリルから選択され、

R¹は、ハロゲン、ハロ-C₁~C₆-アルキル、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ、C₃~C₁₀-シクロアルキル、および基

【化22】

10



から選択され、

R²は、水素、ハロゲン、シアノおよびハロ-C₁~C₆-アルキルから選択され、

R³は、水素であり、

R⁵は、C₁~C₆-アルキルおよびハロ-C₁~C₆-アルキルから選択される。

【0072】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

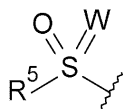
20

Wは、OおよびNHから選択され、

Aは、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、およびピリダジニルから選択され、

R¹は、ハロ-C₁~C₆-アルキルおよび基

【化23】



から選択され、

30

R²は、水素およびシアノから選択され、

R³は、水素であり、

R⁵は、C₁~C₆-アルキルおよびハロ-C₁~C₆-アルキルから選択される。

【0073】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

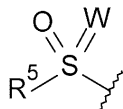
Wは、OおよびNHから選択され、

Aは、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、およびピリダジニルから選択され、

R¹は、CF₃および基

【化24】

40



から選択され、

R²は、水素およびシアノから選択され、

R³は、水素であり、

R⁵は、メチルおよびCF₃から選択される。

【0074】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学

50

的に許容され得る塩を提供し、式中、

A は、 $C_6 \sim C_{14}$ -アリールであり、

R^1 は、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^2 は、シアノであり、

R^3 は、水素である。

【0075】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

A は、フェニルであり、

R^1 は、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^2 は、シアノであり、

R^3 は、水素である。

【0076】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

A は、フェニルであり、

R^1 は、 CF_3 であり、

R^2 は、シアノであり、

R^3 は、水素である。

【0077】

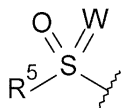
一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

W は、O および NH から選択され、

A は、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジル、およびビシクロ [1. 1. 1] ペンタニルから選択され、

R^1 は、水素、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-NHC(O)-、カルバモイル、ハロゲン、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、および基

【化25】



から選択され、当該 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキルは、1つのハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル置換基で任意に置換されていてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、およびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシから選択され、

R^3 は、水素および $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^5 は、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される。

【0078】

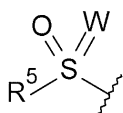
好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

W は、O および NH から選択され、

A は、ピリジル、フェニル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、およびピリダジニルから選択され、

R^1 は、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、および基

【化 2 6】



から選択され、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびシアノから選択され、

R^3 は、水素であり、

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される。

【0079】

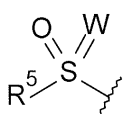
特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

W は、O および NH から選択され、

A は、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、トリアゾリル、ピラゾリル、およびピリダジニルから選択され、

R^1 は、 CF_3 、 CF_3O および基

【化 2 7】



から選択され、

R^2 は、水素、フルオロ、メチルおよびシアノから選択され、

R^3 は、水素であり、

R^5 は、メチルおよび CF_3 から選択される。

【0080】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

X は、CH および N から選択され、

W は、O および NH から選択され、

Z は、O、 CH_2 、NH、 CH_2O 、および OCH_2 から選択され、

L は、共有結合、 CH_2 、 NR^4 、 $NHCH_2$ 、 CH_2NH 、 $NHCO$ 、 CH_2O 、O、および SO_2NH から選択され、

A は、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、およびオキサゾリルから選択され、

B は、

10

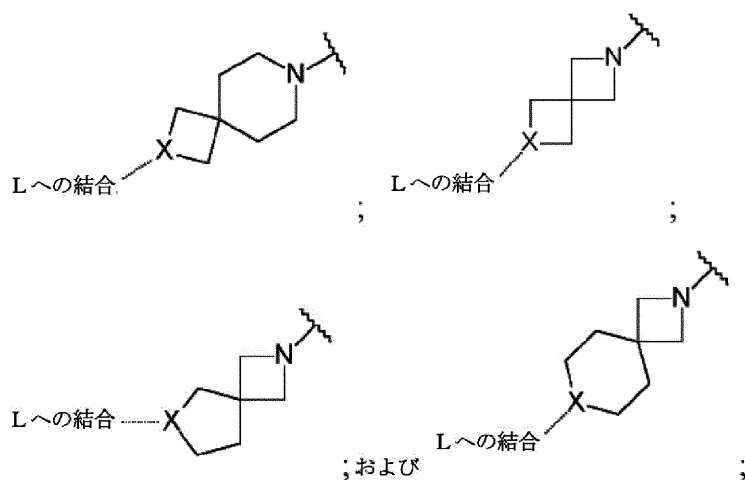
20

30

40

50

【化 2 8】

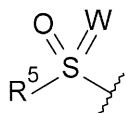


10

から選択され、

R^1 は、ハロゲン、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、および基」

【化 2 9】



20

から選択され、

R^2 は、水素、ハロゲン、シアノおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^3 は、水素であり、

R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される。

【0081】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

30

X は、 CH であり、

W は、 O および NH から選択され、

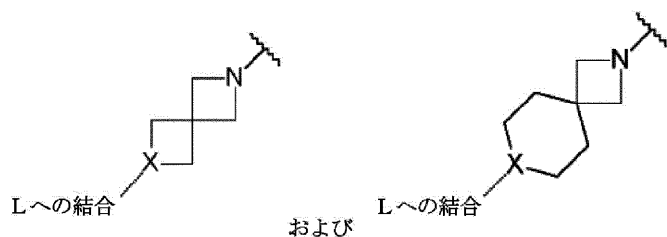
Z は、 O 、 CH_2 、および NH から選択され、

L は、 CH_2 、 NR^4 、および O から選択され、

A は、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、およびピリダジニルから選択され、

B は、

【化 3 0】



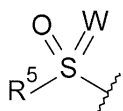
40

から選択され、

R^1 は、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよび基

50

【化 3 1】



から選択され、

R^2 は、水素およびシアノから選択され、

R^3 は、水素であり、

R^4 は、水素であり、

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される。

10

【0082】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

X は、CH であり、

W は、O および NH から選択され、

Z は、O、 CH_2 、および NH から選択され、

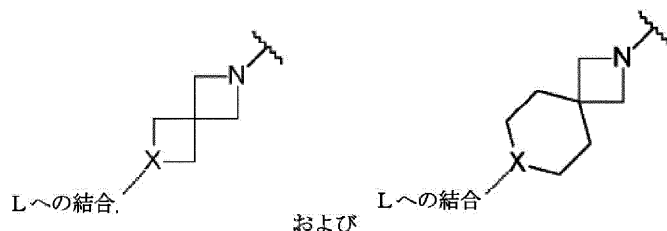
L は、 CH_2 、 NR^4 、および O から選択され、

A は、ピリジル、フェニル、ピリミジニル、およびピリダジニルから選択され、

B は、

【化 3 2】

20

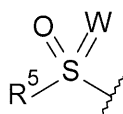


から選択され、

R^1 は、 CF_3 および基

【化 3 3】

30



から選択され、

R^2 は、水素およびシアノから選択され、

R^3 は、水素であり、

R^4 は、水素であり、

R^5 は、メチルおよび CF_3 から選択される。

【0083】

40

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

X は、CH であり、

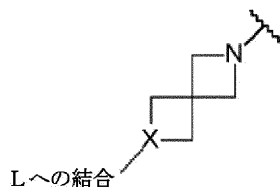
Z は、 CH_2 であり、

L は、 CH_2 であり、

A は、 $C_6 \sim C_{14}$ -アリールであり、

B は、

【化 3 4】



であり、

R^1 は、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^2 は、シアノであり、

R^3 は、水素である。

10

【0084】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

X は、CHであり、

Z は、 CH_2 であり、

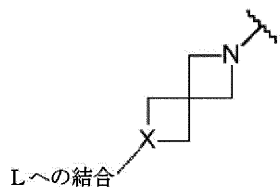
L は、 CH_2 であり、

A は、フェニルであり、

B は、

【化 3 5】

20



であり、

R^1 は、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルであり、

R^2 は、シアノであり、

R^3 は、水素である。

30

【0085】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

X は、CHであり、

Z は、 CH_2 であり、

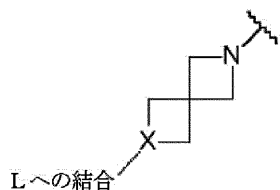
L は、 CH_2 であり、

A は、フェニルであり、

B は、

【化 3 6】

40



であり、

R^1 は、 CF_3 であり、

R^2 は、シアノであり、

R^3 は、水素である。

【0086】

50

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

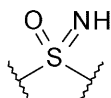
X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれ、CHおよびNから独立して選択され、

Wは、OおよびNHから選択され、

Zは、 CH_2 、 CH_2CH_2 、NH、 CH_2O 、および OCH_2 から選択され、

Lは、共有結合、 CH_2 、 NR^4 、 $NHCH_2$ 、 CH_2NH 、 $NHCO$ 、 CH_2O 、O、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ 、 SO_2 、

【化37】



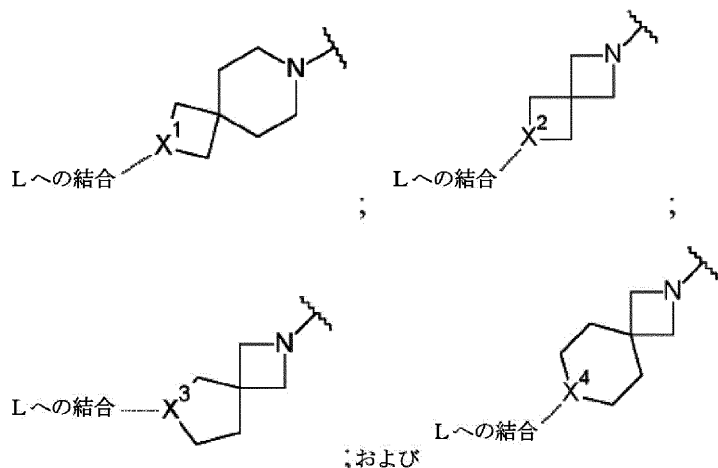
10

、および CH_2NHSO_2 から選択され、

Aは、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジル、およびビシクロ [1. 1. 1] ペンタニルから選択され、

Bは、

【化38】



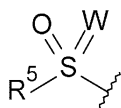
20

30

から選択され、

R^1 は、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-NHC(O)-、カルバモイル、ハロゲン、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$ -アルキル) $_2PO$ -、および基

【化39】



40

から選択され、当該 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキルは、1つのハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル置換基で任意に置換されていてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、およびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシから選択され、

R^3 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^5 は、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$

50

ーアルキルから選択される。

【0087】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれ、CHおよびNから独立して選択され、

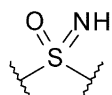
Wは、OおよびNHから選択され、

Zは、 CH_2 、 CH_2CH_2 、NH、 CH_2O 、および OCH_2 から選択され、

Lは、共有結合、 CH_2 、 NR^4 、 $NHCH_2$ 、 CH_2NH 、 $NHCO$ 、 CH_2O 、O、 SO_2NH 、 $NHSO_2$ 、 SO_2 、

【化40】

10



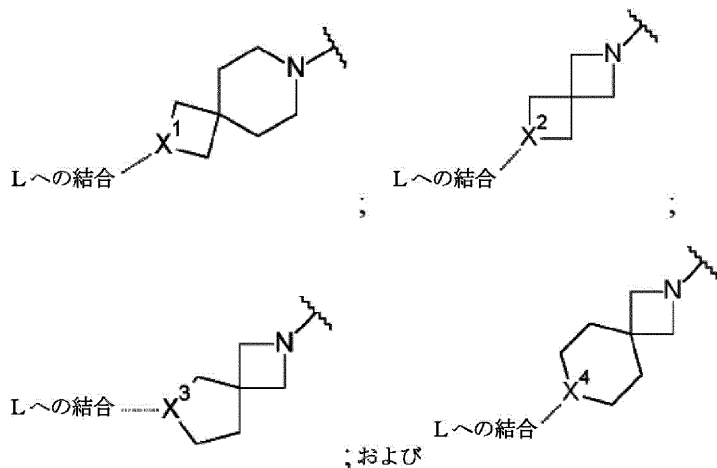
、および CH_2NHSO_2 から選択され、

Aは、ピリジル、フェニル、アゼチジニル、シクロプロピル、トリアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジル、1, 2-ジヒドロピリジル、およびビシクロ [1. 1. 1] ペンタニルから選択され、

20

Bは、

【化41】



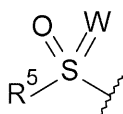
30

から選択され、

R^1 は、水素、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-NHC(O)-、カルバモイル、ハロゲン、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、および基

40

【化42】



から選択され、当該 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキルは、1つのハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル置換基で任意に置換されていてもよく、

R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、およびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシから選択され、

R^3 は、水素および $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

50

R^4 は、水素および $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択され、

R^5 は、 $C_3 \sim C_{10}$ -シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される。

【0088】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

X^2 および X^3 は、両方とも CH であり、

X^4 は、CH および N から選択され、

W は、O および NH から選択され、

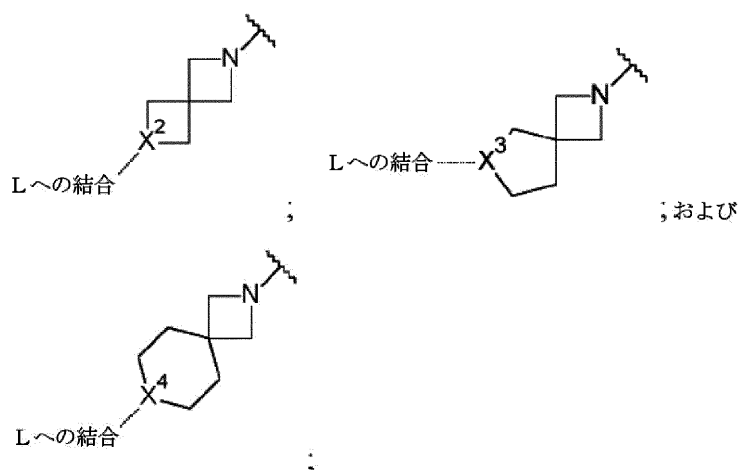
Z は、O、 CH_2CH_2 、 CH_2O 、 CH_2 、および NH から選択され、

L は、 CH_2 、 SO_2 、 NR^4 、および O から選択され、

A は、ピリジル、フェニル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、およびピリダジニルから選択され、

B は、

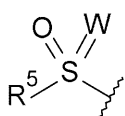
【化 4 3】



から選択され、

R^1 は、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ、および基

【化 4 4】



から選択され、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびシアノから選択され、

R^3 は、水素であり、

R^4 は、水素であり、

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ -アルキルおよびハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキルから選択される。

【0089】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、式中、

X^2 および X^3 は、両方とも CH であり、

X^4 は、CH および N から選択され、

W は、O、 CH_2CH_2 、 CH_2O 、および NH から選択され、

Z は、O、 CH_2 、および NH から選択され、

L は、 CH_2 、 SO_2 、 NR^4 、および O から選択され、

A は、ピリジル、フェニル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、およびピリダジニルから選択され、

10

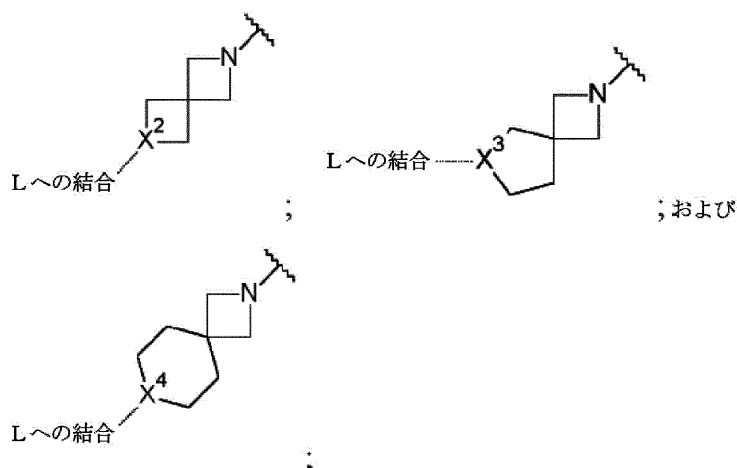
20

30

40

50

B は、
【化 4 5】

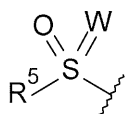


10

から選択され、

R¹ は、CF₃、CF₃O、および基

【化 4 6】



20

から選択され、

R² は、水素、フルオロ、メチルおよびシアノから選択され、

R³ は、水素であり、

R⁴ は、水素であり、

R⁵ は、メチルおよびCF₃から選択される。

【0090】

一実施形態では、本発明は、以下から選択される、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する：

30

2-〔6-〔4-メシルベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

2-〔7-〔〔5-〔トリフルオロメチル〕-2-ピリジル〕アミノ〕-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

2-〔6-〔4-〔トリフルオロメチルスルホンイミドイル〕ベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

2-〔6-〔3-〔トリフルオロメチルスルホンイミドイル〕ベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

40

2-〔6-〔〔6-〔トリフルオロメチル〕-3-ピリジル〕メチル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

2-〔6-〔4-フルオロ-2-メシル-ベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

2-〔7-〔6-〔トリフルオロメチル〕ピリダジン-3-イル〕オキシ-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン；

50

5 - [[2 - (6 - ケト - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

2 - [7 - [メチル - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

5 - [[2 - (6 - ケト - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

5 - [[2 - (6 - ケト - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

2 - [7 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - (4 - フルオロ - 2 - メシル - フェノキシ) - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [(6 S) - 6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピ

10

20

30

40

50

ロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [(5-クロロ-2-ピリジル) メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- (3-トリフルルベンジル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [[5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [7- [[6- (トリフルオロメチル) -3-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [7- [[5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [(3, 5-ジフルオロ-2-ピリジル) メチル] -2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- (4-トリフルルフェニル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [(6R) -6- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [7- [[6- (ジフルオロメトキシ) -3-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [[5- (トリフルオロメトキシ) -2-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [[3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [7- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [7- (2, 5-ジクロロフェノキシ) -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5, 7-トリアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン；

2- [6- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4]

10

20

30

40

50

オクタン-6-オン；

2-[6-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[2-メシル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[7-[(3,5-ジフルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[4-メシル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[(6S)-6-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[4-メシル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[3-メシル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-(3-フルオロ-5-メシル-ベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[7-[(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[(5-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[(6R)-6-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

N-[2-(6-ケト-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド；

2-[6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；

2-[6-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アミノ]メチル]-2

10

20

30

40

50

ーアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

N - [2 - (6-ケト-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド;

2 - [6 - (3-メシルベンジル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - (4-メシルベンジル) - 2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - (4-フルオロフェニル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [4-フルオロ-2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5, 7-トリアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [2-メシル-4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

N - [2 - (6-ケト-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) - 2-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル] - 3 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] アミノ] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [(5-フルオロ-3-ピリジル) メチル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [2-メシル-4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5, 7-トリアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [4-メシル-3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [(6S) - 6 - [4-メシル-3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチルアミノ] - 2-ア

10

20

30

40

50

ザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[(5-クロロ-2-ピリジル) メチル] - 2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[3-メシル-4-(トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[6-(トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[6-(ジフルオロメトキシ) - 3-ピリジル] メチル] - 2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-(5-クロロ-2-メシル-フェノキシ) - 2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-(4-メシルフェニル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-(4-フルオロ-2-メシル-ベンジル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[(3, 5-ジフルオロ-2-ピリジル) メチル] - 2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-1-イル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[6-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] オキシ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

N-[2-(6-ケト-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボニル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] - 3-(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド;

2-[6-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチル) - 1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル

10

20

30

40

50

] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (4 - メシルベンジル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) オキサゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (3 - メシルベンジル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] アミノ] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (3 - フルオロ - 5 - メシル - ベンジル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) イミダゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] アミノ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [(6 # R!) - 6 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [(6 # S!) - 6 - [(4 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - (6 - ケト - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - N - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボキサミド;

2 - [6 - (4 - メシルベンジル) - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボ

10

20

30

40

50

ニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [7 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

N - [2 - (6 - ケト - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [7 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [7 - (3 - トリフリルベンジル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [7 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - (4 - トリフリルベンジル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [7 - (3 - トリフリルベンジル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - (4 - トリフリルベンジル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2

10

20

30

40

50

ーカルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] アミノ] メチル] - 2
ーアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピ
ロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2 - [6 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2
ーカルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2 - [2 - [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 7-ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン-7-カルボニル] - 2, 5, 7-トリアザスピロ [3. 4] オ
クタン-6-オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル] - 2-アザ
スピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3
. 5] ノナン-6-オン;

2 - [7 - (3-トリフリルベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2
ーカルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 2-アザ
スピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.
5] ノナン-6-オン;

2 - [7 - [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル-2,
7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2 - [6 - [3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ
[3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5]
ノナン-6-オン;

2 - [6 - [4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ
[3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5]
ノナン-6-オン;

2 - [7 - (4-トリフリルベンジル) - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2
ーカルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2 - [7 - [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル-2,
7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2 - [6 - [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2-アザスピロ
[3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5]
ノナン-6-オン;

2 - [2 - [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル-2, 6-ジアザ
スピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.
5] ノナン-6-オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] メチル] - 2, 7-ジア
ザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタ
ン-6-オン;

2 - [6 - (4-フルオロ-2-メシル-ベンジル) - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプ
タン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オ
ン;

2 - [7 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3-ピリジル] メチル] - 2, 7-ジア
ザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタ
ン-6-オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] メチル] - 2, 7-ジア
ザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3
. 4] オクタン-6-オン;

2 - [6 - (4-トリフリルベンジル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-

10

20

30

40

50

2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;
 2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] メチル]-2, 7-ジア
 ザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オク
 タン-6-オン;

2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] メチル]-2, 7-ジア
 ザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オク
 タン-6-オン;

2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] メチル]-2, 7-ジア
 ザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3
 . 4] オクタン-6-オン;

2-[6-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタ
 ン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オ
 ン;

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル] メチル]-2, 7-ジア
 ザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3
 . 4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル]-2, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4]
 オクタン-6-オン;

2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル] メチル]-2, 7-ジア
 ザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3
 . 4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル]-2, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピ
 ロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[6-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] メチル]-2, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[6-(トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] メチル]-2, 6-
 ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[7-(4-メシルベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カ
 ルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] メチル]-2, 6-
 ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[(3, 5-ジフルオロ-2-ピリジル) メチル]-2, 6-ジアザスピロ
 [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4]
 オクタン-6-オン;

2-[7-(3-メシルベンジル)-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カ
 ルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-(4-メシルベンジル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-
 カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル) ピラゾール-4-イル] メチ
 ル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3
 . 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル) ピラゾール-3-イル] メチ
 ル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3
 . 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル) ピラゾール-3-イル] メチ

10

20

30

40

50

ル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

10

2 - [6 - [[3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [(5 - クロロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

20

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [(5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [(3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

30

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [(5 - フルオロ - 3 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

40

2 - [6 - [[4 - メチルスルホニル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[4 - メチルスルホニル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

50

2 - [6 - [[2 - メチルスルホニル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - メチルスルホニル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [(2 - メチルスルホニルフェニル) メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

10

2 - [7 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

20

2 - [2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

N - (1 - メチルシクロプロピル) - 6 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - スルホンアミド;

2 - [7 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

30

2 - [2 - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] スルホニル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

6 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - N - [[1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - スルホンアミド;

2 - [2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

40

2 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [2 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

N - メチル - 2 - [[2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル]

50

メチル] ベンズアミド ;

2 - [6 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [7 - [[3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル] スルホニル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [7 - [[3 - (トリフルオロメチル) - 1 - ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル] スルホニル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

N - [2 - (6 - オキソ - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - [[(6 S) - 2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル] オキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

5 - [[2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

5 - [[2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

5 - [[(6 S) - 2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

5 - [[(6 R) - 2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

5 - [[(6 S) - 2 - (6 - オキソ - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - イル] オキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - カルボニトリル ;

2 - [6 - [(4 - シクロプロピルスルホニルフェニル) メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

3 - [[2 - (6 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - [7 - [[4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 , 7 -

10

20

30

40

50

ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

4-[[2-(6-オキソ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] メチル] - 2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[(6R)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

10

2-[(6S)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[(6R)-6-[[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[(6S)-6-(3-トリフリルベンジル)-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン;

20

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[6-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

30

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

40

2-[6-[[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル] メチル]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[7-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[(6S)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン;

2-[(6R)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル] メチル]

50

－ 2－アザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [(6 S)－ 6－ [[3－ (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル]
－ 2－アザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [(6 R)－ 6－ [[3－ (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル]
－ 2－アザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザ
スピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[3－メチルスルホニル－ 5－ (トリフルオロメチル) フェニル] メチル]
]－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジア
ザスピロ [3. 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[3－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 1－イル] メチル]－ 2－ア
ザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3.
5] ノナン－ 6－オン；

2－ [7－ [[6－ (トリフルオロメチル)－ 3－ピリジル] メチル]－ 2, 7－ジア
ザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3.
5] ノナン－ 6－オン；

2－ [7－ [[5－ (トリフルオロメチル)－ 2－ピリジル] メチル]－ 2, 7－ジア
ザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニル]－ 8－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3.
5] ノナン－ 6－オン；

2－ [[2－ (6－オキソ－ 7－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－
2－カルボニル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル]－ 5－ (ト
リフルオロメチル) ベンゾニトリル；

5－ [[2－ (6－オキソ－ 7－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－
2－カルボニル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル]－ 2－ (ト
リフルオロメチル) ピリジン－ 3－カルボニトリル；

4－ [[2－ (6－オキソ－ 7－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－
2－カルボニル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル]－ 2－ (ト
リフルオロメトキシ) ベンズアミド；

5－ [[2－ (6－オキソ－ 7－オキサ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－
2－カルボニル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル]－ 2－ (ト
リフルオロメトキシ) ベンズアミド；

2－ [6－ [[2－メチル－ 5－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 3－イル] メチ
ル]－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 2－カルボニル]－ 2, 5－ジアザスピロ [3.
4] オクタン－ 6－オン；

1－ [[2－ (6－オキソ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボニ
ル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] ピラゾール－ 4－カルボ
ニトリル；

2－ [6－ [[1－ (2, 2, 2－トリフルオロエチル) ピラゾール－ 4－イル] メチ
ル]－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 2－カルボニル]－ 2, 5－ジアザスピロ [3.
4] オクタン－ 6－オン；

2－ [6－ [[2－オキソ－ 4－ (トリフルオロメチル)－ 1－ピリジル] メチル]－ 2
－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 2－カルボニル]－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4
] オクタン－ 6－オン；

6－オキソ－ N－ [[6－ (トリフルオロメチル)－ 3, 4－ジアザトリシクロ [7.
1. 1. 0 3, 7] ウンデカ－ 4, 6－ジエン－ 1－イル] メチル]－ 2, 5－ジアザス
ピロ [3. 4] オクタン－ 2－カルボキサミド；

3－フルオロ－ 4－ [[2－ (6－オキソ－ 2, 5－ジアザスピロ [3. 4] オクタン
－ 2－カルボニル)－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] ベンゾニ
トリル；

10

20

30

40

50

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2
- アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4]
オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2
- アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピ
ロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチ
ル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジ
アザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - (メチルスルホンイミドイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェ
ニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジア
ザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 7 -
ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4]
オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] メチル] -
2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4]
] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチ
ル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザス
ピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - ピリジル] メチル] -
2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4]
] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 7 -
ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピ
ロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

5 - [[2 - (6 - オキソ - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン -
2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 3 - (ト
リフルオロメチル) ピリジン - 2 - カルボニトリル;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2
- アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4]
オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2
- アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5]
ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチルスルホニル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2
- アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピ
ロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェ
ニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザ
スピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 7 -
ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5]
ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチ
ル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザス
ピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [[3 - メチルスルホニル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル
] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3

10

20

30

40

50

． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [(4－シクロプロピルスルホニルフェニル) メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

4－ [[2－ (6－オキソ－ 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル) － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] － 2－ (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

5－ [[2－ (6－オキソ－ 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル) － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] － 2－ (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

5－ [[2－ (6－オキソ－ 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル) － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] － 2－ (トリフルオロメチル) ピリジン－ 3－カルボニトリル；

3－フルオロ－ 4－ [[2－ (6－オキソ－ 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル) － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 6－イル] メチル] ベンゾニトリル；

2－ [6－ [[4－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 1－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[1－メチル－ 5－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 3－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[1－メチル－ 5－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 4－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[2－メチル－ 4－ (トリフルオロメチル) ピラゾール－ 3－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[3－ (トリフルオロメチル) － 1 H－ピラゾール－ 5－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[3－ (ジフルオロメチル) － 1 H－ピラゾール－ 5－イル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [3－ (トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホニル－ 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 4] オクタン－ 6－オン；

2－ [7－ [4－ (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル－ 2－アザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 4] オクタン－ 6－オン；

2－ [7－ [3－ (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル－ 2－アザスピロ [3． 5] ノナン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 4] オクタン－ 6－オン；

2－ [6－ [[4－ (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 4] オクタン－ 6－オン；

2－ [6－ [[4－ (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] － 2－アザスピロ [3． 3] ヘプタン－ 2－カルボニル] － 2， 5－ジアザスピロ [3． 5] ノナン－ 6－オン；

2－ [6－ [[4－ (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] －

10

20

30

40

50

2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[6-[[3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] スルホンイミドイル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[5-(トリフルオロメチル) -3-ピリジル] オキシ] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチル) トリアゾール-2-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

4-[[2-(6-オキソ-2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボニル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] オキシ] - 2-(トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

10

20

30

40

50

4 - [[2 - (6 - オキソ - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] オキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - [6 - [(5 - クロロ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[1 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [(5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

5 - [[2 - (6 - オキソ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] オキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - [6 - [4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [(5 - フルオロ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [(3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ピリジル) オキシ] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [7 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] メチル] - 2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - (5 - フルオロ - 3 - ピリジル) - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - ア

10

20

30

40

50

ザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イルメチル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-(1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イルメチル) - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3.5] ノナン-6-オン;

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[1-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール-4-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル) ピラゾール-3-イル] メチル] - 2, 7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[5-メチル-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[4-(トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-メチル-5-(トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[2-ケト-5-(トリフルオロメチル) - 1H-ピリジン-3-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[3-[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[(2-tert-ブチルチアゾール-5-イル) メチル] - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[7-[[5-(トリフルオロメチル) イソチアゾール-3-イル] メチル] - 2, 7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[[5-(トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル] メチル] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[(4-シクロブチルチアジアゾール-5-イル) メチル] - 2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

2-[6-[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェノキシ] - 2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン;

10

20

30

40

50

2 - [6 - (4 - ジメチルホスホリル - 2 - フルオロ - ベンジル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) イソオキサゾール - 3 - イル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (3 - ジメチルホスホリル - 5 - フルオロ - ベンジル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

10

2 - [6 - [(3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル] メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

20

2 - [6 - [[2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル] メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) オキシ - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [(4 - シクロプロピルチアジアゾール - 5 - イル) メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

30

2 - [6 - [[3 - (ジフルオロメチル) - 5 - メチル - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (ジフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

40

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3.5] ノナン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3.4] オクタン - 6 - オン;

50

4 - [[2 - (6 - ケト - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [3 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [3 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [4 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - (3 - トリフルルベンジル) - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) トリアゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[3 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[5 - (ジフルオロメチル) - 3 - メチル - ピラゾール - 1 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[1 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

2 - [6 - [[4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 6 - オン ;

10

20

30

40

50

2 - [6 - [[1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [(3, 5 - ジフルオロ - 2 - ピリジル) メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - (2 - フルオロ - 4 - トリフリル - ベンジル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 8 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - オン;

2 - [6 - [(4 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン; および

2 - [6 - [(2 - ケト - 1 H - ピリジン - 3 - イル) メチル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン。

【0091】

好ましい実施形態では、本発明は、以下から選択される、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する:

2 - [6 - (4 - メシルベンジル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] アミノ] - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [4 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [3 - (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [6 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

2 - [7 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] オキシ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - カルボニル] - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン;

5 - [[2 - (6 - ケト - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

5 - [[2 - (6 - ケト - 2, 5, 7 - トリアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

5 - [[2 - (6 - ケト - 7 - オキサ - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - カルボニル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] メチル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル; および

2 - [6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボニル] - 2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - オン。

10

20

30

40

50

【0092】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、当該化合物が、2-〔6-（4-メシルベンジル）-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オンである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0093】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、当該化合物が、2-〔7-〔〔5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル〕アミノ〕-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オンである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0094】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、当該化合物が、2-〔6-〔4-（トリフルオロメチルスルホンイミドイル）ベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オンである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0095】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、当該化合物が、2-〔6-〔3-（トリフルオロメチルスルホンイミドイル）ベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オンである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

20

【0096】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、当該化合物が、2-〔6-〔〔6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル〕メチル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オンである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

30

【0097】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、当該化合物が、2-〔7-〔6-（トリフルオロメチル）ピリダジン-3-イル〕オキシ-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オンである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0098】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、当該化合物が、5-〔〔2-（6-ケト-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボニル）-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕メチル〕-2-（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

40

【0099】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、当該化合物が、5-〔〔2-（6-ケト-2,5,7-トリアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボニル）-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕メチル〕-2-（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルである、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0100】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物またはその

50

薬学的に許容され得る塩であって、当該化合物が、5-[[2-(6-ケト-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルである、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0101】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、当該化合物が、2-[6-[[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オンである、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0102】

特定の実施態様では、本発明は、本明細書に記載の式(I)に係る化合物の薬学的に許容され得る塩を提供する。更なる特定の実施形態では、本発明は、その遊離形態（すなわち、遊離塩基または遊離酸として）で本明細書に記載される式(I)による化合物を提供する。

【0103】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、その中の1つ以上の原子を、異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されることにより同位体標識される。このような同位体標識された（すなわち、放射性標識された）式(I)の化合物は、本開示の範囲内であると考えられる。式(I)の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、それぞれ、例えば ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、および ^{125}I が挙げられるが、これらに限定されない。特定の同位体標識された式(I)の化合物、例えば、放射性同位体を組み込んでいるものは、薬物および／または基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、 ^3H および炭素-14、すなわち、 ^{14}C は、それらの組み込みの容易さおよび即時検出手段を考慮すると、この目的に対して特に有用である。例えば、式(I)の化合物は、所与の同位体の1、2、5、10、25、50、75、90、95、または99パーセントで濃縮することができる。

20

【0104】

より重い同位体、例えば重水素、すなわち ^2H 等による置換を行うと代謝安定性がより高くなり、例えば、*in vivo*半減期が長くなるかまたは必要な投与量が少なくなることにより、特定の治療的利点が得られ得る。

30

【0105】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N 等の陽電子放出同位体での置換は、基質の受容体占有を検査するための陽電子放出断層撮影(PET)研究において有用であり得る。同位体標識された式(I)の化合物は、一般的に、当業者に公知の従来の技法により、または前に用いられた同位体標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して、以下に記述される実施例に記載されるものに類似する方法により調製され得る。

【0106】

製造方法

本発明の式(I)の化合物の調製は、逐次的または収束的な合成経路で行うことができる。本発明の合成を以下の一般的なスキームに示す。得られる生成物の反応および精製を行うために必要な技能は、当業者に公知である。以下の方法の説明において使用される置換基およびインデックスは、正反対に示されない限り、本明細書で与えられる意義を有する。

40

【0107】

出発物質、中間体または式(I)の化合物のうちの1つが、1つ以上の反応工程の反応条件下で安定でないかまたは反応性である1つ以上の官能基を含む場合、適切な保護基(「Protective Groups in Organic Chemistry」

50

、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wutts著、第5版、2014、John Wiley & Sons、N. Y. に記載されているような)を、重要な工程の前に、当該技術分野で周知の方法を適用して導入することができる。このような保護基は、文献に記載の標準的な方法を使用して、合成の後の段階で除去することができる。

【0108】

出発物質または中間体が立体中心を含む場合、式(I)の化合物はジアステレオマーまたはエナンチオマーの混合物として得ることができ、これは、当該技術分野で周知の方法、例えばキラルHPLC、キラルSFCまたはキラル結晶化によって分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、光学的に純粋な酸との結晶化によって、またはキラル吸着剤もしくはキラル溶出剤のいずれかを使用する特異的なクロマトグラフ方法により対掌体を分離することによって、ジアステレオマー塩を介してそれらの対掌体に分離することができる。立体中心を含む出発物質および中間体を分離して、ジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された出発物質および中間体を得ることも、同様に可能である。式(I)の化合物の合成において、このようなジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された出発物質および中間体を使用すると、一般的には、式(I)のそれぞれのジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された化合物が得られる。

10

【0109】

当業者は、式(I)の化合物の合成において(そうでなければ望まない限り)、「直交保護基戦略(orthogonal protection group strategy)」を適用することで、分子中の他の保護基に影響を与えることなく、いくつかの保護基を一度に1つずつ切断することができることを認識するであろう。直交保護の原理は当該技術分野で周知であり、また、文献にも記載されている(例えば、Barany and R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 7363; H. Waldmann et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 2056)。

20

【0110】

当業者は、反応の順序が中間体の反応性および性質に応じて変化し得ることを認識するであろう。

【0111】

より詳細には、式(I)の化合物は、以下に示す方法、実施例に示す方法、または類似の方法によって製造することができる。個々の反応工程のための適切な反応条件は、当業者に公知である。また、記載された反応に影響を及ぼす文献に記載の反応条件については、例えば、以下を参照されたい: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999)。溶媒の有無にかかわらず、反応は容易に行うことができた。用いた溶媒の性質に関しては、それが反応または関与する試薬に悪影響を及ぼさず、かつそれが試薬を少なくともある程度溶解することができるならば、特に制限はない。記載された反応は広範囲の温度にわたって起こる可能性があり、正確な反応温度は本発明にとって重要ではない。-78℃～還流までの温度範囲で、記載された反応を行うのが好都合である。反応に要する時間もまた、多くの要因、特に反応温度および試薬の性質に依存して、大きく変動し得る。しかしながら、記載された中間体および化合物を得るには、通常、0.5時間～数日の期間で十分である。反応順序はスキームに示された順序に限定されないが、出発物質およびそれらそれぞれの反応性に応じて、反応工程の順序を自由に変更することができる。

30

40

【0112】

出発物質もしくは中間体が市販されていない場合、またはそれらの合成が文献に記載されていない場合には、類似のアナログについての既存の手順と同様に、または実験の項目で概説されているように、調製し得る。

【0113】

50

本明細書では以下の略語が使用される：

A c O H = 酢酸、A C N = アセトニトリル、B n = ベンジル、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 e r t-ブチルオキシカルボニル、C A S R N = ケミカルアブストラクト登録番号、C b z = ベンジルオキシカルボニル、C s ₂ C O ₃ = 炭酸セシウム、C O = 一酸化炭素、C u C l = 塩化銅(I)、C u C N = シアン化銅(I)、C u I = ヨウ化銅(I)、D A B C O = 1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン；トリエチレンジアミン、D A S T = 三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄、D B U = 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、D E A D = ジエチルアゾジカルボキシレート、D I A D = ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、D I B A L - H = 水素化ジイソブチルアルミニウム、D M A P = 4-ジメチルアミノピリジン、D M E = ジメトキシエタン、D M E D A = N, N'-ジメチルエチレンジアミン、D M F = N, N-ジメチルホルムアミド、D I P E A = N, N-ジイソプロピルエチルアミン、d p p f = 1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、E D C . H C l = N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、E I = 電子衝撃、E S I = エレクトロスプレーイオン化、E t O A c = 酢酸エチル、E t O H = エタノール、h = 時間、F A = 蟻酸、H ₂ O = 水、H ₂ S O ₄ = 硫酸、H A T U = 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、H B T U = O-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロホスフェート、H C l = 塩化水素、H O B t = 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール、H P L C = 高速液体クロマトグラフィー、i P r M g C l = イソプロピルマグネシウムクロリド、I ₂ = ヨウ素、I P A = 2-プロパノール、I S P = 正イオンスプレー(モード)、I S N = 負イオンスプレー(モード)、K ₂ C O ₃ = 炭酸カリウム、K H C O ₃ = 炭酸水素カリウム、K I = ヨウ化カリウム、K O H = 水酸化カリウム、K ₃ P O ₄ = リン酸三カリウム、L i A l H ₄ または L A H = 水素化リチウムアルミニウム、L i H M D S = リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、L i O H = 水酸化リチウム、m C P B A = メタ-クロロ過安息香酸、M g S O ₄ = 硫酸マグネシウム、m i n = 分、m L = ミリリットル、M P L C = 中圧液体クロマトグラフィー、M S = 質量スペクトル、n B u L i = n-ブチルリチウム、N a B H ₃ C N = シアノ水素化ホウ素ナトリウム、N a H = 水素化ナトリウム、N B S = N-ブロモスクシンイミド、N a H C O ₃ = 炭酸水素ナトリウム、N a N O ₂ = 亜硝酸ナトリウム、N a B H (O A c) ₃ = トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、N a O H = 水酸化ナトリウム、N a ₂ C O ₃ = 炭酸ナトリウム、N a ₂ S O ₄ = 硫酸ナトリウム、N a ₂ S ₂ O ₃ = チオ硫酸ナトリウム、N E t ₃ = トリエチルアミン(T E A)、N H ₄ C l = 塩化アンモニウム、N M P = N-メチル-2-ピロリドン、O A c = アセトキシ、T 3 P = プロピルホスホン無水物、P E = 石油エーテル、P G = 保護基、P d - C = パラジウム-活性炭素、P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ = 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(I I)ジクロリドジクロロメタン錯体、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 (O H) ₂ = 水酸化パラジウム、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)、P M P = 1, 2, 2, 6, 6-ペンタメチルピペリジン、P T S A = p-トルエンスルホン酸、R = 任意の基、R P = 逆相、R T = 室温、S F C = 超臨界流体クロマトグラフィー、S - P H O S = 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、T B A I = テトラブチルアンモニウムヨード、T E A = トリエチルアミン、T F A = トリフルオロ酢酸、T H F = テトラヒドロフラン、T M E D A = N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、T S - T P P = トリフェニルホスフィン-ポリマー結合、Z n C l ₂ = 塩化亜鉛、H a l = ハロゲン、p r e p - T L C = 分取薄層クロマトグラフィー。

【0114】

式 I の本化合物は、D I P E A 等の塩基の存在下、D M F または C H ₃ C N 等の溶媒中で加熱することによって、式 2 の活性化中間体を求核性スピロ環式アミン 1 と反応させる

10

20

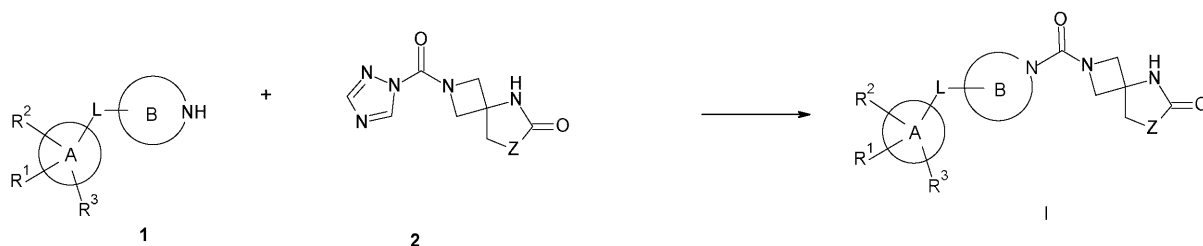
30

40

50

ことによって調製することができる。(スキーム 1) 場合によっては、1, 2, 4-トリアゾールの代わりに 4-ニトロフェニル基を有する代替の活性化中間体を使用した。あるいは、活性化された中間体は、式 I の尿素を作製する他のカップリングパートナー (1) 上に形成され得る。

【化 4 7】



10

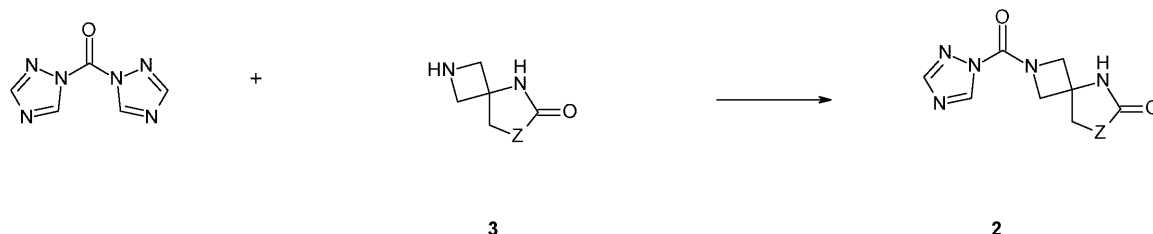
スキーム 1

【0115】

活性化された中間体 2 は、反応混合物中で一過性に、または DIPEA 等の塩基の存在下、CH₂Cl₂ 等の溶媒中でアミン 3 をジ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メタノン等のカップリング剤と反応させることによって生成することができる (スキーム 2)。関連する 4-ニトロフェニルカーボネート中間体を、4-ニトロフェニルカルボノクロリデートを使用して同様の方法で生成することができる。あるいは、スキーム 1

20

【化 4 8】



30

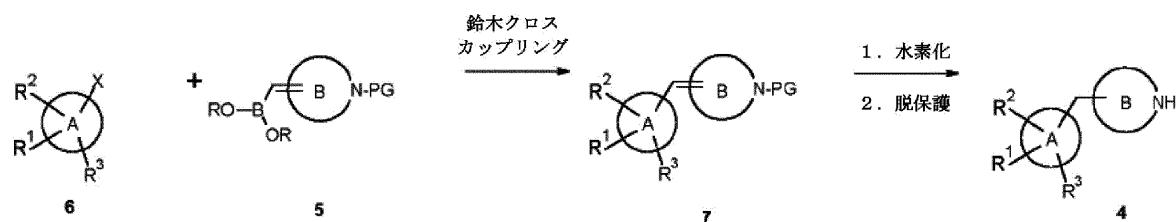
スキーム 2

【0116】

L = CH₂ である式 4 のビルディングブロックは、鈴木反応 (例えば、(Pd(dppf)Cl₂, K₂CO₃, ジオキサノール/H₂O)、(X = Br, I)、続いて水素化 (例えば Pd/C, H₂) によって生成することができる。必要なボロネート中間体 5 は、ケトンを 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-[(4-メチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)メチル]-1, 3, 2-ジオキサボロラン (LiTMP, THF, -78°C) と反応させることによって生成することができる。(スキーム 3) A = N 結合ヘテロアリアルである場合、Chan-Lam 型カップリングを鈴木反応の代わりに使用し、続いて水素化/脱保護することができる。

40

【化 4 9】



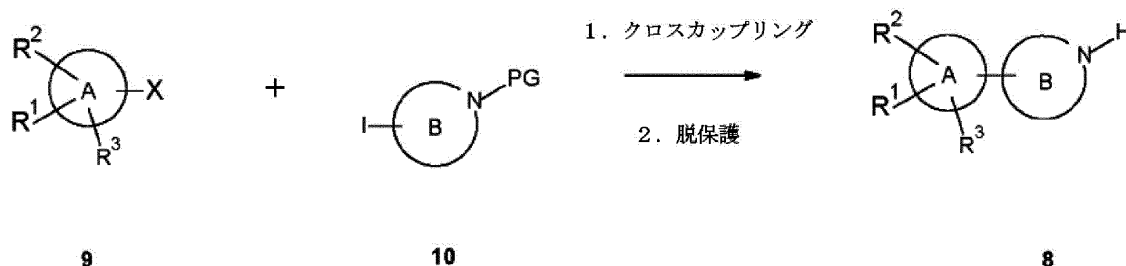
スキーム 3

【0117】

50

L = 結合および A = C 結合（ヘテロ）アリールである式 8 のビルディングブロックは、適切に保護されたボロン酸誘導体 9（ $X = B(OR)_2$ ）をニッケルまたはパラジウム触媒作用下でヨウ化物 10 とカップリングすることによって生成することができる。あるいは、臭化物 9（ $X = Br$ ）は、 $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ 、 $NiCl_2 \cdot DME$ 、 $dtbbpy$ および $(TMS)_3SiH$ を使用して光化学反応で 10 と直接結合することができる。（スキーム 4）あるいは、C 結合ヘテロアリール環 A は、典型的にはスピロ環式アミンの酸またはシアノ誘導体から出発する標準的な複素環式環合成を使用して導入され得る。

【化 50】



10

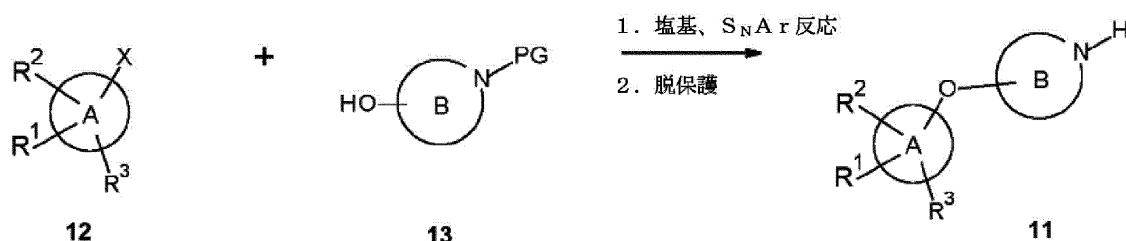
スキーム 4

【0118】

あるいは、L = 酸素および A が（ヘテロ）アリールである式 11 のビルディングブロック（X は S_NAr 置換に適した位置にある）は、 $NaOtBu$ 等の塩基の存在下で、12（X は Cl 、 Br 等の脱離基であり、典型的には S_NAr 反応のために芳香族 N に隣接する）を適切に保護されたアルコールビルディングブロック 13 と反応させ、続いて標準条件下（例えば、 $PG = Boc$ の場合、 $TsOH$ を用いる）で脱保護することによって調製することができる。（スキーム 5） NaH 等の塩基を使用した脱離基 X（典型的には、 OMs 、 Br または I ）の S_N2 置換を介して、A 環としてシクロプロピル等の小さな脂肪族単位または脂肪族（ヘテロ）環を導入するために、同様のスキームを使用することができる。

20

【化 51】



30

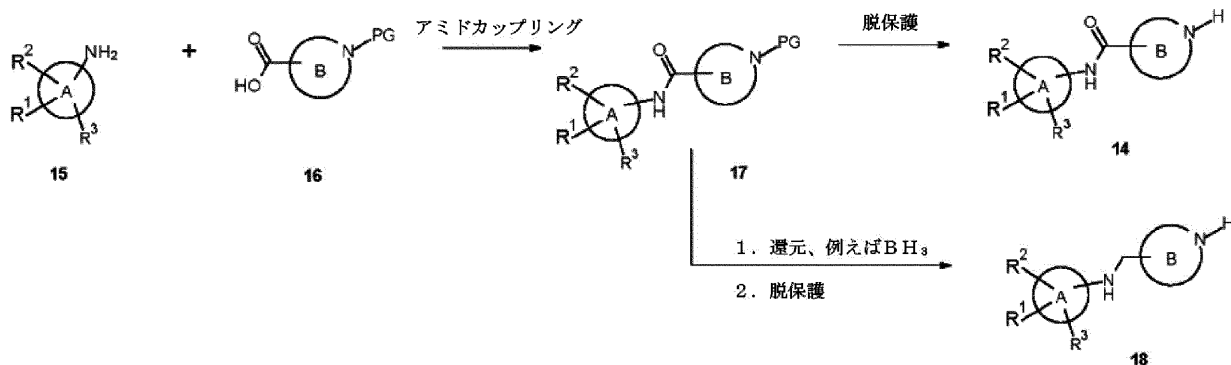
スキーム 5

【0119】

あるいは、L = $NHCO$ を有する式 14 のビルディングブロックは、適切に保護されたカルボン酸 15 をアミン 16 と反応させて、標準的なアミドカップリング技術（例えば、 $HATU$ 、 Et_3N ）を使用してアミド 17 を生成し、続いて脱保護することによって調製され得る。アミド 17 を脱保護の前に還元して（例えば、ボラン-メチルスルフィド錯体を使用する）、式 18 のアミンビルディングブロックを得ることもできる。（スキーム 6）

40

【化52】



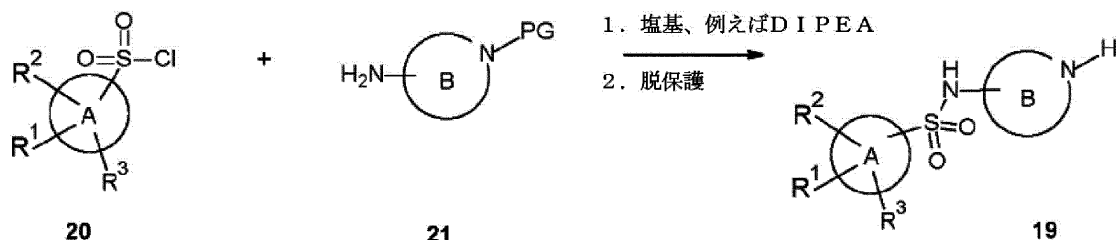
10

スキーム6

【0120】

あるいは、 $L = \text{SO}_2\text{NH}$ である式19のビルディングブロックは、スルホニルクロリド20をDIEA等の塩基の存在下で適切に保護されたアミンビルディングブロック13と反応させ、続いて標準条件下（例えば、 $\text{PG} = \text{Boc}$ の場合、 TsOH または TFA を用いる）で脱保護することによって調製することができる。（スキーム7）

【化53】



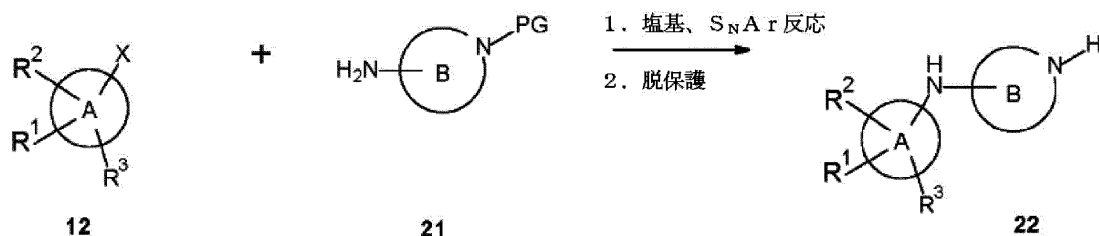
20

スキーム7

【0121】

あるいは、 $L = \text{N}$ であり、Aが（ヘテロ）アリールである式22のビルディングブロック（Xは $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 置換に適した位置にある）は、12（Xは Cl 、 Br 等の脱離基であり、 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応のために芳香族Nに隣接することが多い）を、DIEA等の塩基の存在下で適切に保護されたアミンビルディングブロック21と反応させ、続いて標準条件下（例えば、 $\text{PG} = \text{Boc}$ の場合、 TsOH を用いる）で脱保護することによって調製することができる。（スキーム8）

【化54】



40

スキーム8

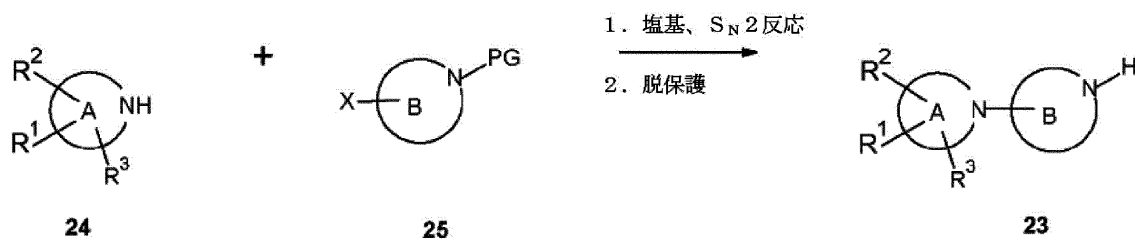
【0122】

あるいは、 $L = \text{結合}$ であり、AがN結合複素環式である式22のビルディングブロックは、求核性複素環A（24）を、 Cs_2CO_3 等の塩基の存在下で適切に保護されたビルディングブロック25（ $X = \text{OMs}$ 、 I 、 Br 等の脱離基）と反応させ、続いて標準条件下（例えば、 $\text{PG} = \text{Boc}$ の場合、 TsOH を用いる）で脱保護することによって調製することができる。（スキーム9）典型的には、メシレートビルディングブロック25を使

50

用し ($X = \text{OMs}$)、これは、 Et_3N 等の温和な塩基の存在下で MsCl と反応させることによってヒドロキシル類縁体から好都合に生成することができる。

【化55】



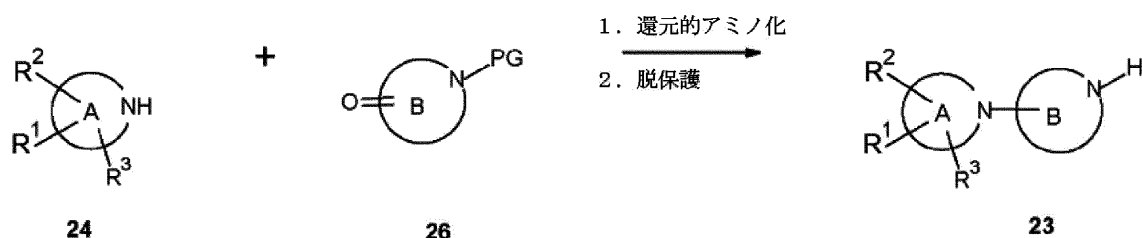
10

スキーム 9

【0123】

あるいは、 $L = \text{結合}$ であり、 A が N 結合複素環式である式22のビルディングブロックは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下で、適切に保護されたケトンビルディングブロック26との複素環 A (24)の還元的アミノ化反応、続いて標準条件(例えば、 $\text{PG} = \text{Boc}$ の場合、 TsOH を用いる)下での脱保護によって調製することができる。(スキーム10)

【化56】



20

スキーム 10

【0124】

あるいは、 $L = \text{CH}_2\text{N}$ である式27のビルディングブロックは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下で、アミン28と適切に保護されたケトンビルディングブロック26との還元的アミノ化反応、続いて標準条件下での脱保護(例えば、 $\text{PG} = \text{Boc}$ の場合、 TsOH を用いる)によって導入され得る。(スキーム11)

【化57】



40

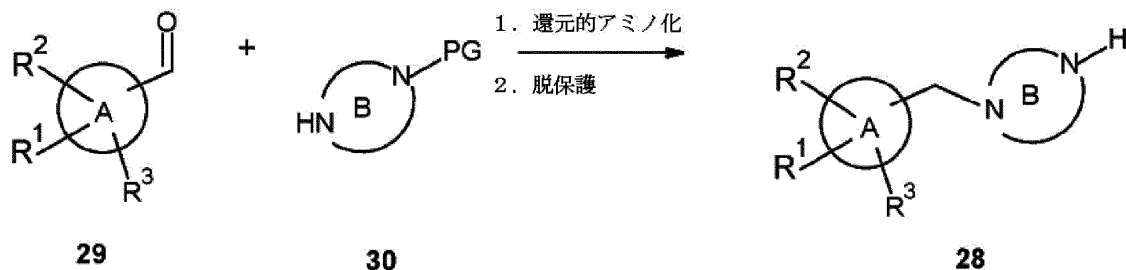
スキーム 11

【0125】

あるいは、 $L = \text{CH}_2$ であり、 B が N 結合している式28のビルディングブロックは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下で、アルデヒド29と適切に保護された複素環 B (30)との還元的アミノ化反応、続いて標準条件下での脱保護(例えば、 $\text{PG} = \text{Boc}$ の場合、 TsOH を用いる)によって調製することができる。(スキーム12)

50

【化 5 8】



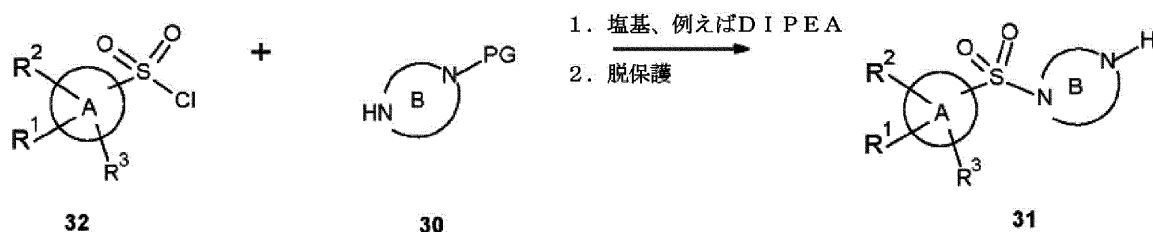
10

スキーム 1 2

【0 1 2 6】

あるいは、 $L = SO_2$ であり、B が N 結合している式 31 のビルディングブロックは、スルホニルクロリド 32 および適切に保護された複素環 B (30) から、D I P E A 等の塩基の存在下で調製し、続いて標準条件 (例えば、 $PG = Boc$ の場合、 $TsOH$ を用いる) 下で脱保護することができる。(スキーム 1 3)

【化 5 9】



20

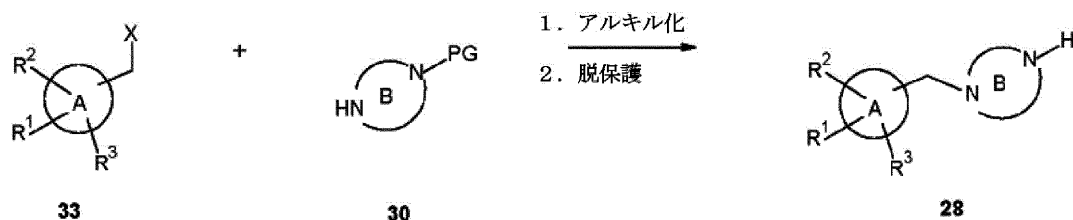
スキーム 1 3

【0 1 2 7】

あるいは、 $L = CH_2$ であり、A が N 結合している式 28 のビルディングブロックは、A C N 等の溶媒中、 K_2CO_3 等の塩基の存在下で、(ヘテロ) アリールメチルハライド ($X = Br, I, Cl$) 33 と適切に保護された複素環 B (30) との還元的アミノ化反応、続いて標準条件下での脱保護 (例えば、 $PG = Boc$ の場合、 $TsOH$ を用いる) によって調製することができる。(スキーム 1 4)

30

【化 6 0】



スキーム 1 4

【0 1 2 8】

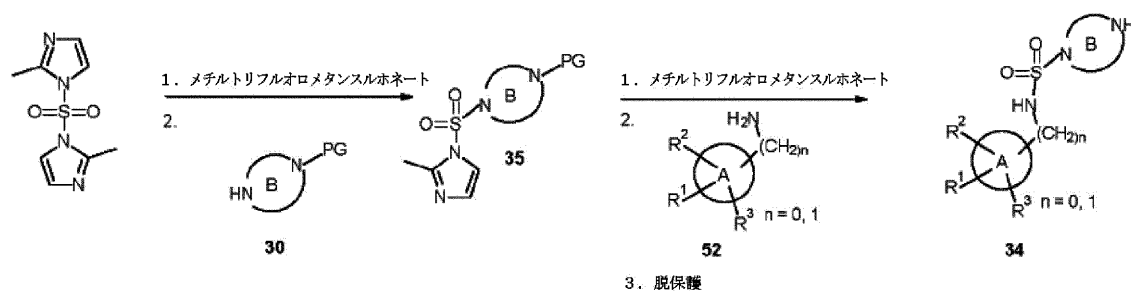
あるいは、 $L = -NH-SO_2-$ または $-CH_2-NH-SO_2-$ である式 34 のスルホニル尿素ビルディングブロックは、2-メチル-1-(2-メチルイミダゾール-1-イル)スルホニルイミダゾールをトリフルオロメタンスルホン酸メチルでのメチル化によって活性化し、続いて適切に保護されたアミン 30 と反応させ、メチルトリフルオロメタンスルホネートによるメチル化とそれに続くアミン 52 との反応による更なる一連の活性化、そして最後に、標準条件下で脱保護する (例えば、 $PG = Boc$ の場合、 $TsOH$ または TFA を用いる) ことによって調製することができる。(スキーム 1 5) あるいは、スルホニル尿素ビルディングブロック 34 を塩化スルフリルから生成し、続いて Et_3N または D I P E A 等の塩基の存在下で 30 および 52 を順次添加し、最後に標準条件下で脱保護

40

50

することができる。

【化 6 1】



10

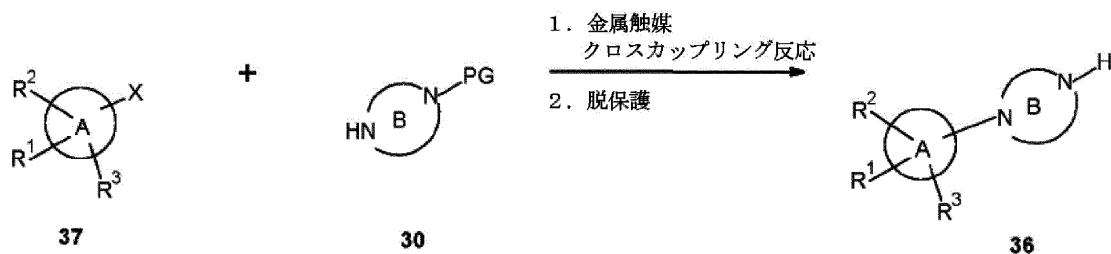
スキーム 1 5

【0 1 2 9】

あるいは、L = 結合を有し、B が N 結合であり、A が (ヘテロ) アリールである式 3 6 のビルディングブロックは、適切に保護された複素環 B (3 0) と (ヘテロ) アリールハライド (X = Br、I、Cl) との間の金属触媒クロスカップリング反応 (例えば、バクワルド反応、Pd 触媒)、続いて標準条件下での脱保護 (例えば、PG = Boc の場合、TsOH または TFA を用いる) を用いて調製することができる。 (スキーム 1 6) ある特定の場において、(ヘテロ) アリール 3 7 が S_NAr 反応 (X = F) に適している場合、式 3 7 のビルディングブロックは、塩基 (例えば、 K_2CO_3 または Et_3N 、DMF、加熱) の存在下、(スピロ) サイクル B 3 0 および 3 7 の S_NAr 反応によって生成することができる。

20

【化 6 2】



30

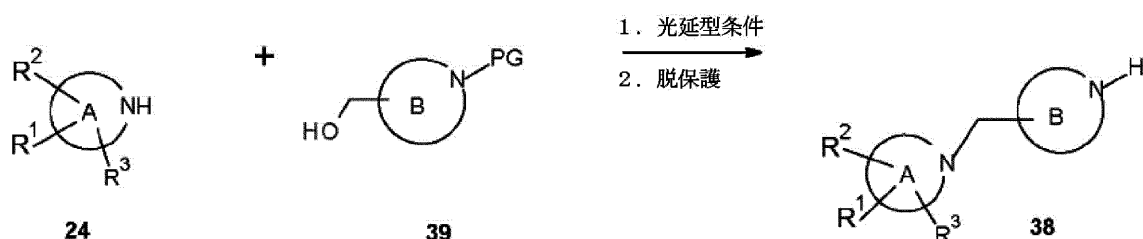
スキーム 1 6

【0 1 3 0】

あるいは、式 3 8 のビルディングブロックは、複素環 A (2 4) とヒドロキシビルディングブロック 3 9 (例えば、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィン、または角田試薬 (シアノメチレントリメチルホスホラン) を使用する) による光延型反応、続いて標準条件 (例えば、PG = Boc の場合、TsOH を用いる) 下での脱保護によって調製することができる。 (スキーム 1 7) あるいは、式 3 8 のビルディングブロックは、ヒドロキシビルディングブロック 3 9 のメシレートへの変換 (例えば、MsCl、 Et_3N を使用する)、続いて NaH 等の塩基の存在下での複素環 A (2 4) との S_N2 反応によって調製することができる。

40

【化 6 3】



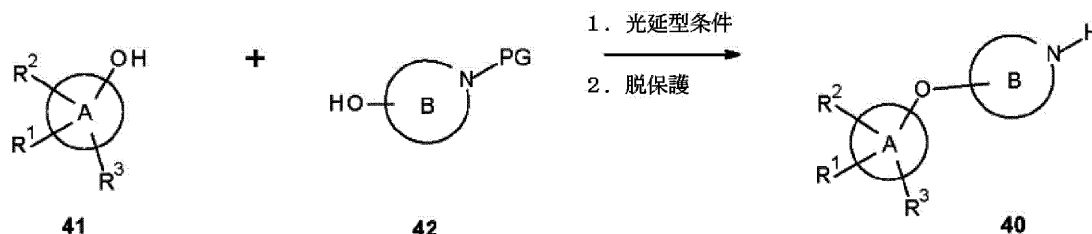
50

スキーム 17

【0131】

あるいは、L = 酸素であり、A が（ヘテロ）アリールである式 40 のビルディングブロックは、ヒドロキシル基を有する適切に保護された（スピロ）環状アミン（42）を求核性（ヘテロ）アリールアルコール（41）と、光延型条件下（例えば、角田試薬、（トリブチルホスホラニリデン）アセトニトリルまたは $\text{PPh}_3 / \text{DIAD}$ を使用する）で反応させ、続いて脱保護することによって調製することができる。（スキーム 18）

【化 64】



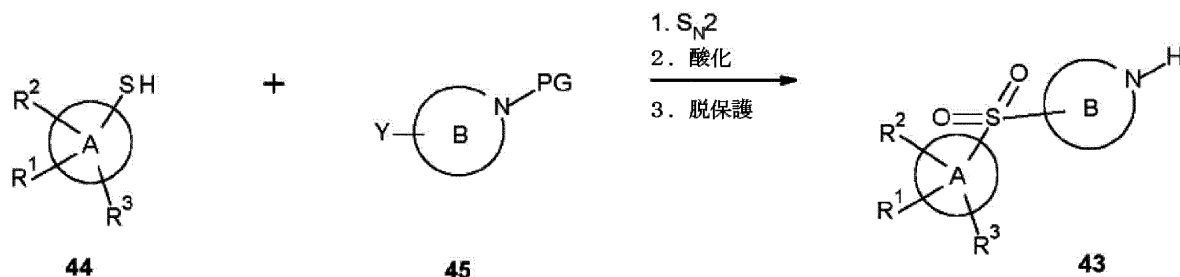
10

スキーム 18

【0132】

あるいは、B が C 結合であり、L = $-\text{SO}_2-$ である式 43 のビルディングブロックは、塩基性条件下（例えば、 K_2CO_3 ）でのチオール 44 と（スピロ）環状アミン 45（Y = 脱離基、例えば OMs ）との $\text{S}_\text{N}2$ 反応、続いてチオエーテルのスルホン（例えば、 mCPBA ）への酸化および標準条件下（例えば、 $\text{PG} = \text{Boc}$ の場合、 TsOH を用いる）での脱保護によって生成され得る。（スキーム 19）同じシーケンスを使用して、チオエーテルからスルホキシイミンを導入するための修飾酸化工程（例えば、ヨードベンゼンジアセテートおよびアンモニウムカルバメートを使用する）を使用してスルホキシム（L = $-\text{SNO}-$ ）を生成することができる。

【化 65】



30

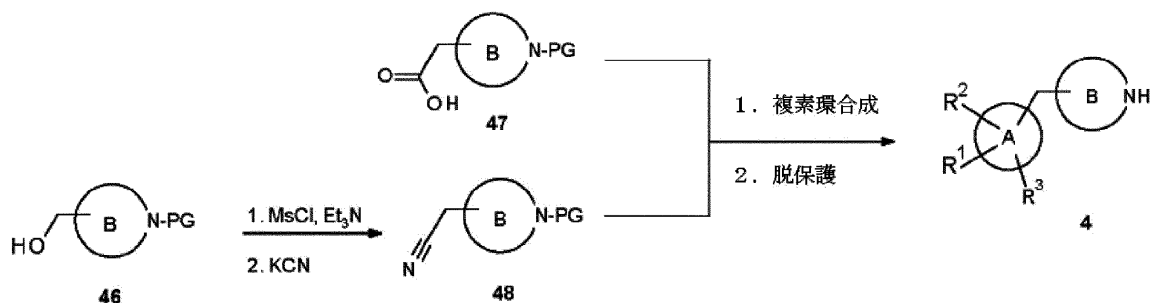
スキーム 19

【0133】

あるいは、A が C 結合ヘテロアリールであり、L = $-\text{CH}_2-$ である式 4 のビルディングブロックは、適切なカルボン酸（47）またはニトリル（48）誘導体から出発する標準的な複素環合成技術を使用して生成され得る。ニトリル誘導体は、ヒドロキシル誘導体（46）から、メシレートへの変換（例えば、 MsCl 、 Et_3N を使用する）、続いてシアン化物（例えば、 KCN を使用）によるメシレート基の $\text{S}_\text{N}2$ 置換によって生成することができる。（スキーム 20）

40

【化 6 6】



10

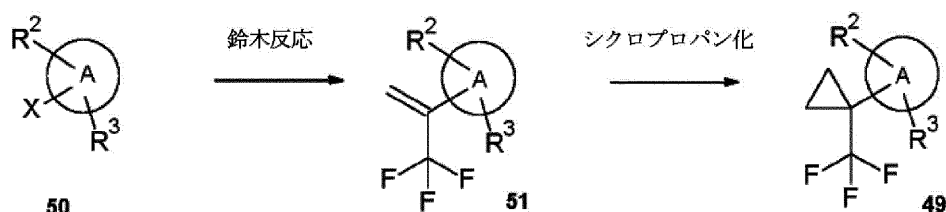
スキーム 20

【0134】

(ヘテロ) アリールトリフルオロメチルシクロプロピルビルディングブロック 49 は一般に入手可能ではなく、代わりに、ハロゲン化物ビルディングブロック 50 ($X = \text{I}, \text{Br}$) から、1-(トリフルオロメチル)ビニルボロン酸との鈴木反応によって生成して、51を得た。ジフェニル(メチル)スルホニウムテトラフルオロボレートおよび LiHMDS を用いたシクロプロパン化により、必要なビルディングブロック 49 を得た (スキーム 21)。この配列は、他の合成スキーム、例えば N 結合ヘテロアリール環 A の工程間で行うこともでき、これらの官能化工程は、鈴木/水素化シーケンスの後であるが最終脱保護の前に、式 4 のビルディングブロックを作製しながら行うことが多い (スキーム 3 を参照)。

20

【化 6 7】



スキーム 21

【0135】

場合によっては、式 I の化合物を更に官能化して、式 I の他の化合物を得ることができる。例えば、(ヘテロ)アリールブロミドまたはヨードを有する式 I の化合物は、バックワルドまたは鈴木反応等の金属触媒クロスカップリング条件を使用して、他の基、例えば小アミン、小アルキルで更に官能化することができる。

30

【0136】

場合によっては、標準的な官能基相互変換技術 (例えば、ハロゲン化物の他の基への変換、例えば、小さなアミン、金属触媒によるクロスカップリング条件 (例えば、バックワルドまたは鈴木反応) を使用した小さなアルキル、アルカリ性過酸化物条件を使用したホウ素含有基のヒドロキシルへの変換、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応または還元的アミノ化によるヒドロキシル基またはアミン基のアルキル化、活性化カルボニル誘導体を使用したアシル化、または文献技術を使用した $-\text{SO}_2\text{Me}$ もしくは $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 基の導入) を使用して、市販の断片からビルディングブロックを生成することができる。そのような技術はまた、上記の合成配列の前、後、または中間の市販の断片を詳述するために使用され得る。

40

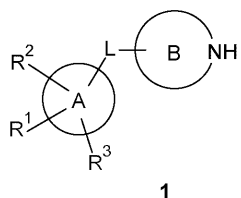
【0137】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を製造する方法であって、

(a) 求核性スピロ環式アミン 1

50

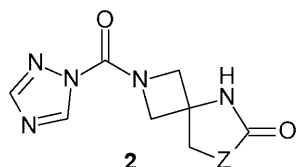
【化 6 8】



(式中、可変要素は本明細書で定義されたとおりである) を、

式 2

【化 6 9】

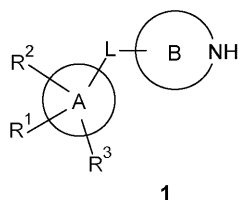


(式中、Z は本明細書に記載のとおりである) と、

溶媒中および塩基の存在下で反応させて、式 (I) の当該化合物を形成すること、または

(b) 求核性スピロ環式アミン 1

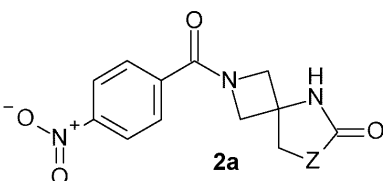
【化 7 0】



(式中、可変要素は本明細書で定義されたとおりである) を、

式 2 a

【化 7 1】



(式中、Z は本明細書に記載のとおりである) と、

溶媒中および塩基の存在下で反応させて、式 (I) の当該化合物を形成することと、任意に

(c) 式 (I) の当該化合物を酸と接触させて、その薬学的に許容され得る塩を形成することと、を含む、方法を提供する。

【0 1 3 8】

一実施形態では、当該方法は、室温と溶媒混合物の還流の間の温度、例えば約 30℃～約 80℃、特に約 30℃、約 40℃、約 50℃、約 60℃、約 70℃または約 80℃で行われる。

【0 1 3 9】

一実施形態では、当該方法で使用される塩基は D I P E A である。

【0 1 4 0】

一実施形態では、当該方法で使用される溶媒は、D M F または C H₃ C N である。

【0 1 4 1】

10

20

30

40

50

一態様では、本発明は、本明細書に記載の方法のいずれか1つに従って製造される、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0142】

MAGL阻害活性

本発明の化合物は、MAGL阻害剤である。したがって、一態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害するための、本明細書に記載の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0143】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害する方法で使用するのための、本明細書に記載の式(I)の化合物を提供する。

10

【0144】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害する医薬品の調製のための、本明細書に記載の式(I)の化合物の使用を提供する。

【0145】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害するための方法であって、有効量の、本明細書に記載の式(I)の化合物を哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

【0146】

アラキドン酸を生じる天然基質である2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)の加水分解に続いて酵素活性を決定することで、MAGL阻害活性について式(I)の化合物をプロファイリングし、続けて、質量分析を行ってもよい。このアッセイを、以下「2-AGアッセイ」と略記する。

20

【0147】

アラキドン酸を生じる天然基質である2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)の加水分解に続いて酵素活性を決定することで、MAGL阻害活性について式(I)の化合物をプロファイリングし、続けて、質量分析を行ってもよい。このアッセイを、以下「2-AGアッセイ」と略記する。2-AGアッセイを、384ウェルポリプロピレンアッセイプレートで行った。化合物希釈物を、ポリプロピレンプレートにおいて、100% DMSO中にて3倍希釈工程で作製して、アッセイにおける最終濃度範囲を12.5 μ M ~ 0.8 pMとした。化合物希釈物を、アッセイ緩衝液(50 mM TRIS、1 mM EDTA、0.01% (v/v) Tween-20、2.5% (v/v) DMSO)中のMAGLタンパク質に添加した。振盪後、プレートを室温で15分間インキュベートした。反応を開始するために、アッセイ緩衝液中の2-アラキドノイルグリセロールを添加した。アッセイにおける最終濃度は、MAGLタンパク質については50 pM、2-アラキドノイルグリセロールについては8 μ Mであった。振盪し、室温で30分間インキュベートした後、4 μ Mのd8-アラキドン酸を含有する2アッセイ体積のアセトニトリルを添加することによって反応を停止させた。形成されたアラキドン酸の量を、トリプル四重極質量分析計に連結されたオンラインSPEシステム(Agilent Rapidfire)によって追跡した。C18 SPEカートリッジ(Agilent G9205A)を、アセトニトリル/水液体セットアップで使用した。質量分析計は、アラキドン酸について303.1 $\rightarrow$ 259.1、d8-アラキドン酸について311.1 $\rightarrow$ 267.0の質量遷移に従って、負エレクトロスプレーモードで操作した。化合物の活性は、強度比[アラキドン酸/d8-アラキドン酸]に基づいて算出した。

30

40

【0148】

50

【表 1】

表 1

実施例	I C 5 0 M A G L [μ M]
1	0. 0 0 0 9 1
2	0. 0 0 2 1 5
3	0. 0 0 2 8 5
4	0. 0 1 1 2 1
5	0. 0 0 1 1 5
6	0. 0 0 0 4 7
7	0. 0 0 0 3 5
8	0. 0 1 5 1 2
9	0. 0 2 0 4 6
1 0	0. 0 2 4 5 5
1 1	0. 0 3 1 1 5
1 2	0. 0 3 6 4 2
1 3	0. 0 0 0 9 3
1 4	0. 0 0 0 8 4
1 5	0. 0 0 0 3 0
1 6	0. 0 0 0 0 9
1 7	0. 0 0 3 2 9
1 8	0. 0 0 0 0 2
1 9	0. 0 0 7 0 0

実施例	I C 5 0 M A G L [μ M]
2 0	0. 0 0 0 3 1
2 1	0. 0 0 0 0 1
2 2	< 5 nM
2 3	< 5 nM
2 4	< 5 nM
2 5	0. 0 0 0 0 5
2 6	0. 0 0 0 1 1
2 7	0. 0 0 0 1 4
2 8	0. 0 0 0 2 3
2 9	0. 0 0 0 3 4
3 0	0. 0 0 0 4 5
3 1	0. 0 0 0 6 1
3 2	0. 0 0 0 6 7
3 3	0. 0 0 0 8 7
3 4	0. 0 0 1 0 9
3 5	0. 0 0 1 4 3
3 6	0. 0 0 1 4 3
3 7	0. 0 0 1 9 1
3 8	0. 0 0 2 3 4

実施例	I C 5 0 M A G L [μ M]
3 9	0. 0 0 2 3 8
4 0	0. 0 0 3 0 4
4 1	0. 0 0 5 5 2
4 2	0. 0 5 3 3 7
4 3	0. 6 4 5 9 3
4 4	0. 0 0 0 3 2
4 5	0. 0 2 6 3 1
4 6	0. 0 0 0 1 5
4 7	0. 0 0 2 9 4
4 8	0. 0 0 0 1 5
4 9	0. 0 0 0 7 7
5 0	0. 0 0 0 7 8
5 1	0. 0 2 4 0 4
5 2	0. 7 4 1 9 2
5 3	0. 0 0 0 4 4
5 4	0. 0 0 9 3 7
5 5	0. 0 0 9 8 1
5 6	0. 0 1 2 8 9
5 7	0. 0 1 3 3 6

10

20

30

40

50

実施例	IC50 MAGL [μM]	実施例	IC50 MAGL [μM]	実施例	IC50 MAGL [μM]
58	0.01728	77	0.00091	96	0.00188
59	0.03655	78	0.00230	97	0.00015
60	0.00074	79	0.00379	98	0.00175
61	0.00019	80	0.00619	99	0.00309
62	0.00098	81	0.00762	100	0.00342
63	0.00128	82	0.00558	101	0.00018
64	0.00128	83	0.02425	102	0.01080
65	0.00185	84	0.00099	103	0.00028
66	0.02987	85	0.00094	104	0.00285
67	0.08856	86	0.98388	105	0.00005
68	0.00213	87	0.00642	106	0.00005
69	0.00083	88	0.01347	107	0.00008
70	0.00368	89	0.02972	108	0.00018
71	0.00329	90	0.01907	109	0.00021
72	0.09823	91	0.63462	110	0.00024
73	0.08017	92	0.00065	111	0.00031
74	0.07768	93	0.14241	112	0.00057
75	0.27080	94	0.00108	113	0.00062
76	0.00833	95	0.00037	114	0.00063

10

20

30

40

50

実施例	IC50 MAGL [μM]
115	0.00102
116	0.00173
117	0.00196
118	0.00249
119	0.00293
120	0.00295
121	0.00419
122	0.00433
123	0.00443
124	0.00454
125	0.00581
126	0.02134
127	0.03083
128	0.05188
129	0.06674
130	0.18600
131	0.20907
132	0.00079
133	0.01310

実施例	IC50 MAGL [μM]
134	0.01905
135	0.00101
136	0.00466
137	0.00097
138	0.05103
139	0.00076
140	0.07889
141	0.21732
142	0.00045
143	0.00007
144	2.12103
145	0.00006
146	0.01094
147	0.02321
148	0.12285
149	0.00168
150	0.13964
151	0.19605
152	0.00307

実施例	IC50 MAGL [μM]
153	0.00475
154	0.00411
155	0.23684
156	0.00507
157	0.00986
158	0.03385
159	0.10895
160	0.27902
161	0.05148
162	0.01514
163	0.00278
164	0.05248
165	0.00052
166	0.00131
167	0.00172
168	0.00245
169	0.00235
170	0.00782
171	0.00142

10

20

30

40

50

実施例	IC50 MAGL [μM]	実施例	IC50 MAGL [μM]	実施例	IC50 MAGL [μM]
172	0.03819	192	0.01467	211	0.00039
173	0.02078	193	0.06529	212	0.00046
174	0.01666	194	0.04459	213	0.00055
175	0.00169	195	0.00251	214	0.38619
176	0.00300	196	0.03878	215	0.00320
177	0.00201	197	0.00439	216	0.01762
178	0.01543	198	0.23206	217	0.00078
179	0.00166	199	0.26568	218	0.08730
180	0.20247	200	0.11564	219	0.00043
181	0.00145	201	0.16484	220	0.00418
182	0.48492	202	0.06137	221	0.00131
183	0.00731	203	0.06158	222	0.00227
184	0.21045	204	0.01178	223	0.00096
185	0.03447	205	0.26451	224	0.00023
186	0.09499	206	0.27798	225	0.01701
187	0.04667	207	0.41356	226	0.04588
189	0.00172	208	0.06707	227	1.79711
190	0.01043	209	0.00628	228	0.01844
191	0.02998	210	0.00084	229	0.07842

10

20

30

40

50

実施例	IC50 MAGL [μM]	実施例	IC50 MAGL [μM]	実施例	IC50 MAGL [μM]
230	0.05895	249	0.00216	269	0.47298
231	0.25539	251	0.00060	270	0.07244
232	0.23004	252	0.00983	271	0.03164
233	0.26481	253	0.03350	272	0.79497
234	0.00849	254	0.00484	273	0.06822
235	0.00735	255	0.00419	274	0.54014
236	0.00216	256	0.02690	275	0.10416
237	0.00315	257	0.01647	276	0.09272
238	0.01654	258	0.01865	277	0.19455
239	0.05279	259	0.02594	278	0.47857
240	1.24115	260	0.08065	279	1.03155
241	0.92779	261	0.00043	280	0.19523
242	0.00006	262	0.00106	281	0.00644
243	0.00060	263	0.18301	282	0.03724
244	0.00094	264	0.00551	283	0.00062
245	0.00151	265	0.00048	284	0.12008
246	0.00617	266	1.37582	285	0.00495
247	0.31077	267	1.24205	286	0.00289
248	0.03279	268	0.30098	287	0.43683

10

20

30

40

50

実施例	IC50 MAGL [μM]	実施例	IC50 MAGL [μM]	実施例	IC50 MAGL [μM]
288	0.00891	307	0.04809	326	0.00653
289	0.00044	308	0.04904	327	0.00757
290	0.04564	309	0.09494	328	0.01587
291	0.00127	310	0.07690	329	0.01606
292	0.00129	311	0.00408	330	0.02457
293	0.06942	312	0.05495	331	0.04524
294	0.00215	313	0.02780	332	0.05268
295	0.00007	314	0.00862	333	0.08806
296	0.00015	315	0.20561	334	0.08823
297	0.07590	316	0.55302	335	0.10057
298	0.00083	317	1.03569	336	0.14617
299	0.06349	318	0.14551	337	0.15962
300	0.04737	319	0.01245	338	0.17838
301	0.01538	320	0.17105	339	0.21536
302	0.06880	321	0.08816	340	0.42761
303	0.03567	322	0.00432	341	0.72960
304	0.00373	323	0.00017	342	1.59739
305	0.02093	324	0.00335	343	1.80105
306	0.28666	325	0.00388	344	2.44739

10

20

30

40

50

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM]
345	3.33457
346	0.02909
347	0.00819
348	0.09088
349	0.02295
350	0.16509
351	0.00037
352	0.00015
353	0.0001
354	0.00028
355	0.00019
356	0.0002
357	0.00015
358	0.00026
359	0.00032
360	0.0002
361	0.0058
362	0.07825
363	0.05487

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM]
364	0.02724
365	0.04095
366	0.0224
367	0.00288
368	0.00411
369	0.02306
370	0.01184
371	0.00904
372	0.01564
373	0.05922
374	0.08872
375	1.85186

10

20

30

40

【0149】

一態様では、本発明は、式（I）の化合物、および本明細書に記載のそれらの薬学的に許容され得る塩またはエステルを提供し、当該式（I）の化合物およびそれらの薬学的に許容され得る塩またはエステルは、本明細書に記載のMAGLアッセイで測定した場合、MAGL阻害に対するIC₅₀が25μM未満、好ましくは10μM未満、より好ましくは5μM未満である。

【0150】

一実施形態では、本明細書に記載の式（I）の化合物およびそれらの薬学的に許容され得る塩またはエステルは、本明細書に記載のMAGLアッセイで測定した場合、IC₅₀

50

(MAGL阻害)値が $0.000001\mu\text{M}\sim 25\mu\text{M}$ の間であり、特定の化合物は、 IC_{50} 値が $0.000005\mu\text{M}\sim 10\mu\text{M}$ の間であり、更に特定の化合物は、 IC_{50} 値が $0.000005\mu\text{M}\sim 5\mu\text{M}$ の間である。

【0151】

本発明の化合物の使用

一態様では、本発明は、治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0152】

一実施形態では、本発明の化合物は「末梢」活性であり、すなわち、血液脳関門に浸透していない。

【0153】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLに関連する疾患または症状を処置または予防のための方法であって、有効量の本明細書に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0154】

一実施形態では、MAGLに関連する当該疾患または症状は、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害および炎症性腸疾患から選択される。

【0155】

一実施形態では、MAGLに関連する当該疾患または症状は、神経炎症および神経変性疾患から選択される。

【0156】

一実施形態では、MAGLに関連する当該疾患または症状は、神経変性疾患である。

【0157】

一実施形態では、MAGLに関連する当該疾患または症状は、がんである。

【0158】

特に好ましい実施形態では、MAGLに関連する当該疾患または症状は、炎症性腸疾患である。

【0159】

一実施形態では、MAGLに関連する当該疾患または症状は、疼痛である。

【0160】

一実施形態では、MAGLに関連する当該疾患または症状は、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、肝細胞癌腫、結腸癌発生、卵巣癌、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、疼痛に伴う痙攣、腹痛、過敏性腸症候群に伴う腹痛、および内臓痛から選択される。

【0161】

一実施形態では、MAGLに関連する当該疾患または症状は、多発性硬化症、アルツハイマー病およびパーキンソン病から選択される。

【0162】

一実施形態では、MAGLに関連する当該疾患または症状は、炎症性腸疾患、炎症性腸症候、腸運動性、内臓痛、線維筋痛症、子宮内膜症、COPDおよび喘息から選択される。

【0163】

一態様では、本発明は、上記の方法において使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0164】

一態様では、本発明は、上記の方法における式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

【0165】

一態様では、本発明は、本明細書に記載されるMAGLに関連する疾患または症状を処

10

20

30

40

50

置または予防するための医薬品の製造における式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の使用を提供する。

【0166】

医薬組成物および投与

一態様では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物および治療不活性担体を含む医薬組成物を提供する。

【0167】

一実施形態では、実施例376または実施例377による医薬組成物が提供される。

【0168】

式（Ⅰ）の化合物ならびにそれらの薬学的に許容され得る塩およびエステルは、医薬品として（例えば、医薬製剤の形態で）使用することができる。医薬製剤は、経口（例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質ゼラチンカプセル剤および軟質ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤または懸濁剤の形態）、経鼻（例えば、点鼻スプレー剤の形態）、または直腸（例えば、坐剤の形態）等で、体内に投与することができる。しかしながら、投与は、筋肉内または静脈内（例えば、注射液の形態）等で親的に行うこともできる。

【0169】

式（Ⅰ）の化合物ならびにそれらの薬学的に許容され得る塩およびエステルを、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、および硬質ゼラチンカプセル剤の生産のために薬学的に不活性な無機または有機アジュバントで処理することができる。ラクトース、コーンスターチまたはそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等は、例えば、錠剤、糖衣錠、および硬質ゼラチンカプセル剤のアジュバントとして使用することができる。

【0170】

軟質ゼラチンカプセル剤に好適なアジュバントは、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体物質、および液体ポリオール等である。

【0171】

液剤およびシロップ剤の製造に適したアジュバントは、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコース等である。

【0172】

注射液に適したアジュバントは、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等である。

【0173】

座剤に適したアジュバントは、例えば、天然油もしくは硬化油、ワックス、脂肪、半固体または液体ポリオール等である。

【0174】

さらに、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、粘度増加物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤、または酸化防止剤を含むことができる。薬学的調製物は、更に、他の治療上価値のある物質も含有し得る。

【0175】

投与量は広範に変化させることができ、当然、各特定の症例における個々の要件に適合される。一般に、経口投与の場合、約0.1mg～20mg/kg体重、好ましくは約0.5mg～4mg/kg体重（例えば、約300mg/人）の毎日の投与量を、好ましくは1～3の個々の投与量に分けて、例えば同じ量で構成し得るのが適切であろう。しかしながら、示されている場合には、本明細書で与えられる上限を超えることができることは明らかである。

【実施例】

【0176】

本発明は、以下の実施例を参照することによってより十分に理解される。しかしながら、特許請求の範囲は、本実施例の範囲に限定されるものと解釈されるべきではない。

【0177】

10

20

30

40

50

調製例がエナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載の方法によって、または当業者に公知の方法、例えばキラルクロマトグラフィー（例えば、キラルSFC）もしくは結晶化等によって、分離することができる。

【0178】

特に記載のない場合、全ての反応例および中間体は、アルゴン雰囲気下で調製した。

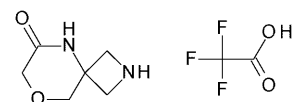
【0179】

ビルディングブロックの合成

実施例 A. 5

8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン; トリフルオロ酢酸

【化72】



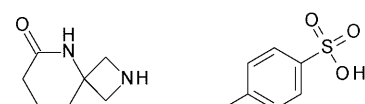
ジクロロメタン (14 mL) 中の 6-ケト-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (625 mg、2.58 mmol) の溶液に、TFA (2.94 g、1.99 mL、25.8 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去すると、粗標記化合物 955 mg が得られ、これを更に精製することなく使用した。MS (ESI): $m/z = 143.1$ [M-TFA+H]⁺

【0180】

実施例 A. 6

2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化73】



酢酸エチル (50 mL) 中の tert-ブチル 6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート (1275 mg、5.31 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (2520 mg、13.3 mmol) を添加した。混合物を 20 °C で 15 時間攪拌した。沈殿した固体をフィルタにかけ、ACN で洗浄し、乾燥させると、標記化合物 (1655 mg、3.42 mmol、収率 61%) が淡褐色固体として得られた。MS (ESI): $m/z = 141.0$ [M-TsOH+H]⁺

【0181】

工程 a) tert-ブチル 3-アリル-3-(プロパ-2-エノイルアミノ)アゼチジン-1-カルボキシレート

DCM (150 mL) 中の tert-ブチル 3-アリル-3-アミノ-アゼチジン-1-カルボキシレート (CAS: 1440962-19-5) (6.0 g、28.3 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (4.73 mL、33.9 mmol) を加えた。混合物を -30 °C に冷却し、塩化アクリロイル (2.4 mL、29.7 mmol) を滴下して加えた。混合物を 20 °C に加温し、3 時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (1:1 EtOAc/ヘキサン) によって精製して、標記化合物 (4.55 g、17.1 mmol、収率 58.6%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 211.0$ [M-C₄H₈+H]⁺

【0182】

工程 b) tert-ブチル 6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-エン-2-カルボキシレート

トルエン (500 mL) 中の tert-ブチル 3-アリル-3-(プロパ-2-エノイ

ルアミノ) アゼチジン-1-カルボキシレート (4.45 g、16.7 mmol) の溶液を Ar で脱気した。(1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム(709 mg、0.84 mmol) を添加し、混合物を 90℃ で 10 時間加熱した。冷却後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィ(100% EtOAc)によって精製して、標記化合物(1.35 g、5.67 mmol、収率 33%) を褐色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 183.2$ $[M - C_4H_8 + H]^+$

【0183】

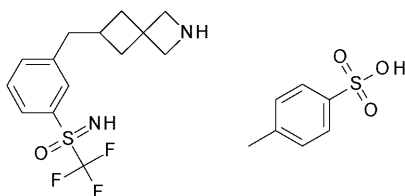
工程 c) tert-ブチル 6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート

エタノール(30 mL)中の tert-ブチル 6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-エン-2-カルボキシレート(1350.0 mg、5.67 mmol、1.0 当量)、Pd/C 10% (301.41 mg、0.28 mmol、0.05 当量)の懸濁液を水素雰囲気下で 16 時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮した。残渣を乾燥させて、tert-ブチル 6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(1360.0 mg、5.66 mmol、収率 98.6%)を淡褐色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 185.0$ $[M - C_4H_8 + H]^+$

【0184】

実施例 B. 1

[3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)フェニル]-イミノ-オキソ-(トリフルオロメチル)- λ^6 -スルファン; 4-メチルベンゼンスルホン酸【化 74】



酢酸エチル(30 mL)中の p-トルエンスルホン酸(1.18 g、6.83 mmol)および tert-ブチル 6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(1.3 g、3.11 mmol)の混合物を 40℃ で 24 時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を濃縮し、HPLC によって精製すると、標記化合物(339 mg、0.690 mmol、収率 15.6%)が褐色粘性油状物として得られた。MS (ESI): $m/z = 319.0$ $[M - TsOH + H]^+$

【0185】

工程 a) tert-ブチル 6-[(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

THF (750 mL)中の 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(95.9 mL、568 mmol)の混合物を、N₂ 雰囲気下で -30℃ に冷却した。n-BuLi (227 mL、568 mmol)を滴下して加え、反応混合物を同じ温度で 30 分間撹拌した。次に、反応物を -60℃ に冷却し、THF (750 mL)中の 4,4,5,5-テトラメチル-2-[(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチル]-1,3,2-ジオキサボロラン(136 g、506 mmol)の溶液を滴下して加えた。30 分間撹拌した後、THF (300 mL)中の tert-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(100 g、473 mmol)の溶液を -60℃ で滴下して加えた。反応混合物を 25℃ までゆっくり加温し、25℃ で 12 時間撹拌した。混合物に H₂O (80 mL)をゆっくり添加し、次いで、シ

リカゲルカラム (PE / EA = 1 : 0 ~ 3 : 1 勾配) によって等しいサイズの追加のバッチと一緒に精製して、標記化合物 (220 g、656 mmol、バッチあたり収率約 69 %) を白色固体として得て、これを ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 5.21–5.16 (m, 1H), 3.99–3.89 (m, 4H), 3.13–2.90 (m, 4H), 1.46–1.41 (m, 9H), 1.26–1.20 ppm (m, 13H) によって確認した。

【0186】

工程 b) *tert*-ブチル 6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

(3-プロモフェニル)-イミノ-オキソ-(トリフルオロメチル)- λ 6-スルファエン (2.47 g、8.59 mmol)、*tert*-ブチル 6-[(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (2.4 g、7.16 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (1.17 g、1.43 mmol) および炭酸カリウム (1.98 g、14.3 mmol) を 1,4-ジオキサン (40 mL) および水 (8 mL) に溶解した。反応混合物をアルゴン下にて 120 °C に 16 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水との間で分けた。有機層をブラインで洗浄した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルの薄層を通してフィルタにかけ、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製して、標記化合物 (1 g、2.4 mmol、収率 31.9 %) を淡黄色固体として得た。MS (ESI): m/z = 361.0 [M-tBu+H]⁺.

10

20

【0187】

工程 c) *tert*-ブチル 6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

EtOAc (35 mL) 中の *tert*-ブチル 6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (1.3 g、3.12 mmol) およびパラジウム炭素 (10 %) (0.16 mL、1.56 mmol) の混合物を、オートクレーブ内、30 bar の H₂ 下で 24 時間攪拌した。次いで、反応混合物をフィルタにかけ、濃縮して、標記化合物 (1.3 g、3.11 mmol、収率 96.5 %) を灰色油状物として得た。MS (ESI): m/z = 319.0 [M-Boc+H]⁺.

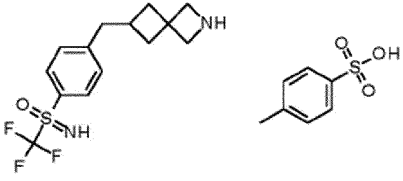
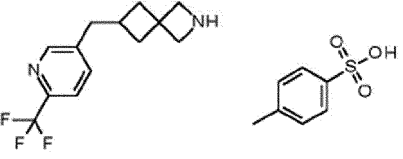
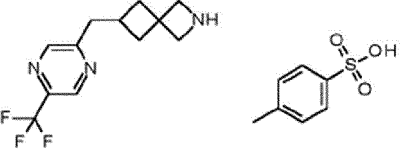
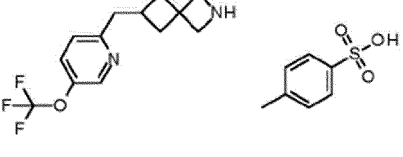
30

【0188】

実施例 B. 1 と同様に、工程 b の鈴木カップリングに関連する (ヘテロ) 臭化アリールまたはヨウ化物ビルディングブロックを使用して、以下のビルディングブロックを生成した。場合によっては、代替塩 (例えば、トリフルオロ酢酸塩、ジトシレート、塩酸塩) も使用した。異なるスピロ環系を導入するために、更なるビルディングブロック置換を行うことができ、例えば、実施例 B. 25 は、工程 a) において *tert*-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ[3.5]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル 7-オキソ-2-アザスピロ[3.3]ノナン-2-カルボキシレート (CAS: 1363381-22-9) を使用し、実施例 B. 26 および B. 47 は、工程 a) において、*tert*-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ[3.4]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ[3.3]オクタン-2-カルボキシレート (CAS: 1363382-39-1) を使用した。

40

【表 2】

実施例	構造	系統名	ビルディング ブロック	MS, ESI : m/z
B. 2		[4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)フェニル] - イミノ-オキソ- (トリフルオロメチル) - λ ⁶ -スルファン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	(4-プロモフェニル) (イミノ) (トリフルオロメチル) - λ ⁶ -スルファノン (CAS : 1421133-03-0)	319.0 [M-TsO H+H] +
B. 3		6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-プロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (CAS : 436799-32-5)	257.0 [M-TsO H+H] +
B. 4		6-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-プロモ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン (CAS : 799557-87-2)	258.2 [M-TsO H+H] +
B. 5		6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-プロモ-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン (CAS : 888327-36-4)	273.3 [M-TsO H+H] +

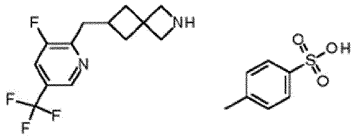
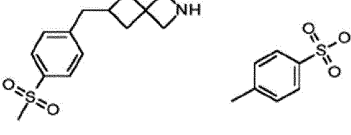
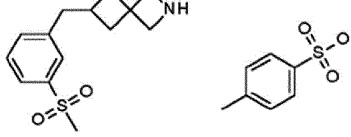
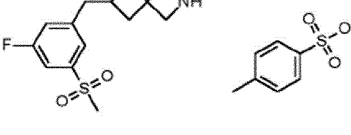
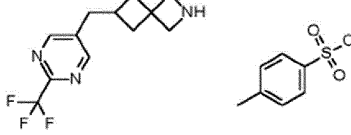
10

20

30

40

50

B. 6		6- [[3-フルオロ-5- - (トリフルオロメチル) - 2-ピリジル] メチル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチル ベンゼンスルホン酸	2-プロモ - 3-フル オロ-5- (トリフル オロメチ ル) ピリジ ン (CA S : 8 9 4 0 2-2 9 -9)	4 4 7. 0 [M +H] ⁺
B. 7		6- [(4-メチルスルホ ニルフェニル) メチル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベン ゼンスルホン酸	4-プロモ フェニルメ チルスルホ ン (CA S : 3 4 6 6-3 2- 8)	2 6 6. 0 [M -T s O H+H] ⁺
B. 8		6- [(3-メチルスルホ ニルフェニル) メチル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベン ゼンスルホン酸	3-プロモ フェニルメ チルスルホ ン (CA S : 3 4 8 9 6-8 0 -5)	2 6 5. 9 [M -T s O H+H] ⁺
B. 9		6- [(3-フルオロ-5- -メチルスルホニル-フェ ニル) メチル] - 2-アザ スピロ [3. 3] ヘプタ ン; 4-メチルベンゼンス ルホン酸	1-プロモ - 3-フル オロ-5- メチルスル ホニル-ベ ンゼン (C AS : 1 2 0 7 9 7 0 -7 8- 2)	2 8 4. 0 [M -T s O H+ H] ⁺
B. 1 0		6- [[2- (トリフルオ ロメチル) ピリミジン-5 -イル] メチル] - 2-ア ザスピロ [3. 3] ヘプタ ン; 4-メチルベンゼンス ルホン酸	5-プロモ - 2- (ト リフルオロ メチル) ピ リミジン (CAS : 7 9 9 5 5 7-8 6- 1)	2 5 8. 1 [M -T s O H+ H] ⁺

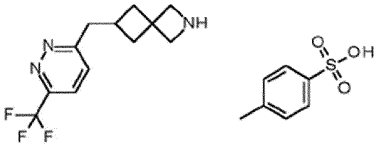
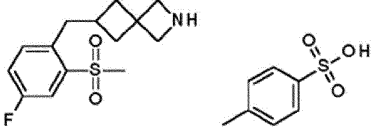
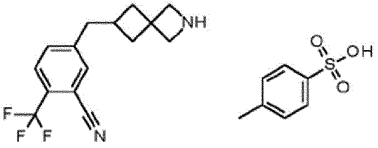
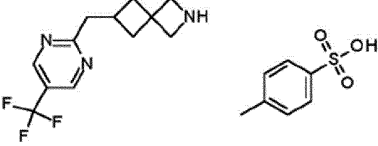
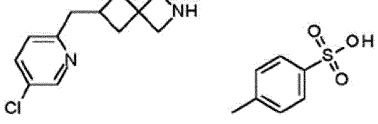
10

20

30

40

50

B. 1 1		6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン (CAS : 174607-37-5)	258. 4 [M-TsO H+ H] ⁺
B. 1 2		6-[(4-フルオロ-2-メチルスルホニルフェニル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1-ブロモ-4-フルオロ-2-メタンスルホンニルベンゼン (CAS : 628692-10-4)	284. 4 [M-TsO H+ H] ⁺
B. 1 3		5-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (CAS : 1208076-28-1)	281. 1 [M-TsO H+H] ⁺
B. 1 4		6-[[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (CAS : 69034-09-9)	257. 9 [M-TsO H+H] ⁺
B. 1 5	 *工程 c) で使用した PtOH 触媒	6-[(5-クロロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-5-クロロピリジン	223. 2 [M-TsO H+H] ⁺

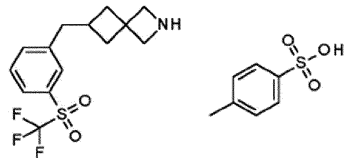
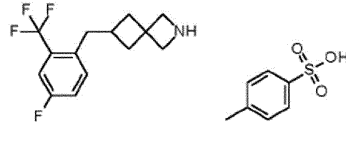
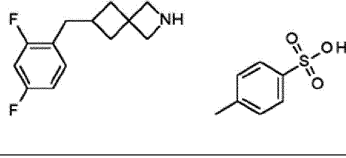
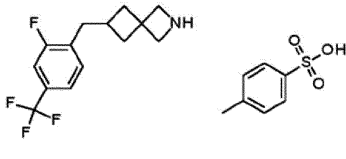
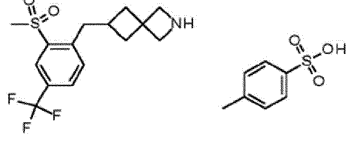
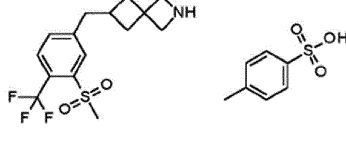
10

20

30

40

50

B. 1 6		6- [[3- (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1-ブロモ-3- ((トリフルオロメチル) スルホニル) ベンゼン (CAS : 2728-70-3)	319. 0 [M-T s O H+H] +
B. 1 7		6- [[4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-5-フルオロベンゾトリフルオリド	274. 0 [M-T s O H+H] +
B. 1 8		6- [(2, 4-ジフルオロフェニル) メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン	224. 0 [M-T s O H+H] +
B. 1 9		6- [[2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	4-ブロモ-3-フルオロベンゾトリフルオリド	274. 0 [M-T s O H+H] +
B. 2 0		6- [[2-メチルスルホニル-4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1-ブロモ-2-メタンスルホニル-4- (トリフルオロメチル) ベンゼン (CAS : 1215205-98-3)	334. 1 [M-T s O H+H] +
B. 2 1		6- [[3-メチルスルホニル-4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	4-ブロモ-2-メチルスルホニル-1- (トリフルオロメチル) ベンゼン (C. 1)	334. 0 [M-T s O H+H] +

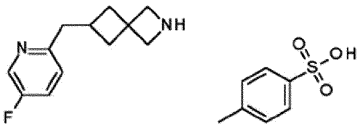
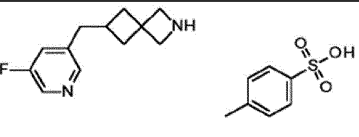
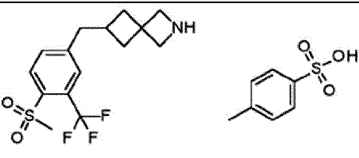
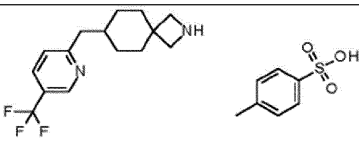
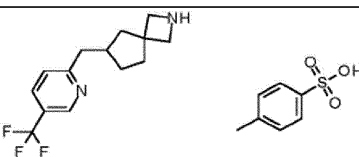
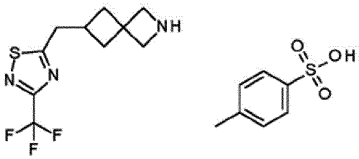
10

20

30

40

50

B. 2 2		6-[(5-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-5-フルオロピリジン	207.5 [M-TsOH+H] ⁺
B. 2 3		6-[(5-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	3-ブロモ-5-フルオロピリジン	207.2 [M-TsOH+H] ⁺
B. 2 4		6-[[4-メチルスルホニル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	4-ブロモ-1-メチルスルホニル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(CAS:300356-32-5)	334.2 [M-TsOH+H] ⁺
B. 2 5		7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン	285.2 [M-TsOH+H] ⁺
B. 2 6		6-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン	271.2 [M-TsOH+H] ⁺
B. 3 4		5-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール(CAS:1781783-65-0)	264.0 [M-TsOH+H] ⁺

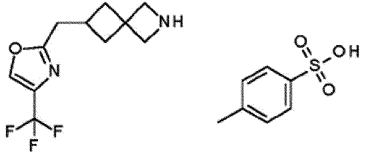
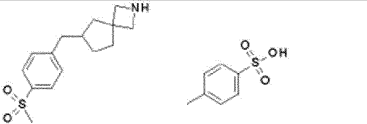
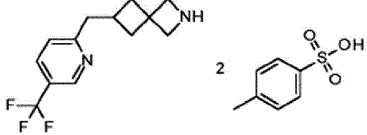
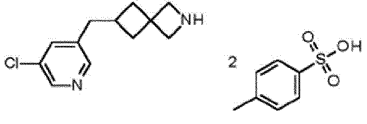
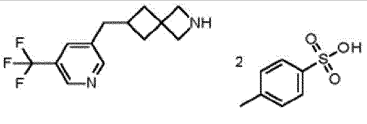
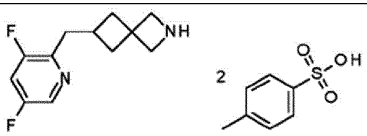
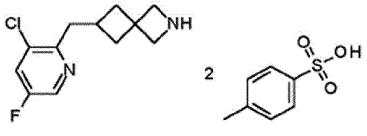
10

20

30

40

50

B. 3 5		2- (2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6- イルメチル) -4- (トリ フルオロメチル) オキサゾ ール; 4-メチルベンゼ ンスルホン酸	2-プロモ -4- (ト リフルオロ メチル) オ キサゾール (CAS: 10608 16-14 -9)	247. 2 [M -TsO H+H] +
B. 4 7		6- [(4-メチルスルホ ニルフェニル) メチル] - 2-アザスピロ [3. 4] オクタン; 4-メチルベン ゼンスルホン酸	4-プロモ フェニルメ チルスルホ ン	280. 0 [M -TsO H+H] +
B. 6 9		6- [[5- (トリフルオ ロメチル) -2-ピリジ ル] メチル] -2-アザス ピロ [3. 3] ヘプタン; ジ4-メチルベンゼンス ルホン酸	2-プロモ -5- (ト リフルオロ メチル) ピ リジン	257. 4 [M -2Ts OH+ H] +
B. 7 0	 *工程 c) で使用した PtO ₂ 触媒	6- [(5-クロロ-3- ピリジル) メチル] -2- アザスピロ [3. 3] ヘ プタン; ジ4-メチルベン ゼンスルホン酸	3-プロモ -5-クロ ロピリジン	223. 1 [M -2Ts OH+ H] +
B. 7 1		6- [[5- (トリフルオ ロメチル) -3-ピリジ ル] メチル] -2-アザス ピロ [3. 3] ヘプタン; ジ4-メチルベンゼンス ルホン酸	3-プロモ -5- (ト リフルオロ メチル) ピ リジン	257. 4 [M -2Ts OH+ H] +
B. 7 2		6- [(3, 5-ジフルオ ロ-2-ピリジル) メチ ル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; ジ4 -メチルベンゼンスルホ ン酸	2-プロモ -3, 5- ジフルオロ ピリジン	225. 0 [M -2Ts OH+ H] +
B. 7 3		6- [(3-クロロ-5- フルオロ-2-ピリジル) メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; ジ4 -メチルベンゼンスルホ ン酸	2-プロモ -3-クロ ロ-5-フ ルオロ-ピ リジン	241. 1 [M -2Ts OH+ H] +

10

20

30

40

50

B. 7 4		6-[[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; ジ4-メチルベンゼンスルホン酸;	2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン	257. 5 [M -2Ts OH+ H] ⁺
B. 7 7		6-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	3-ブロモ-5-フルオロベンゾトリフルオリド	274. 0 [M -TsO H+H] ⁺
B. 8 6		7-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジーン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピラジーン	285. 0 [M -TsO H+H] ⁺
B. 8 7	 *工程 c) で使用した Rh (C 上に 10%) 触媒	7-[(5-クロロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-5-クロロピリジン	251. 2 [M -TsO H+H] ⁺
B. 8 8		7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン	285. 2 [M -TsO H+H] ⁺
B. 8 9		7-[(3,5-ジフルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-3,5-ジフルオロピリジン	253. 2 [M -TsO H+H] ⁺
B. 9 2		6-[(3,5-ジフルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-3,5-ジフルオロピリジン	239. 2 [M -TsO H+H] ⁺

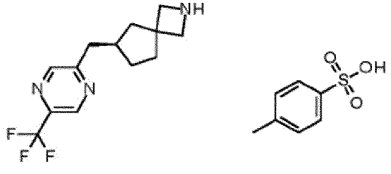
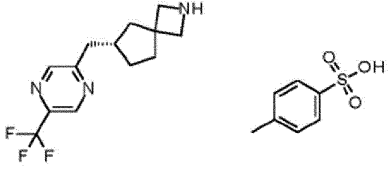
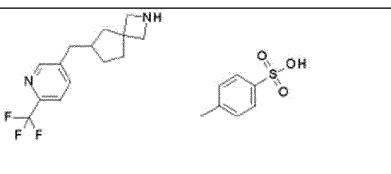
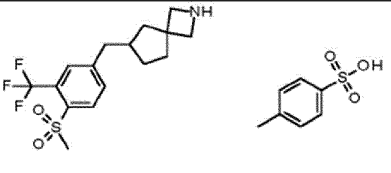
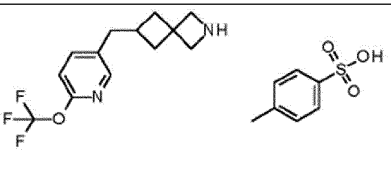
10

20

30

40

50

B. 9 3	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後にキラル SFC によって分離)	(6R) - 6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン	272. 2 [M - T s O H + H] +
B. 9 4	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後にキラル SFC によって分離)	6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン	272. 2 [M - T s O H + H] +
B. 9 5		6 - [[6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	5 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル) ピラジン	271. 1 [M - T s O H + H] +
B. 9 6		6 - [[4 - メチルスルホニル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	4 - ブロモ - 1 - メシル - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (CAS : 300356-32-5)	348. 3 [M - T s O H + H] +
B. 3 02		6 - [[6 - (トリフルオロメトキシ) - 3 - ピリジル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	5 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ) ピリジン (CAS : 886371-77-3)	273. 3 [M - T s O H + H] +

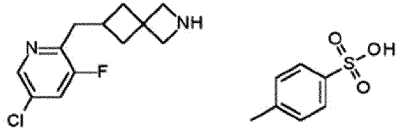
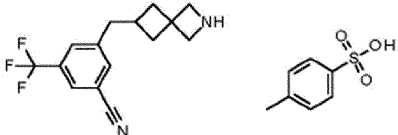
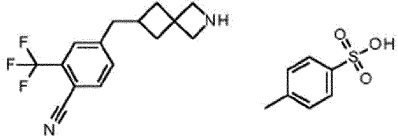
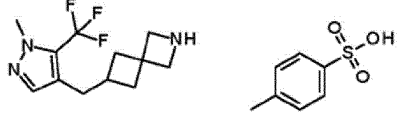
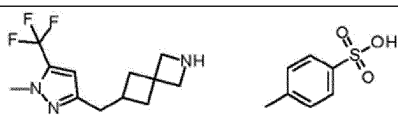
10

20

30

40

50

B. 3 05		6-[(5-クロロ-3-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン;ジ4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ-ピリジン (CAS: 514797-97-8)	241.1 [M-2TsOH] ⁺
B. 3 06		3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル; 4-メチルベンゼンスルホン酸	3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (CAS: 691877-03-9)	281.2 [M-TsOH] ⁺
B. 3 07		4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;ジ4-メチルベンゼンスルホン酸	4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (CAS: 191165-13-6)	281.1 [M-2TsOH] ⁺
B. 3 08		6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	4-ブロモ-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール	260.2 [M-TsOH] ⁺
B. 3 09		6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	3-ブロモ-1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール	260.0 [M-TsOH] ⁺

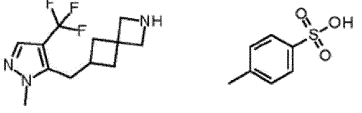
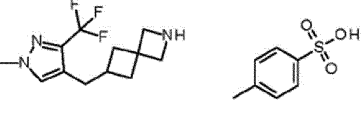
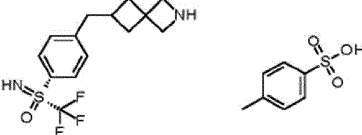
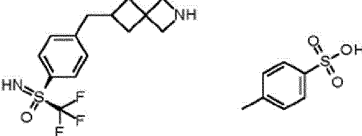
10

20

30

40

50

B. 3 10		6- [[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-プロモ-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピラゾール (CAS: 1783749-68-7)	260. 0 [M-TsO H+H] +
B. 3 12		6- [[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	4-プロモ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (CAS: 497832-99-2)	260. 2 [M-TsO H+H] +
B. 3 13	 (立体化学の任意の割り当て、工程cの後にキラルSFCによって分離)	[4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)フェニル]-イミノ-オキソ-(トリフルオロメチル)-λ ⁶ -スルファン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	(4-プロモフェニル)(イミノ)(トリフルオロメチル)-λ ⁶ -スルファノン (CAS: 1421133-03-0)	319. 1 [M-TsO H+H] +
B. 3 14	 (立体化学の任意の割り当て、工程cの後にキラルSFCによって分離)	[4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)フェニル]-イミノ-オキソ-(トリフルオロメチル)-λ ⁶ -スルファン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	(4-プロモフェニル)(イミノ)(トリフルオロメチル)-λ ⁶ -スルファノン (CAS: 1421133-03-0)	319. 3 [M-TsO H+H] +

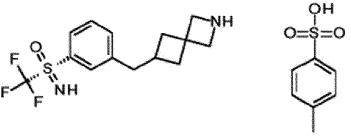
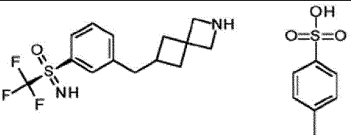
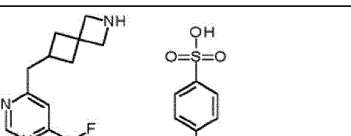
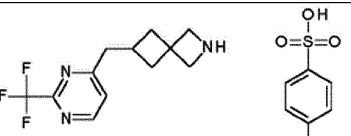
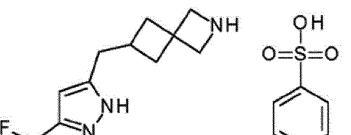
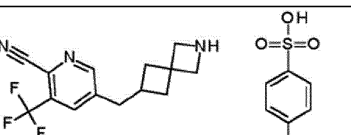
10

20

30

40

50

P. 7 7	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後にキラル SFC によって分離)	[3-(2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イルメチル) フェニル] -イミノ-オキソ- (トリフルオロメチル) -λ ⁶ -スルファン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	(3-プロモフェニル) -イミノ-オキソ- (トリフルオロメチル) -λ ⁶ -スルファン	319. 1 [M + H] ⁺
P. 7 8	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後にキラル SFC によって分離)	[3-(2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イルメチル) フェニル] -イミノ-オキソ- (トリフルオロメチル) -λ ⁶ -スルファン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	(3-プロモフェニル) -イミノ-オキソ- (トリフルオロメチル) -λ ⁶ -スルファン	319. 1 [M + H] ⁺
P. 4 1		4-メチルベンゼンスルホン酸; 6- [[6-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル] メチル] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン	4-クロロ-6-(トリフルオロメチル) ピリミジン	258. 0 [M + H] ⁺
P. 4 2		4-メチルベンゼンスルホン酸; 6- [[2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル] メチル] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン	4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) ピリミジン	258. 1 [M + H] ⁺
P. 7		6- [[3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-イル] メチル] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-プロモ-3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール	246. 0 [M + H] ⁺
P. 1 0		5-(2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イルメチル) -3-(トリフルオロメチル) ピコリノニトリル; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-プロモ-3-(トリフルオロメチル) ピコリノニトリル (CAS 1214377-57-7)	282. 2 [M + H] ⁺

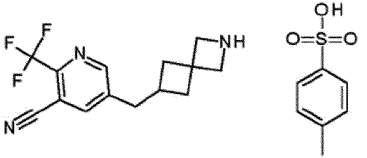
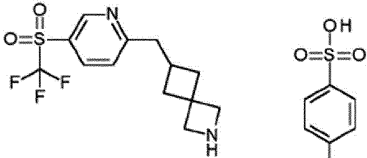
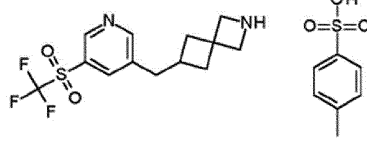
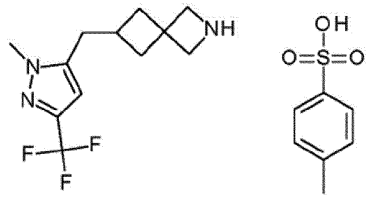
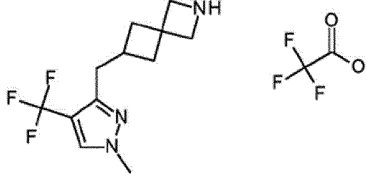
10

20

30

40

50

P. 1 1		5- (2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6- イルメチル) -2- (トリ フルオロメチル) ニコチノ ニトリル; 4-メチルベン ゼンスルホン酸	5-プロモ -2- (ト リフルオロ メチル) ニ コチノニト リル (CA S 124 5914- 98-0)	282. 2 [M +H] ⁺
P. 1 2		6- [[5- (トリフルオ ロメチルスルホニル) -2 -ピリジル] メチル] -2 -アザスピロ [3. 3] ヘ プタン; 4-メチルベンゼ ンスルホン酸	5-クロロ -2- (ト リフルオロ メチルスル ホニル) ピ リジン (C AS: 20 91447 -89- 9)	321. 1 [M +H] ⁺
P. 1 3		4-メチルベンゼンスルホ ン酸; 6- [[5- (トリ フルオロメチルスルホニ ル) -3-ピリジル] メチ ル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン	3-プロモ -5- (ト リフルオロ メチルスル ホニル) ピ リジン (C AS: 19 36542 -46- 9)	321. 1 [M +H] ⁺
P. 3 1		6- [[2-メチル-5- (トリフルオロメチル) ピ ラゾール-3-イル] メチ ル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4- メチルベンゼンスルホン酸	5-プロモ -1-メチ ル-3- (トリフル オロメチ ル) ピラゾ ール	260. 2 [M +H] ⁺
P. 3 4		6- [[1-メチル-4- (トリフルオロメチル) ピ ラゾール-3-イル] メチ ル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	3-プロモ -1-メチ ル-4- (トリフル オロメチ ル) ピラゾ ール	260. 1 [M +H] ⁺

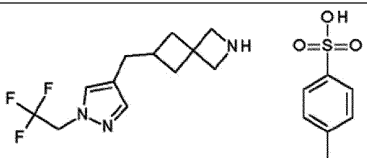
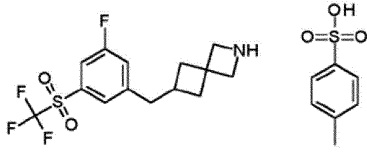
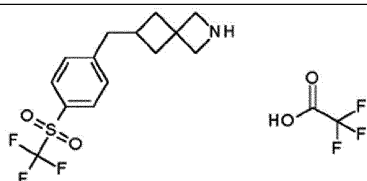
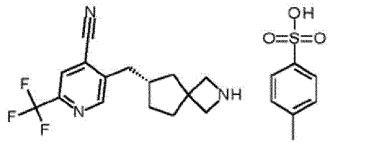
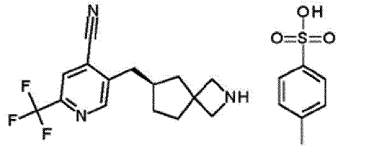
10

20

30

40

50

P. 3 7		6- [[1- (2, 2, 2 トリフルオロエチル) ピラ ゾール-4-イル] メチ ル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4- メチルベンゼンスルホン酸	4-ブromo -1- (2, 2, 2トリフル オロエチ ル) ピラゾ ール	246. 0 [M +H] ⁺
P. 6 6		6- [[3-フルオロ-5 - (トリフルオロメチルス ルホニル) フェニル] メチ ル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4- メチルベンゼンスルホン酸	1-ブromo -3-フル オロ-5- - (トリフル オロメチル スルホニ ル) ベンゼ ン	338. 0 [M +H] ⁺
P. 7 4		6- [[4- (トリフルオ ロメチルスルホニル) フェ ニル] メチル] -2-アザ スピロ [3. 3] ヘプタ ン; 2, 2, 2-トリフル オロ酢酸	1-ブromo -4- (ト リフルオロ メチルスル ホニル) ベ ンゼン	320. 1 [M +H] ⁺
P. 9 0	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後 にキラル SFC によって分離)	5- [[rac- (6S) -2-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル] メチル] -2- (トリフル オロメチル) ピリジン-4 -カルボニトリル; 4-メ チルベンゼンスルホン酸	5-ブromo -2- (ト リフルオロ メチル) ピ リジン-4 -カルボニ トリル (C AS: 10 70892 -04- 4)	296. 2 [M +H] ⁺
P. 9 1	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後 にキラル SFC によって分離)	5- [[rac- (6R) -2-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル] メチル] -2- (トリフル オロメチル) ピリジン-4 -カルボニトリル; 4-メ チルベンゼンスルホン酸	5-ブromo -2- (ト リフルオロ メチル) ピ リジン-4 -カルボニ トリル (C AS: 10 70892 -04- 4)	296. 2 [M +H] ⁺

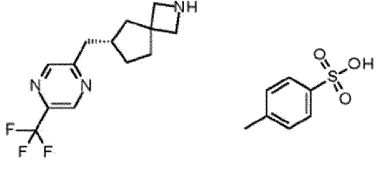
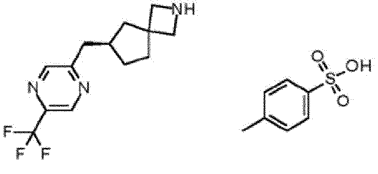
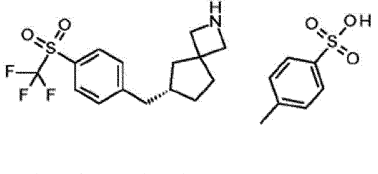
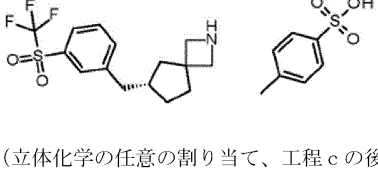
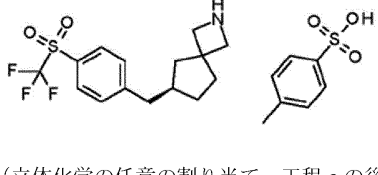
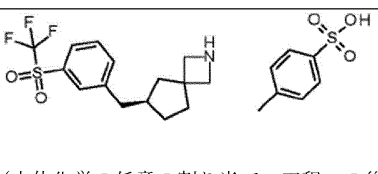
10

20

30

40

50

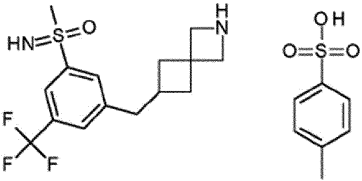
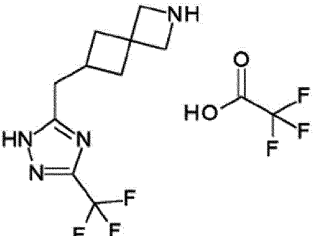
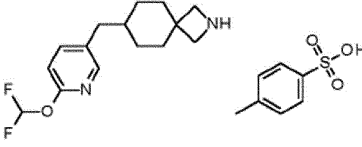
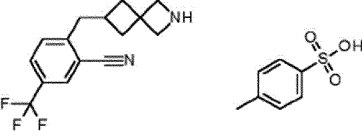
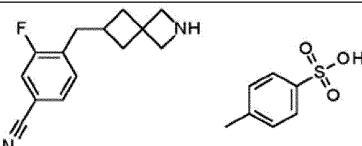
P. 9 2	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後にキラル SFC によって分離)	(6R) - 6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン	272.2 [M + H] ⁺
P. 9 3	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後にキラル SFC によって分離)	(6R) - 6 - [[5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン	272.2 [M + H] ⁺
P. 9 5	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後にキラル HPLC によって分離)	(6R) - 6 - [[4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	1 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) ベンゼン	334.2 [M + H] ⁺
P. 9 6	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後にキラル HPLC によって分離)	(6R) - 6 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	1 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチルスルホニル) ベンゼン	334.1 [M + H] ⁺
B. 3 15	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後にキラル HPLC によって分離)	(6S) - 6 - [[4 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	1 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル) ベンゼン	334.2 [M + H] ⁺
B. 3 16	 (立体化学の任意の割り当て、工程 c の後にキラル HPLC によって分離)	(6S) - 6 - [[3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン; 4 - メチルベンゼンスルホン酸	1 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチルスルホニル) ベンゼン	334.1 [M + H] ⁺

10

20

30

40

P. 7 1		[3-(2-アザスピロ [3. 3]ヘプタン-6- イルメチル)-5-(トリ フルオロメチル)フェニ ル]-イミノ-メチル-オ キシ-λ ⁶ -スルファン; 4-メチルベンゼンスルホ ン酸	C. 6 [3 -プロモ -5-(トリ フルオロメ チル)フェ ニル]-イ ミノ-メチ ル-オキシ -λ ⁶ -ス ルファン	3 3 3. 2 [M +H] ⁺
B. 3 1 8		6-[[3-(トリフルオ ロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5 -イル]メチル]-2-ア ザスピロ [3. 3]ヘプタ ン; 2, 2, 2-トリフル オロ酢酸	3-プロモ -5-(トリ フルオロ メチル)- 1H-1, 2, 4-ト リアゾール (CAS : 1 1 8 5 3 2 0 - 3 6 - 8)	2 4 7. 5 [M -TFA +H] ⁺
B. 3 2 0		7-[[6-(ジフルオロ メトキシ)-3-ピリジ ル]メチル]-2-アザス ピロ [3. 5]ノナン; 4 -メチルベンゼンスルホ ン酸	5-プロモ -2-(ジ フルオロメ トキシ)ピ リジン (C AS : 8 9 9 4 5 2 - 2 6 - 7)	2 8 3. 2 [M -TsO H+H] +
B. 3 2 1		2-(2-アザスピロ [3. 3]ヘプタン-6- イルメチル)-5-(トリ フルオロメチル)ベンゾ ニトリル; 4-メチルベン ゼンスルホン酸	2-プロモ -5-(トリ フルオロ メチル)ベ ンゾニトリ ル (CA S : 1 4 8 3 - 5 5 - 2)	2 8 1. 1 [M -TsO H+H] +
B. 3 2 2		4-(2-アザスピロ [3. 3]ヘプタン-6- イルメチル)-3-フルオ ロベンゾニトリル; 4- メチルベンゼンスルホン酸	4-プロモ -3-フル オロベンゾ ニトリル	2 3 1. 2 [M -Ts OH + H] ⁺

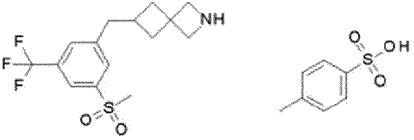
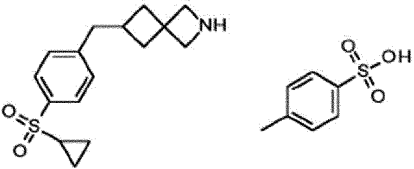
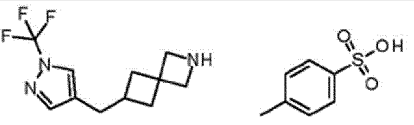
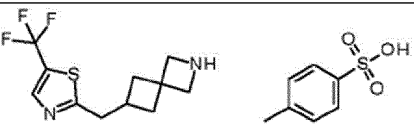
10

20

30

40

50

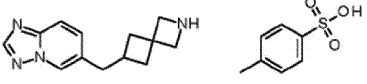
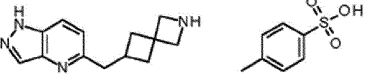
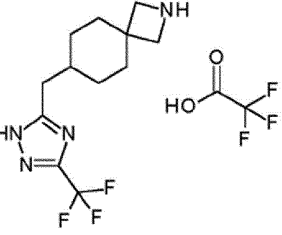
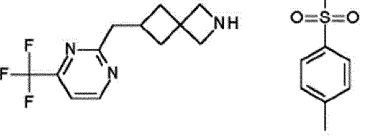
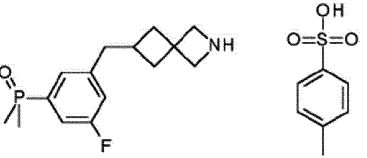
B. 3 3 0		6-[[3-メチルスルホ ニル-5-(トリフルオ ロメチル)フェニル]メチ ル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン; 4- メチルベンゼンスルホン酸	1-ブロモ -3-メチ ルスルホ ニル-5- (トリフル オロメチ ル)ベンゼ ン(CA S: 121 5205- 96-1)	334. 1 [M -TsO H+H] +
B. 3 3 1		6-[(4-シクロプロピ ルスルホニルフェニル)メ チル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン; 4- メチルベンゼンスルホン酸	1-ブロモ -4-シク ロプロピ ルスルホ ニル-ベン ゼン (CAS: 64890 6-28- 9)	292. 2 [M -TsO H+H] +
B. 3 3 5		6-[[1-(トリフルオ ロメチル)ピラゾール-4 -イル]メチル]-2-ア ザスピロ[3.3]ヘプタ ン; 4-メチルベンゼン スルホン酸	4-ブロモ -1-(トリ フルオロ メチル)ピ ラゾール (CAS: 10468 31-97 -3)	246. 1 [M -TsO H+H] +
B. 3 4 4		2-(2-アザスピロ [3.3]ヘプタン-6- イルメチル)-5-(トリ フルオロメチル)チアゾ ール; 4-メチルベンゼン スルホン酸	2-ブロモ -4-(トリ フルオロ メチル)チ アゾール (CAS: 41731 -39- 9)	263. 0 [M-T sOH+ H] +

10

20

30

40

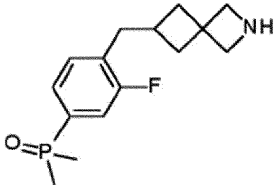
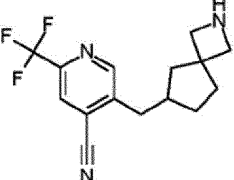
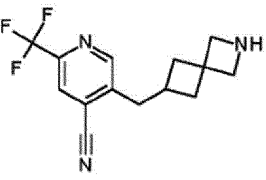
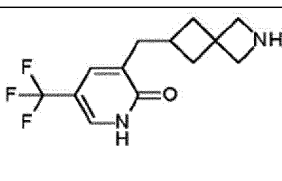
B. 3 4 5		6- (2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イルメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン ; ジ4-メチルベンゼンスルホン酸	6-プロモ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (C A S : 3 5 6 5 6 0-8 0-0)	2 2 9. 1 [M -2 T s OH+ H] +
B. 3 4 6		5- (2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イルメチル) -1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン ; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-プロモ-1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン (C A S : 1 2 2 7 6 2 8-7 8-5)	2 2 9. 1 [M -2 T s OH+ H] +
B. 3 5 3		7- [[3- (トリフルオロメチル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン ; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	3-プロモ-5- (トリフルオロメチル) -1 H-1, 2, 4-トリアゾール (C A S : 1 1 8 5 3 2 0-3 6-8)	2 7 5. 2 [M -T F A +H] +
B. 3 5 5		6- [[4- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン ; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ピリミジン	2 5 8. 2 [M -T s O H+H] +
B. 3 5 6		6- [(3-ジメチルホスホリル-5-フルオロフェニル) メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン ; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1-プロモ-3-ジメチルホスホリル-5-フルオロベンゼン (C. 7)	2 8 2. 0 [M -T s O H+H] +

10

20

30

40

B. 3 57		6-[(4-ジメチルホス ホリル-2-フルオロフェ ニル)メチル]-2-アザ スピロ[3.3]ヘプタ ン; 4-メチルベンゼンス ルホン酸	1-クロロ -4-ジメ チルホスホ リル-2- フルオロベ ンゼン (C. 8)	282. 1 [M -TFA +H] ⁺
B. 3 73		5-(2-アザスピロ [3.4]オクタン-6- イルメチル)-2-(トリ フルオロメチル)ピリジ ン-4-カルボニトリル; 4 -メチルベンゼンスルホン 酸	5-ブromo -2-(トリ フルオロメ チル)イソ ニコチノ ニトリル (CAS: 10708 92-04 -4)	296. 2 [M -TSO H+H] ⁺
B. 3 74		5-(2-アザスピロ [3.3]ヘプタン-6- イルメチル)-2-(トリ フルオロメチル)ピリジ ン-4-カルボニトリル; 4 -メチルベンゼンスルホン 酸	5-ブromo -2-(トリ フルオロメ チル)イソ ニコチノ ニトリル (CAS: 10708 92-04 -4)	282. 1 [M -TSO H+H] ⁺
B. 3 83		3-(2-アザスピロ [3.3]ヘプタン-6- イルメチル)-5-(トリ フルオロメチル)-1H- ピリジン-2-オン; 2, 2,2-トリフルオロ酢酸	3-ブromo -2-ヒド ロキシ-5- (トリフ ルオロメチ ル)ピリジ ン(CA S:760 41-73 -1)	273. 2 [M -TFA +H] ⁺

10

20

30

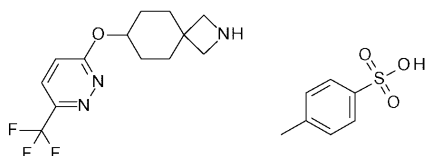
40

【0189】

実施例 B. 27

7-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.5]ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化 7 5】



酢酸イソプロピル（4 mL）中の 7-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（350 mg、0.903 mmol）の懸濁液に、p-トルエンスルホン酸一水和物（258 mg、1.36 mmol）を添加した。混合物を 100℃で 6 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。Et₂O を添加し、混合物を焼結ガラスを通してフィルタにかけた。白色固体を Et₂O（2×）で洗浄し、真空中で乾燥させると、標記化合物（0.420 g、88%）が白色固体として得られた。MS（ESI）：m/z = 288.0 [M-TsOH+H]⁺

10

【0190】

工程 a) 7-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

N, N-ジメチルホルムアミド（3.5 mL）中の 7-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（CAS：1363383-18-9）（350 mg、1.45 mmol）およびカリウム t-ブトキシド（195 mg、1.74 mmol）の溶液に、3-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン（248 mg、1.49 mmol）を添加した。混合物を 80℃で 15 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc に注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ（ヘプタン中 0%～40% EtOAc で溶出）によって精製すると、標記化合物（353 mg、59.69%）が白色固体として得られた。MS（ESI）：m/z = 332.1 [M-tBu+H]⁺

20

【0191】

実施例 B. 27 と同様に、関連する（ヘテロ）ハロゲン化アリールおよびヒドロキシースピロ環式ビルディングブロックを使用して、以下のビルディングブロックを生成した。場合によっては、代替の溶媒および塩基を S_NAr 反応に使用し、工程 a) において、例えば DMSO 溶媒、または DMF 中の NaH を使用した。

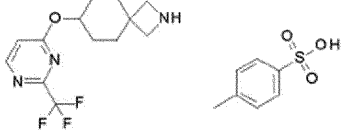
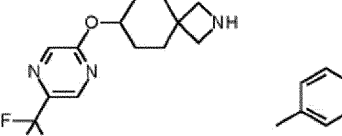
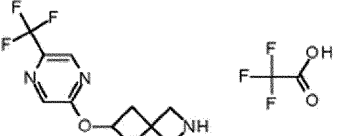
30

【0192】

40

50

【表 3】

実施例	構造	系統名	ビルディング ブロック	MS、 ESI : m/z
B. 43		7-〔2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル〕オキシ-2-アザスピロ〔3. 5〕ノナン；4-メチルベンゼンスルホン酸	4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン、7-ヒドロキシ-2-アザスピロ〔3. 5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル	288. 1 [M-TsOH + H] ⁺
B. 44		7-〔5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル〕オキシ-2-アザスピロ〔3. 5〕ノナン；4-メチルベンゼンスルホン酸	フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ピラジン、7-ヒドロキシ-2-アザスピロ〔3. 5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル	288. 1 [M-TsOH + H] ⁺
B. 45		6-〔5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル〕オキシ-2-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタン；トリフルオロ酢酸	2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピラジン、6-ヒドロキシ-2-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（CAS : 1147557-97-8）	260. 1 [M-TFA + H] ⁺

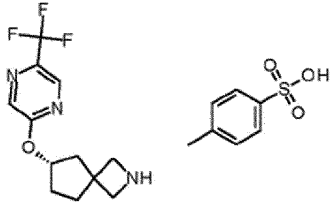
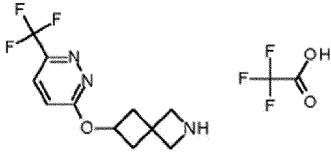
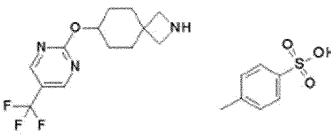
10

20

30

40

50

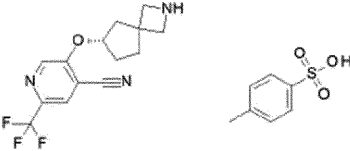
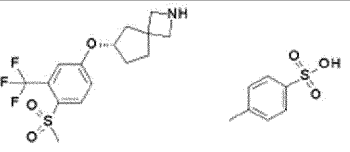
B. 46		(6S)-6- [5-(トリフル オロメチル)ピラ ジン-2-イル] オキシ-2-アザ スピロ[3.4] オクタン; 4-メ チルベンゼンスル ホン酸	2-フルオロ- 5-(トリフル オロメチル)ピ ラジン、(6 S)-6-ヒド ロキシ-2-ア ザスピロ[3. 4]オクタン- 2-カルボン酸 tert-ブチ ルエステル (C AS: 2376 903-72- 7)	274.0 [M-TsOH +H] ⁺
B. 48		6-[6-(トリ フルオロメチル) ピリダジン-3- イル]オキシ-2 -アザスピロ [3.3]ヘプタ ン; トリフルオ 酢酸	3-クロロ-6 -(トリフルオ ロメチル)ピリ ダジン; 6-ヒ ドロキシ-2- アザスピロ [3.3]ヘプ タン-2-カル ボン酸tert -ブチルエステ ル (CAS: 1 147557- 97-8)	260.1 [M-TFA+ H] ⁺
B. 85		7-[5-(トリ フルオロメチル) ピリミジン-2- イル]オキシ-2 -アザスピロ [3.5]ノナ ン; 4-メチルベ ンゼンスルホン酸	2-クロロ-5 -(トリフルオ ロメチル)ピリ ミジン、7-ヒ ドロキシ-2- アザスピロ [3.5]ノナ ン-2-カルボ ン酸tert- ブチルエステ ル	288.1 [M-TsOH +H] ⁺

10

20

30

40

B. 97		5-[[[(6S)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル]オキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニトリル; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノニトリル (CAS: 1070892-04-4) および (6S)-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (CAS: 2376903-72-7)	298.2 [M-TsOH + H] ⁺
B. 98		(6S)-6-[[4-メチルスルホニル-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-アザスピロ[3.4]オクタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	4-ブロモ-1-メシル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンおよび (6S)-6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (CAS: 2376903-72-7) および	350.2 [M-TsOH + H] ⁺

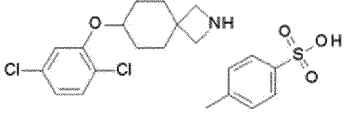
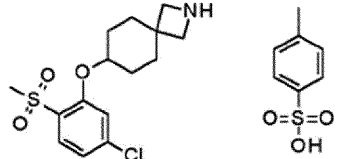
10

20

30

40

50

B. 260		7-(2,5-ジクロロフェノキシ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1,4-ジクロロ-2-メチルスルホンベンゼン (CAS RN: 66640-63-9)、7-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (CAS RN: 1363383-18-9)	286.2 [M+H]⁺
B. 264		7-(5-クロロ-2-メチルスルホンフェノキシ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	4-クロロ-2-フルオロ-1-メシルベンゼン (CAS RN: 1261284-27-8)、7-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (CAS RN: 1363383-18-9)	330.1 [M+H]⁺

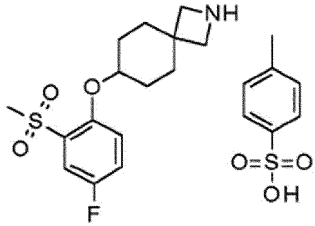
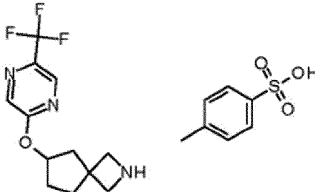
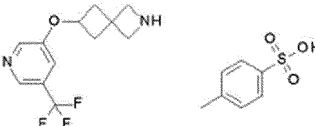
10

20

30

40

50

B. 269		7-(4-(4-フルオロ-2-メチルスルホニルフェノキシ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1, 4-ジフルオロ-2-メシル-ベンゼン (CAS R N: 61655-69-4)、7-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (CAS R N: 1363383-18-9)	314.1 [M+H] ⁺
B. 319		6-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.4]オクタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン、6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル	274.0 [M-TsOH+H] ⁺
B. 332		6-[[5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]オキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン; 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル	260.1 [M-TsOH+H] ⁺

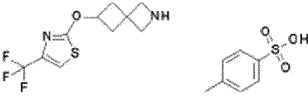
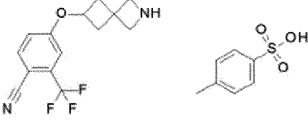
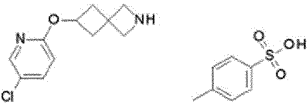
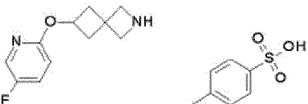
10

20

30

40

50

B. 333		2-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルオキシ)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール; 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル	265.0 [M-TsOH+H] ⁺
B. 340		4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル; 4-メチルベンゼンスルホン酸	4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル; 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル	283.0 [M-TsOH+H] ⁺
B. 341		6-[(5-クロロ-2-ピリジル)オキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-クロロ-2-フルオロピリジン; 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル	225.0 [M-TsOH+H] ⁺
B. 342		6-[(5-フルオロ-2-ピリジル)オキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2,5-ジフルオロピリジン; 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル	209.1 [M-TsOH+H] ⁺

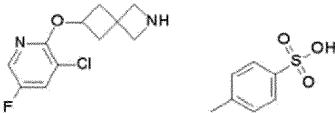
10

20

30

40

50

B. 3 4 3		6-[(3-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル)オキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-クロロ-2-フルオロピリジン; 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル	2 4 3. 0 [M-T s OH + H] ⁺
----------	---	---	---	---

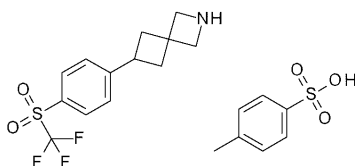
10

【0193】

実施例 B. 28

6-[(4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化76】



20

6-(4-トリフルリルフェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (313 mg、0.772 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (162 mg、0.849 mmol) の溶液を、酢酸エチル (4.26 mL) 中で4時間攪拌しながら還流した。粗生成物をフィルタにかけ、固相を EtOAc およびジエチルエーテルで洗浄すると、標記化合物が白色固体 (推定純度95%) として得られ、これを更に精製することなく直接使用した。MS (ESI): m/z = 306.2 [M-T s OH + H]⁺

30

【0194】

工程 a) 6-(4-トリフルリルフェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

攪拌棒装備し、アルゴンがフラッシュされた25 mLのRadley管に、tert-ブチル6-ヨード-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (CAS: 2059140-61-1) (500 mg、1.55 mmol)、(IR[DF(CF₃)PPY]₂(DTBPY))PF₆ (17.4 mg、0.015 mmol) 光触媒、トリス(トリメチルシリル)シラン (403 mg、500 μL、1.62 mmol)、無水炭酸ナトリウム (328 mg、3.09 mmol) および1-ブromo-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ベンゼン (CAS: 312-20-9) (492 mg、1.7 mmol) を加えた。DME (14.7 mL) を添加し、混合物をアルゴンでバブリングしながら混合物を5分間攪拌した。バイアルを密封した。

40

【0195】

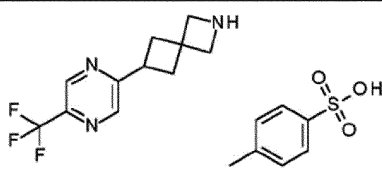
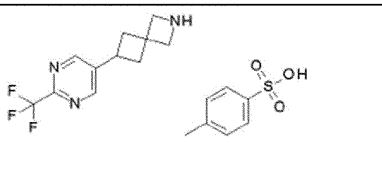
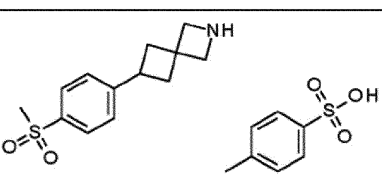
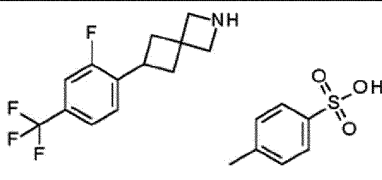
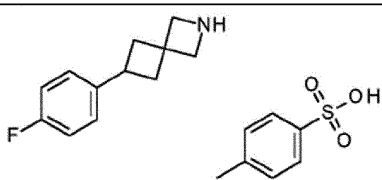
別のバイアル (アルゴンをフラッシュした) に、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ビピリジン (4.15 mg、0.015 mmol) およびニッケル(II)クロリドエチレングリコールジメチルエーテル錯体 (3.4 mg、0.015 mmol) を添加し、次いで、DME (737 μL) を添加した。プレ触媒バイアルを密封し、再びアルゴンでパージした。プレ触媒バイアルを5分間超音波処理し、次いで、反応容器に注いだ。反応物を攪拌し、アルゴン雰囲気下、465 nmランプで14時間照射した。炭酸ナトリウムを濾別し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を蒸発させた。粗生成物を Isolute H

50

M-Nで吸収させ、乾燥させ、ヘプタン／EtOAc 0～30%で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製すると、標記化合物が白色固体（313mg、47.4%、純度95%）として得られ、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。MS（ESI）： $m/z = 350.0$ $[M-tBu+H]^+$ 【0196】

実施例B. 28と同様に、以下のビルディングブロックを、工程aにおける光化学的カップリングのための関連する（ヘテロ）臭化アリール構成要素を使用して生成した。場合によっては、代替塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩、ジトシレート、塩酸塩）も使用した。

【表4】

実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI： m/z
B. 38		6-[5-(トリフルオロメチル)ピラジシン-2-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸	2-プロモ-5-(トリフルオロメチル)ピラジシン	244.1 $[M-TsOH+H]^+$
B. 49		6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸	5-プロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン	244.2 $[M-TsOH+H]^+$
B. 324		6-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸	4-プロモフェニルメチルスルホン	252.1 $[M-TsOH+H]^+$
B. 328		6-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロ)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸	4-プロモ-3-フルオロベンゾトリフルオリド	260.0 $[M-TsOH+H]^+$
B. 370		6-(4-フルオロフェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸	4-プロモフルオロベンゼン	192.1 $[M-TsOH+H]^+$

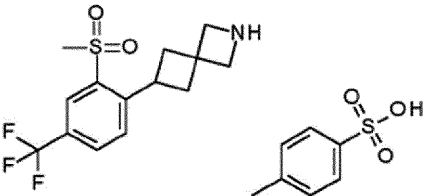
10

20

30

40

50

B. 371		6-〔2-メチル スルホニル-4- (トリフルオロメ チル)フェニル〕 -2-アザスピロ 〔3.3〕ヘプタ ン；4-メチルベ ンゼンスルホン酸	1-ブロモ-2- メチルスルホ ニル-4-(トリ フルオロメチ ル)ベンゼン (CAS: 12 15205-9 8-3)	192.1 [M-TsOH +H] ⁺
--------	---	--	---	--------------------------------------

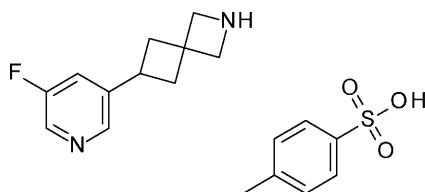
10

【0197】

実施例 B. 325

6-(5-フルオロ-3-ピリジル)-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸

【化77】



20

EtOAc (150 mL) 中の tert-ブチル 6-(5-フルオロ-3-ピリジル)-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート (4.0 g、13.68 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (6.51 g、34.21 mmol) の溶液を 25℃ で 18 時間攪拌した。次いで、RM を蒸発させ、得られた残渣 (油状物として) を TBME (150 mL) と 6 時間攪拌した。得られた沈殿をフィルタにかけ、TBME で洗浄し、乾燥させて、標記化合物 (5.66 g、10.6 mmol、収率 73.2%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 193.2 [M-TsOH+H]⁺

30

【0198】

工程 a) tert-ブチル 6-(5-フルオロ-3-ピリジル)-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート

アルゴン雰囲気下、iPrOH (140 mL) 中の 5-フルオロピリジン-3-ボロン酸 (CAS: 872041-86-6) (6.1 g、43.3 mmol)、(1S, 2S)-2-アミノシクロヘキサノール (249 mg、2.17 mmol)、ヨウ化ニッケル (II) (677 mg、2.17 mmol) の攪拌混合物に、THF (21.7 mL、43.3 mmol) 中の 2M ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液を室温でシリンジを介して添加した。次いで、RM を周囲温度で 10 分間攪拌した後、tert-ブチル 6-ヨード-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート (CAS: 2059140-61-1) (7.0 g、21.7 mmol) を添加した。反応混合物を 4 時間還流し、次いで、室温で一晩攪拌した。得られた混合物を SiO₂ でフィルタにかけ、濾過ケーキを IPA で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を TBME と水とに分けた。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で蒸発させた。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィで精製して、標記化合物 (3.95 g、13.5 mmol、収率 59.3%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 293.2 [M-TsOH+H]⁺

40

【0199】

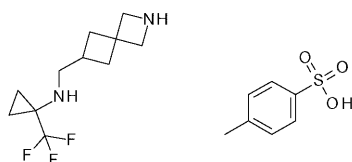
実施例 B. 29

N-(2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イルメチル)-1-(トリフルオロメ

50

チル) シクロプロパンアミン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化 78】



p-トルエンスルホン酸一水和物 (1024 mg、5.38 mmol) を、アセトニトリル (20 mL) 中の tert-ブチル 6-[[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アミノ]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (600 mg、1.79 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を MTBE でトリチュレートすると、標記化合物 (668 mg、1.15 mmol、収率 64%) が白色固体として得られた。MS (ESI) : m/z = 235.2 [M-TsOH+H]⁺

10

【0200】

工程 a) tert-ブチル 6-[[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]カルバモイル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

DMF (5 mL) 中の 2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸 (CAS: 1211526-53-2) (2.0 g、8.29 mmol) および 1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンアミン塩酸塩 (CAS: 112738-67-7) (1340 mg、8.29 mmol) の攪拌溶液に、O-(7-アザ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ヘキサフルオロホスフェート (3782 mg、9.95 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.05 mL、29.0 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、水に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機画分を水で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウム下で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。残渣を 25 mL の MTBE でトリチュレートして、標記化合物 (1.7 g、4.88 mmol、収率 59%) を白色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 347.2 [M-H]⁻

20

30

【0201】

工程 b) tert-ブチル 6-[[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アミノ]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

tert-ブチル 6-[[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]カルバモイル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (1.1 g、3.16 mmol) を THF (30 mL) に溶解した。ボラン-メチルスルフィド錯体 (0.48 g、6.32 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を還流で 6 時間攪拌し、次いで、0℃ に冷却し、メタノール (5 mL) を滴下してクエンチし、次いで、真空中で濃縮した。残渣をブラインで希釈し、次いで、EtOAc で抽出した (3 回)。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮すると、標記化合物 (600 mg、1.79 mmol、収率 57%) が無色油状物として得られた。MS (ESI) : m/z = 279.0 [M-tBu+H]⁺

40

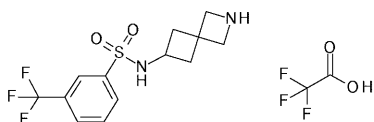
【0202】

実施例 B.30

N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド; トリフルオロ酢酸

50

【化 79】



ジクロロメタン（8 mL）中の 6-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルアミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（1245 mg、2.96 mmol）の溶液に、TFA（3.38 g、2.28 mL、29.6 mmol）を添加し、次いで、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去すると、1910 mg の粗標記化合物（純度約 65% および主要な汚染物質 過剰量の TFA）が得られ、これを更に精製することなく使用した。MS (ESI) : $m/z = 321.1$ [M-TFA+H]⁺

10

【0203】

工程 a) 6-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルアミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ジクロロメタン（15 mL）中の 0℃ に冷却した 6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（750 mg、3.53 mmol）の溶液に、DIPEA（685 mg、926 μL、5.3 mmol）および 3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド（907 mg、3.71 mmol）を添加し、その後、反応混合物を 0℃ で 30 分間および室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンおよび Na₂CO₃ 水溶液 1 M を含む分離漏斗に注いだ。有機相を回収し、水相をジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。粗物質を、ヘプタンと酢酸エチル（10%～90%）の溶出液混合物を用いたフラッシュクロマトグラフィによって精製して、775 mg の標記化合物を得た。MS (ESI) : $m/z = 365.1$ [M-tBu+H]⁺

20

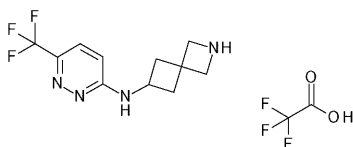
【0204】

実施例 B. 31

N-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]アミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン；トリフルオロ酢酸

30

【化 80】



ジクロロメタン（8 mL）中の 6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]アミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（708 mg、1.94 mmol）の溶液に、TFA（2.21 g、1.49 mL、19.4 mmol）を添加し、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去すると、1310 mg の粗標記化合物が得られ、主要な汚染物質 過剰量の TFA を含む純度は約 55% であり、これを更に精製することなく使用した。MS (ESI) : $m/z = 259.1$ [M-TFA+H]⁺

40

【0205】

工程 a) 6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]アミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

N, N-ジメチルホルムアミド（12 mL）中の 6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（832 mg、3.92 mmol）の溶液に、DIPEA（690 mg、932 μL、5.34 mmol）および 3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン（650 mg、3.56 mmol）を添加し

50

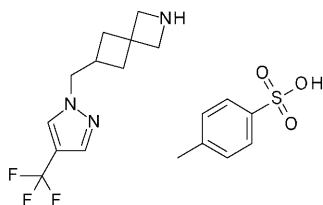
、その後、反応混合物を 80℃で 18 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去し、粗残渣を酢酸エチルと飽和 NH₄Cl 溶液との間で分けた。有機相を回収し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。粗物質を、ジクロロメタンとメタノール（0%～10%）との溶出液混合物を使用するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、標記化合物 708 mg を得た。MS（ESI）：m/z = 359.2 [M+H]⁺

【0206】

実施例 B. 32

6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸

【化81】



EtOAc（6 mL）中のtert-ブチル 6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート（675 mg、1.95 mmol）およびp-トルエンスルホン酸（404 mg、2.35 mmol）の溶液を 80℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣に脱イオン水を添加し、混合物を凍結乾燥させると、標記化合物（794 mg、収率 96%）が白色固体として得られた。MS（ESI）：m/z = 246.2

[M-TsOH+H]⁺

【0207】

工程 a) tert-ブチル 6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

DMSO（80 mL）中の 4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール（2435 mg、17.9 mmol）、tert-ブチル 6-[(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート（実施例 B. 1、工程 a）（2000 mg、5.97 mmol）およびピリジン（1.45 mL、17.9 mmol）の溶液に、O₂ 雰囲気下で二酢酸銅（2380 mg、11.9 mmol）を添加し、次いで、O₂（バルーン）条件下で 100℃で 12 時間攪拌した。水相を酢酸エチル（200 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（200 mL×3）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ（溶離液 0～30% 酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して粗生成物を得て、これを逆相 HPLC（0.1% FA 条件）によって精製して、標記化合物（640 mg、収率 31%）を褐色固体として得た。MS（ESI）：m/z = 288.1 [M-tBu+H]⁺

【0208】

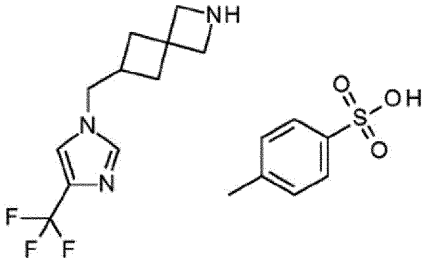
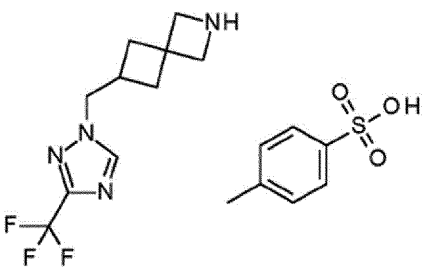
工程 b) tert-ブチル 6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

EtOAc（7 mL）中のtert-ブチル 6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート（690 mg、2.01 mmol）の溶液に、湿潤 Pd/C（230 mg、0.200 mmol）を添加し、混合物を 25℃、H₂ 雰囲気下（バルーン）で 2 時間攪拌した。次いで、混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、標記化合物（690 mg、収率 99%）を黄色固体として得た。MS（ESI）：m/z = 346.1 [M+H]⁺

【0209】

実施例 B. 32と同様に、工程1のChan Lam型カップリングに関連する（ヘテロ）アリールビルディングブロックを使用して、以下のビルディングブロックを生成した。場合によっては、代替塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩、ジトシレート、塩酸塩）も使用した。

【表5】

実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI： m/z
B. 36		6-[[4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸	4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (CAS：33468-69-8)	246.3 [M-TsOH+H] ⁺
B. 41		6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸	3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール (CAS：60406-75-9)	247.1 [M-TsOH+H] ⁺

10

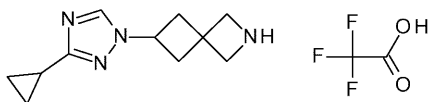
20

【0210】

実施例 B. 33

6-(3-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン；トリフルオロ酢酸

【化82】



30

DCM (120 mL) 中のtert-ブチル 6-(3-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (6.00 g、19.7 mmol) の溶液に、25℃でTFA (46.2 g、405 mmol、30 mL) を加えた。混合物を30℃で16時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、減圧下で濃縮して、残留物を得た。粗生成物は更に精製することなく、次の工程で使用した。標記化合物 (14.0 g、粗製) を更に精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI)：m/z = 205.2 [M+H]⁺

40

【0211】

工程 a) tert-ブチル 6-メチルスルホニルオキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

DCM (200 mL) 中のtert-ブチル 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (CAS：1147557-97-8) (10.0 g、46.9 mmol) の溶液に、TEA (7.12 g、70.3 mmol、9.79 mL

50

）および $\text{MS (ESI)} : m/z = 236.2 \quad [\text{M} + \text{H}]^+$

【0212】

工程 b) *tert*-ブチル 6-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

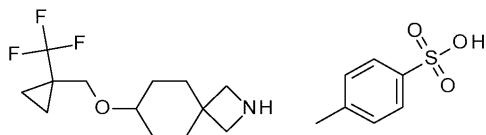
ACN (200 mL) 中の *tert*-ブチル 6-メチルスルホニルオキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (12.0 g、41.2 mmol、純度 90.0%) の溶液に、3-シクロプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール (CAS : 1211390-33-8) (4.50 g、41.2 mmol) および Cs_2CO_3 (26.8 g、82.4 mmol) を 25℃ で添加した。混合物を 100℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残渣を SFC によって更に分離して、標記化合物 (6.77 g、22.2 mmol、収率 54.0%) を褐色固体として得た。 $\text{MS (ESI)} : m/z = 305.2 \quad [\text{M} + \text{H}]^+$

【0213】

実施例 B. 37

7-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-2-アザスピロ[3.5]ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化 83】



酢酸イソプロピル (14 mL) 中の 7-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (675 mg、1.86 mmol) の溶液に、*p*-トルエンスルホン酸一水和物 (424 mg、2.23 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 5 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。 Et_2O を添加し、混合物を焼結ガラスを通してフィルタにかけた。白色固体を Et_2O で 2 回洗浄し、真空中で乾燥させると、標記化合物 (752 mg、88%) が白色固体として得られた。 $\text{MS (ESI)} : m/z = 264.4 \quad [\text{M} + \text{H}]^+$

【0214】

工程 a) 7-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

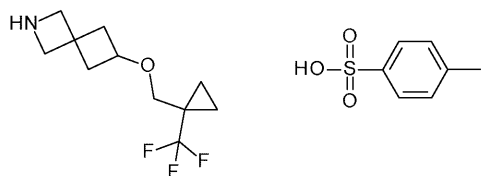
N,N-ジメチルホルムアミド、エクストラドライ (6 mL) 中の 7-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (CAS : 1363383-18-9) (0.600 g、2.49 mmol) 溶液に、水素化ナトリウム (114 mg、2.86 mmol) を添加した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。1-(プロモメチル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン (505 mg、2.49 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 16 時間撹拌した。

【0215】

反応混合物を EtOAc に注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ (ヘプタン中 0% ~ 40% AcOEt で溶出) によって精製すると、標記化合物 (681 mg、68%) が得られた。 $\text{MS (ESI)} : m/z = 308.1 \quad [\text{M} - \text{tBu} + \text{H}]^+$

実施例 B. 39

6-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸
【化84】



酢酸エチル(20 mL)中6-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(633 mg、1.89 mmol)の溶液をp-トルエンスルホン酸一水和物(366 mg、1.93 mmol)で23℃で処理した。次いで、混合物を18時間80℃に加熱した後、23℃に冷却し、蒸発させて、6-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン4-メチルベンゼンスルホネート(769 mg、95.0%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI): m/z = 236.2 [M-C₇H₈O₃S+H]⁺

10

【0216】

工程a) 6-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

N,N-ジメチルホルムアミド、超乾燥(10 mL)中の6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(500 mg、2.34 mmol)の溶液を、Ar下23℃で1-(プロモメチル)-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン(476 mg、2.34 mmol)で処理した。混合物をこの温度で更に30分間攪拌した後、80℃に加熱し、21.5時間攪拌した。次いで、混合物を23℃に冷却し、EtOAcで希釈し、有機層を1M NaHCO₃溶液(1×)、水(2×)、およびブライン(1×)で洗浄した。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させると、標記化合物(633 mg、73%)が粗無色油状物として得られ、これを更に精製することなく直接使用した。MS(ESI): m/z = 280.2 [M+H-tBu]⁺

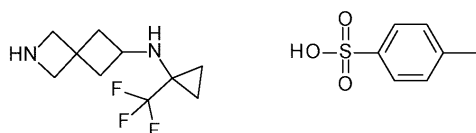
30

【0217】

実施例B. 40

N-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化85】



40

EtOAc(30 mL)中のtert-ブチル6-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(880 mg、2.75 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(1568 mg、8.24 mmol)の溶液を還流で3時間加熱し、次いで、室温に冷却した。更に16時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、EtOAc(15 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて、標記化合物(1335 mg、収率84%)を白色固体として得た。MS(ESI): m/z = 221.2 [M-TsOH+H]⁺

【0218】

工程a) tert-ブチル6-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

50

DCM (70 mL) 中の 1- (トリフルオロメチル) シクロプロパンアミン塩酸塩 (9.18 mg、5.68 mmol) および tert-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート (CAS: 1181816-12-5) (1.2 g、5.68 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (2.38 mL、17.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 20 分攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2410 mg、11.4 mmol) を溶液に一度に添加し、得られた混合物を 23 °C で 18 時間攪拌した。次いで、反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、5 % NaHCO₃ (水溶液) (80 mL) を添加した。有機相を分離し、水層を DCM (50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。FC (SiO₂; PE/MTBE) による精製によって、標記化合物 (70 mg、収率 3.7 %) が白色固体として得られた。MS (ESI): m/z = 321.2 [M+H]⁺

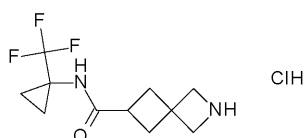
10

【0219】

実施例 B. 42

N- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボキサミド ; 塩酸塩

【化86】



20

メタノール (10 mL) 中のベンジル 6- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルバモイル] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート (200 mg、0.520 mmol) の溶液に、パラジウム (炭素上 10 %) (0.02 mL、0.190 mmol) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空中で濃縮した。次いで、残渣を THF (10 mL) に溶解し、ジオキサン中 4 N HCl で処理し、23 °C で 10 分間攪拌した。沈殿物を濾過によって回収すると、標記化合物 (60 mg、収率 40 %) が白色固体として得られた。MS (ESI): m/z = 249.2 [M+H]⁺

30

【0220】

工程 a) ベンジル 6- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] カルバモイル] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート

DMF (10 mL) 中の 2-ベンジロキシカルボニル-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-カルボン酸 (CAS:

1291487-33-6) (1.3 g、4.72 mmol) および 1- (トリフルオロメチル) シクロプロパンアミン塩酸塩 (0.76 g、4.72 mmol) の攪拌溶液に、HATU (2.33 g、6.14 mmol) および TEA (2.3 mL、16.5 mmol) に添加した。混合物を 23 °C で一晩攪拌し、次いで、水に注ぎ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機画分を水で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウム下で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。残渣を 50 mL の MTBE でトリチュレートすると、標記化合物 (1 g、収率 55 %) が白色固体として得られた。MS (ESI): m/z = 383.2 [M+H]⁺

40

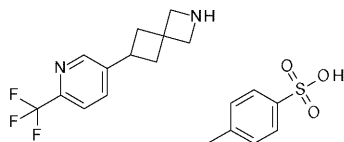
【0221】

実施例 B. 50

6- [6- (トリフルオロメチル) -3-ピリジル] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

50

【化 8 7】



酢酸エチル（10 mL）中の *tert*-ブチル 6-〔6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート（1450 mg、4.24 mmol）および *p*-トルエンスルホン酸（1605 mg、9.32 mmol）の混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、ケーキを濃縮すると、標記化合物（2110 mg、3.6 mmol、収率 84%）が灰白色固体として得られた。MS（ESI）： m/z = 243.3 $[M-TsOH+H]^+$

10

【0222】

工程 a) *tert*-ブチル 6-〔6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート

2つのバッチを並行してセットアップした。*tert*-ブチル 6-ヨード-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート（1.0 g、3.09 mmol）、2-トリフルオロメチルピリジン-5-ボロン酸（1180 mg、6.19 mmol）、THF 中ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（6.19 mL、6.19 mmol）、*trans*-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩（28.2 mg、0.190 mmol）およびヨウ化ニッケル（II）（58.0 mg、0.190 mmol）を、2-プロパノール（10 mL）中マイクロ波管に入れた。密閉管をマイクロ波下にて 110℃で 2.5 時間加熱した。反応物を H₂O によってゆっくりクエンチした。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ（0~20% 酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶出液）によって精製して、標記化合物（1.5 g、4.38 mmol、収率 71%）を黄色固体として得た。MS（ESI）： m/z = 287.2 $[M-tBu+H]^+$

20

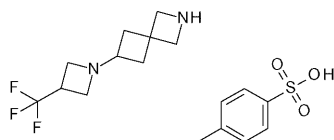
【0223】

実施例 B. 51

6-〔3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸

30

【化 8 8】



EtOAc（50 mL）中の *tert*-ブチル 6-〔3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート（550 mg、1.72 mmol）および *p*-トルエンスルホン酸一水和物（980 mg、5.15 mmol）の溶液を還流で 2 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、更に 16 時間攪拌した。沈殿を濾過によって回収し、酢酸エチル（20 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させて、標記化合物（486 mg、収率 49%）を白色固体として得た。MS（ESI）： m/z = 221.2 $[M-TsOH+H]^+$

40

【0224】

工程 a) *tert*-ブチル 6-〔3-（トリフルオロメチル）アゼチジン-1-イル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート

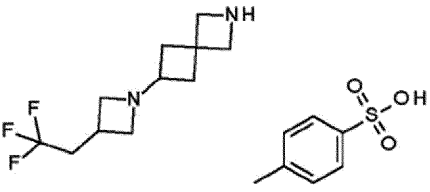
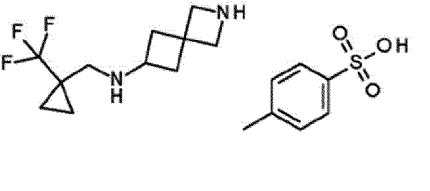
tert-ブチル 6-オキソ-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシレート（CAS：1181816-12-5）（800 mg、3.79 mmol）、3-（トリフルオロメチル）アゼチジン；塩酸塩（CAS：1221272-90-7）（612 mg、3.79 mmol）およびトリエチルアミン（1.58 mL、11.4 mmol）

50

）をDCM（40 mL）中で混合し、室温で10分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（1.61 g、7.57 mmol）を一度に添加し、反応混合物を室温で18時間撹拌した。次いで、反応混合物をDCM（50 mL）で希釈し、5% NaHCO₃水溶液（80 mL）を添加した。有機相を分離し、水層をDCM（50 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。硬化生成物をHPLCにより精製して、標記化合物（550 mg、収率44%）を淡黄色固体として得た。MS（ESI）：m/z = 321.0 [M+H]⁺ [0225]

実施例B. 51と同様に、工程a）で関連するアミンビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

【表6】

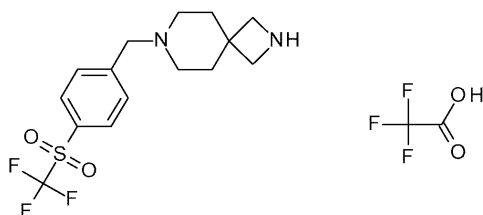
実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI：m/z
B. 52		6-[3-(2,2,2トリフルオロエチル)アゼチジン-1-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	3-(2,2,2トリフルオロエチル)アゼチジン; 塩酸塩 (CAS: 1394041-81-6)	235.2 [M-TsOH+H] ⁺
B. 156		N-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メタンアミン; 塩酸塩	235.2 [M-TsOH+H] ⁺

【0226】

実施例B. 53

7-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン; トリフルオロ酢酸

【化89】



酢酸イソプロピル（6 mL）中の7-(4-トリフルリルベンジル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（360 mg、0.803 mmol）の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物（336 mg、1.77 mmol）を添加した。混合物を80℃で5時間撹拌した。Et₂Oを添加し、混合物を焼結

ガラスを通してフィルタにかけた。白色固体を Et_2O で 2 回洗浄し、真空中で乾燥させると、標記化合物 (537 mg、92%) が白色固体として得られた。MS (ESI) : $m/z = 349.1$ [M-TFA+H]⁺
【0227】

工程 a) 7-(4-トリフルリルベンジル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1,2-ジクロロエタン (2.5 mL) 中の 4-トリフルリルベンズアルデヒド (CAS : 650-89-5) (316 mg、1.33 mmol) および 2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (CAS : 236406-55-6) (0.300 g、1.33 mmol) の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (309 mg、1.46 mmol) および酢酸 (159 mg、152 μL 、2.65 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を $\text{EtOAc} : \text{THF}$ 2 : 1 に注ぎ、飽和 NaHCO_3 水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、エバポレートさせた。FC (SiO_2 ; DCM/MeOH) による精製によって、標記化合物 (364 mg、58%) が白色固体として得られた。MS (ESI) : $m/z = 449.5$ [M+H]⁺

【0228】

実施例 B. 53 と同様に、工程 a) で関連するビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

10

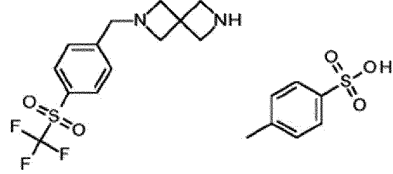
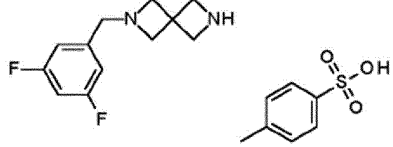
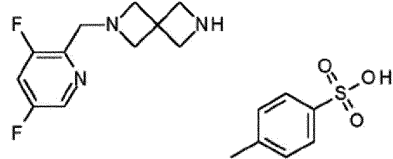
20

30

40

50

【表 7】

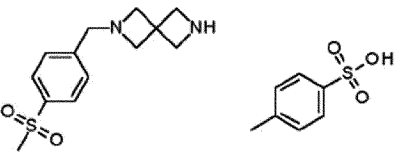
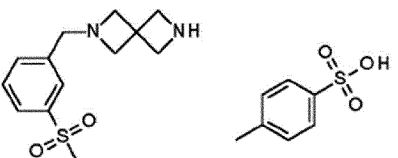
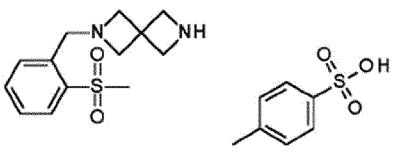
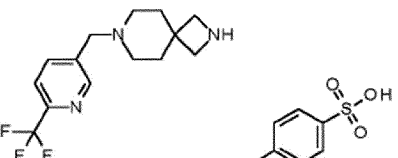
実施例	構造	系統名	ビルディング ブロック	MS、 ESI : m/z
B. 54		2- [[4- (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	4-トリフルリルベンズアルデヒド、tert-ブチル2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレートオキサレート (2 : 1) (CAS 1041026-71-4)	321. 1 [M-TsOH + H] ⁺
B. 100		2- [(3, 5-ジフルオロフェニル) メチル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	tert-ブチル2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレートオキサレート (2 : 1); 3, 5-ジフルオロベンズアルデヒド	225. 0 [M-TsOH + H] ⁺
B. 106		2- [(3, 5-ジフルオロ-2-ピリジル) メチル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	tert-ブチル2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレートオキサレート (2 : 1); 3, 5-ジフルオロピリジン-2-カルバルデヒド (CAS : 780801-58-3)	226. 2 [M-TsOH + H] ⁺

10

20

30

40

B. 107		2-[(4-メチル スルホニルフェニ ル)メチル]ー 2,6-ジアザス ピロ[3.3]ヘ プタン;ジ4-メ チルベンゼンスル ホン酸	tert-ブチ ル2,6-ジア ザスピロ[3. 3]ヘプタンー 2-カルボキシ レートオキサレ ート(2: 1);4-メシ ルベンズアルデ ヒド	267.1 [M-2TsO H+H] ⁺
B. 108		2-[(3-メチル スルホニルフェニ ル)メチル]ー 2,6-ジアザス ピロ[3.3]ヘ プタン;ジ4-メ チルベンゼンスル ホン酸	tert-ブチ ル2,6-ジア ザスピロ[3. 3]ヘプタンー 2-カルボキシ レートオキサレ ート(2: 1);3-メシ ルベンズアルデ ヒド	267.1 [M-2TsO H+H] ⁺
B. 109		2-[(2-メチル スルホニルフェニ ル)メチル]ー 2,6-ジアザス ピロ[3.3]ヘ プタン;ジ4-メ チルベンゼンスル ホン酸	tert-ブチ ル2,6-ジア ザスピロ[3. 3]ヘプタンー 2-カルボキシ レートオキサレ ート(2: 1);2-メシ ルベンズアルデ ヒド	267.1 [M-2TsO H+H] ⁺
B. 116		7-[[6-(トリ フルオロメチル) ー3-ピリジル] メチル]ー2,7 -ジアザスピロ [3.5]ノナン ン;4-メチルベ ンゼンスルホン酸	2,7-ジアザ スピロ[3. 5]ノナンー2 ーカルボン酸t ert-ブチル エステル;6- (トリフルオロ メチル)ニコチ ンアルデヒド	286.1 [M-TsOH +H] ⁺

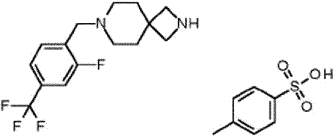
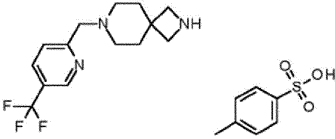
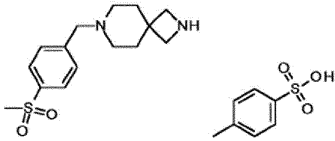
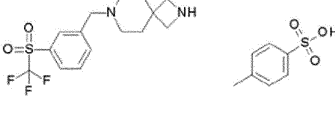
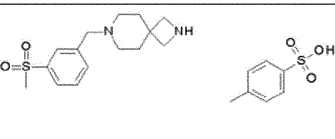
10

20

30

40

50

B. 1 1 7		7- [[2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド	3 0 3. 1 [M-T s OH +H] ⁺
B. 1 1 8		7- [[5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] メチル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 5- (トリフルオロメチル) ピコリンアルデヒド	2 8 6. 1 [M-T s OH +H] ⁺
B. 1 1 9		7- [(4-メチルスルホニルフェニル) メチル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン; ジ4-メチルベンゼンスルホン酸	2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 4-メシルベンズアルデヒド	2 9 5. 2 [M-2 T s O H+H] ⁺
B. 1 2 0		7- [[3- (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン; ジ4-メチルベンゼンスルホン酸	2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 3-トリフルイルベンズアルデヒド (CAS : 1 2 7 4 9 0 4-3 3-4)	3 4 9. 1 [M-2 T s O H+H] ⁺
B. 1 2 1		7- [(3-メチルスルホニルフェニル) メチル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 3-メシルベンズアルデヒド	2 9 5. 2 [M-2 T s O H+H] ⁺

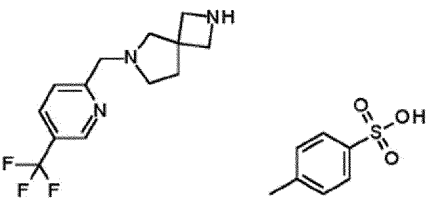
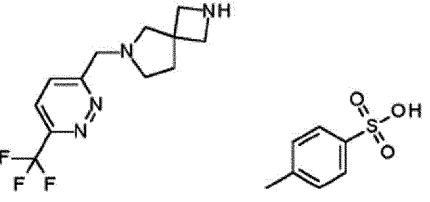
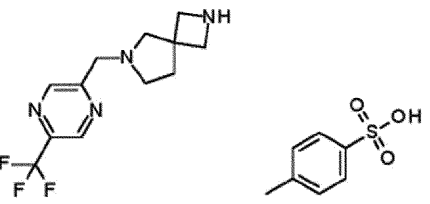
10

20

30

40

50

B. 1 2 2		6- [[5- (トリフルオロメチル) - 2 -ピリジル]メチル] - 2, 6 -ジアザスピロ [3. 4] オクタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	tert-ブチル 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボキシレート; 5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルバルデヒド	272.0 [M-2TsOH+H] ⁺
B. 1 2 3		6- [[6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル]メチル] - 2, 6 -ジアザスピロ [3. 4] オクタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	tert-ブチル 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボキシレート; 6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-カルバルデヒド (CAS: 1245643-49-5)	273.0 [M-2TsOH+H] ⁺
B. 1 2 4		6- [[5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル]メチル] - 2, 6 -ジアザスピロ [3. 4] オクタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	tert-ブチル 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボキシレート; 5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-カルバルデヒド (CAS: 1196151-36-6)	273.2 [M-2TsOH+H] ⁺

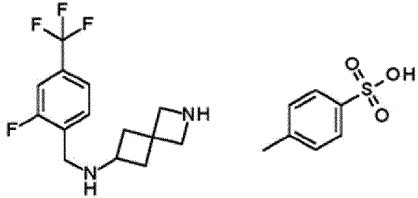
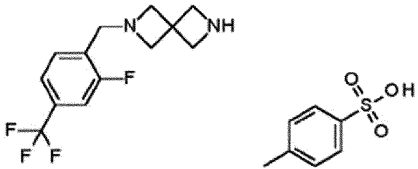
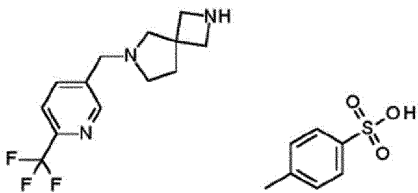
10

20

30

40

50

B. 125		N-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-amine; 4-methylbenzenesulfonic acid	6-amino-2-azaspiro[3.3]heptan-2-carboxylic acid tert-butyl ester; 2-(trifluoromethyl)-4-(trifluoromethyl)benzaldehyde	289.1 [M-TsOH+H] ⁺
B. 303		2-[[2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-amine; 4-methylbenzenesulfonic acid	tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxylate oxalate (2:1) (CAS: 1374659-01-4); 2-(trifluoromethyl)-4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (CAS: 89763-93-9)	275.2 [M-TsOH+H] ⁺
B. 326		6-[[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]methyl]-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-amine; 4-methylbenzenesulfonic acid	tert-butyl 2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-carboxylate; 6-(trifluoromethyl)pyridin-3-carboxaldehyde	272.4 [M-2TsOH+H] ⁺

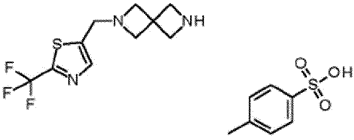
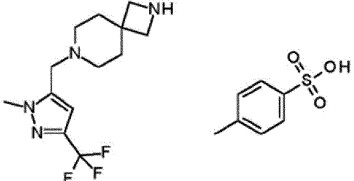
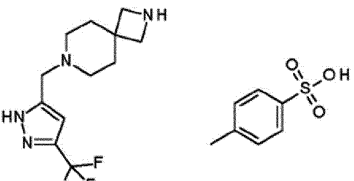
10

20

30

40

50

B. 347		5-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)チアゾール;ジ4-メチルベンゼンスルホン酸	tert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートオキサレート(2:1)(CAS:1374659-01-4);2-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルバルデヒド(CAS:903130-38-1)	264.0 [M-2TsO H+H]⁺
B. 350		7-[[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン;ジ4-メチルベンゼンスルホン酸	2-(tert-ブトキシカルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン;2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-カルバルデヒド(CAS:1414962-92-7)	289.1 [M-2TsO H+H]⁺
B. 351		7-[[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン;ジ4-メチルベンゼンスルホン酸	2-(tert-ブトキシカルボニル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン;3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルバルデヒド(CAS:591234-14-9)	275.2 [M-2TsO H+H]⁺

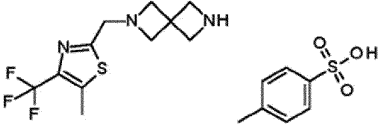
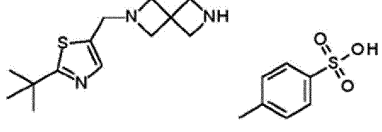
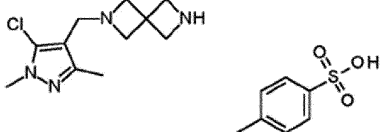
10

20

30

40

50

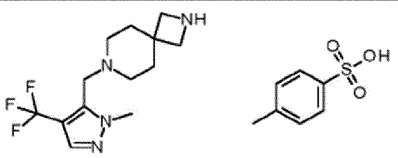
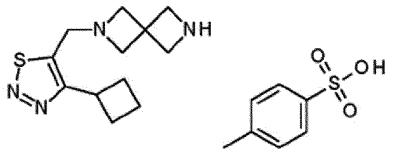
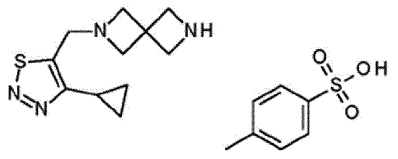
B. 364		2-(2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イルメチル)-5-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸	tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート塩酸塩; 5-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド (CAS: 1379099-99-6)	278.0 [M-TsOH + H] ⁺
B. 365		2-tert-ブチル-5-(2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イルメチル)チアゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸	tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート; シュウ酸; 2-tert-ブチルチアゾール-5-カルバルデヒド (CAS: 1211695-52-1)	252.0 [M-TsOH + H] ⁺
B. 375		2-[(5-クロロ-1,3-ジメチル-ピラゾール-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル; 5-クロロ-1,3-ジメチル-ピラゾール-4-カルバルデヒド (CAS: 27006-76-4)	241.1 [M-TsOH + H] ⁺

10

20

30

40

B. 380		7- [[2-メチル -4- (トリフル オロメチル) ピラ ゾール-3-イ ル] メチル] - 2, 7-ジアザス ピロ [3. 5] ノ ナン; 4-メチル ベンゼンスルホン 酸	2- (tert -ブトキシカル ボニル) -2, 7-ジアザスピ ロ [3. 5] ノ ナン; 1-メチ ル-4- (トリ フルオロメチ ル) -1H-ピ ラゾール-5- カルバルデヒド (CAS : 17 80459-2 4-6)	289. 2 [M-TsOH +H] ⁺
B. 385		4-シクロプロチ ル-5- (2, 6- ジアザスピロ [3. 3] ヘプタ ン-2-イルメチ ル) -チアジアゾ ール; 4-メチル ベンゼンスルホン 酸	tert-ブチ ル2, 6-ジア ザスピロ [3. 3] ヘプタン- 2-カルボキシ レート塩酸塩; 4-シクロプロ チルチアジアゾ ール-5-カルバ ルデヒド (CA S : 26394 43-82- 4)	251. 2 [M-TsOH +H] ⁺
B. 391		4-シクロプロピ ル-5- (2, 6- ジアザスピロ [3. 3] ヘプタ ン-2-イルメチ ル) -チアジアゾ ール; 4-メチル ベンゼンスルホン 酸	tert-ブチ ル2, 6-ジア ザスピロ [3. 3] ヘプタン- 2-カルボキシ レート塩酸塩; 4-シクロプロ ピルチアジアゾ ール-5-カル バルデヒド (C AS : 1000 878-41- 0)	237. 0 [M-TsOH +H] ⁺

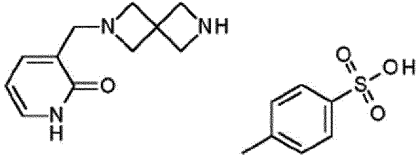
10

20

30

40

50

B. 395		3-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1H-ピリジン-2-オン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	tert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート塩酸塩;	206.2 [M-TsOH+H] ⁺
--------	---	--	--	-------------------------------

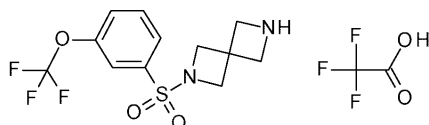
10

【0229】

実施例B. 55

2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン; トリフルオロ酢酸

【化90】



20

ジクロロメタン(13.5 mL)中の2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル(1350 mg、3.2 mmol)の溶液に、TFA(3.64 g、2.46 mL、32.0 mmol)を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。揮発物を真空中で除去すると、1855 mgの粗標記化合物(純度約70% 主要な汚染物質 過剰量のTFA)が得られ、これを更に精製することなく使用した。MS(ESI): m/z = 323.1 [M-TFA+H]⁺

【0230】

工程a) 2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸tert-ブチルエステル

ジクロロメタン(18 mL)中0℃に冷却した2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(790 mg、3.98 mmol)の懸濁液に、DIPEA(773 mg、1.04 mL、5.98 mmol)および3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド(1.04 g、3.98 mmol)を添加し、その後、反応混合物を0℃で10分間および室温で1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、Na₂CO₃ 1 M溶液。有機相を回収し、水相をジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。残渣をFC(SiO₂; ヘプタン/EtOAc)によって精製して、標記化合物1350 mgを得た。MS(ESI): m/z = 367.1 [M-tBu+H]⁺

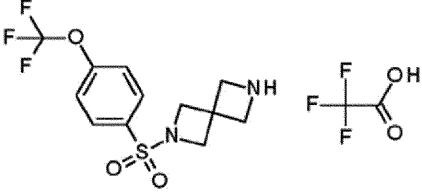
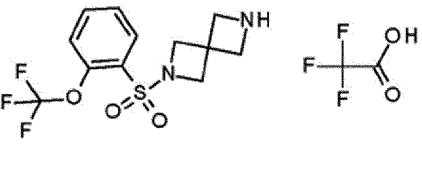
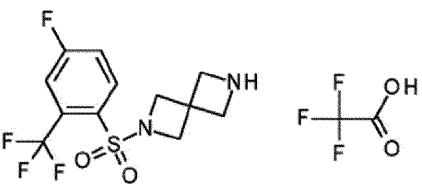
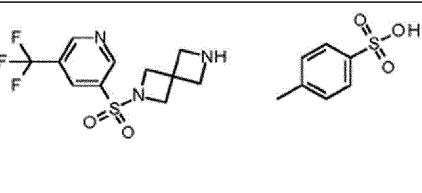
40

【0231】

実施例B. 55と同様に、工程a)に関連するビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。実施例B. 167およびB. 168については、2,6-ジアザスピロ[3.5]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに、2,7-ジアザスピロ[3.3]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用した。

50

【表 8】

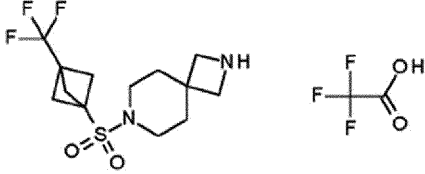
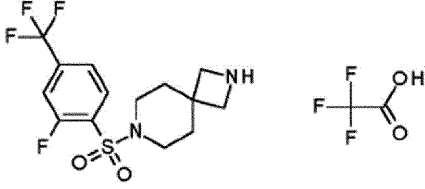
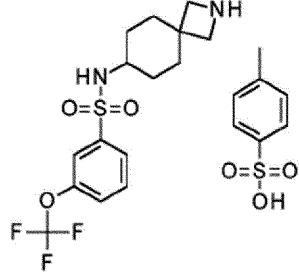
実施例	構造	系統名	ビルディング ブロック	MS、 ESI : m/z
B. 56		2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン; トリフルオロ酢酸	4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド	323.2 [M-TFA+H] ⁺
B. 57		2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン; トリフルオロ酢酸	2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド	323.2 [M-TFA+H] ⁺
B. 59		2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン; トリフルオロ酢酸	4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド	325.1 [M-TFA+H] ⁺
B. 68		2-[[5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]スルホニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリド (CAS: 1060802-03-0)	308.0 [M-TsOH+H] ⁺

10

20

30

40

B. 167		7-[[3-(トリフルオロメチル) -1-ビスシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン; トリフルオロ酢酸	3-(トリフルオロメチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル-1-スルホニルクロリド	325. 1 [M-TFA+H] ⁺
B. 168		7-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホニルクロリド	353. 1 [M-TFA+H] ⁺
B. 262		N-(2-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) -3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド; 4-メチルベンゼンスルホン酸	7-アミノ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (CAS RN: 1408075-19-3) および 3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド (CAS RN: 220227-84-9)	409. 1 [M-tBu+H] ⁺

10

20

30

40

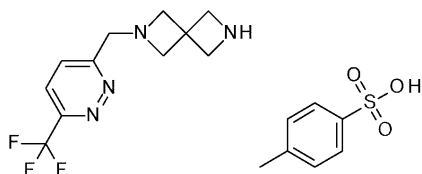
【0232】

実施例 B. 101

2-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン; ジ4-メチルベンゼンスルホン酸

50

【化 9 1】



E t O A c (1 0 m L) 中の p - トルエンスルホン酸 (1 0 1 0 m g 、 5 . 8 6 m m o l) 、 t e r t - ブチル 6 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (1 0 0 0 m g 、 2 . 7 9 m m o l) の混合物を 8 0 ° C で 1 2 時間 攪拌 した。混合物をフィルタにかけ、ケーキを濃縮すると、標記化合物 (1 4 5 0 m g 、 収率 8 6 %) が得られた。M S (E S I) : m / z = 2 5 9 . 2 [M - 2 T s O H + H] ⁺

10

【 0 2 3 3 】

工程 a) 3 - (クロロメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン

1 , 2 - ジクロロエタン (4 0 m L) 中の 3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン (2 . 0 g 、 1 2 . 3 m m o l) の混合物に、トリクロロイソシアヌル酸 (9 5 8 m g 、 4 . 1 2 m m o l) を添加した。混合物を 8 0 ° C に加熱し、1 2 時間 攪拌 した。残渣を F C によって精製して、標記化合物 (1 . 3 g 、 収率 5 4 %) を白色固体として得た。M S (E S I) : m / z = 1 9 7 . 1 [M + H] ⁺

20

工程 b) t e r t - ブチル 6 - [[6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン - 3 - イル] メチル] - 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート

A C N (1 0 m L) 中の 3 - (クロロメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン (1 . 3 g 、 6 . 6 1 m m o l) 、 t e r t - ブチル 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート ; シュウ酸 (3 . 2 2 g 、 6 . 6 1 m m o l) の溶液に、2 5 ° C で K ₂ C O ₃ (1 . 8 3 g 、 1 3 . 2 m m o l) を加えた。混合物を 2 5 ° C で 1 2 時間 攪拌 した。混合物を 5 0 ° C で 2 時間 攪拌 した。残渣をシリカカラム (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 0 : 1 ~ 0 : 1) によって精製し、減圧下で濃縮して、標記化合物 (1 . 7 g 、 収率 7 1 . 7 %) を白色固体として得た。M S (E S I) : m / z = 3 5 9 . 3 [M + H] ⁺

30

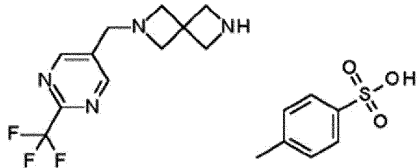
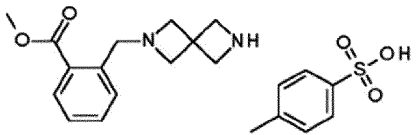
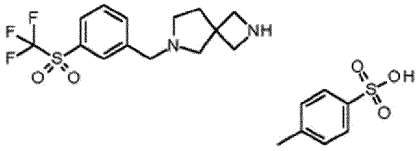
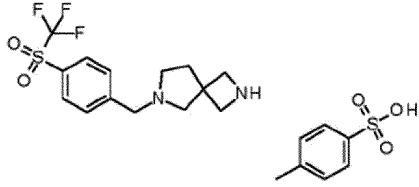
【 0 2 3 4 】

実施例 B . 1 0 1 と同様に、工程 b) で関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。4 , 6 または 4 , 5 スピロ環系の場合、2 , 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルおよび t e r t - ブチル 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - カルボキシレートをそれぞれ 2 , 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの代わりに使用することができる。場合によっては、K ₂ C O ₃ の代わりに C s ₂ C O ₃ を使用した。

40

50

【表 9】

実施例	構造	系統名	ビルディング ブロック	MS、 ESI : m/z
B. 103		2- [[2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] メチル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5- (ブロモメチル) - 2- (トリフルオロメチル) ピリミジン	259.1 [M+H] ⁺
B. 112		メチル 2- (2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イルメチル) ベンゾエート; 4-メチルベンゼンスルホン酸	メチル 2- (ブロモメチル) ベンゾエート	247.2 [M+H] ⁺
B. 323		6- [[3- (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1- (ブロモメチル) - 3- (トリフルオロメチルスルホニル) ベンゼン (CAS : 45767-66-6)	335.0 [M+H] ⁺
B. 327		6- [[4- (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1- (ブロモメチル) - 4- (トリフルオロメチルスルホニル) ベンゼン (CAS : 118089-89-7)	335.1 [M+H] ⁺

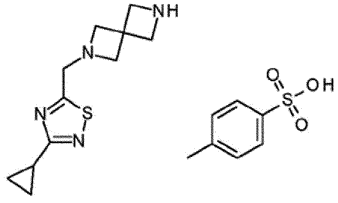
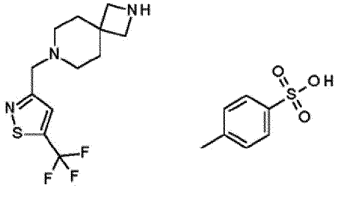
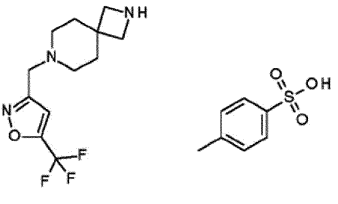
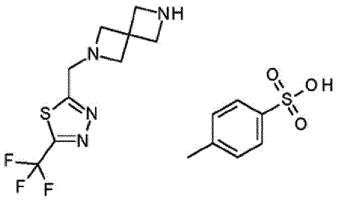
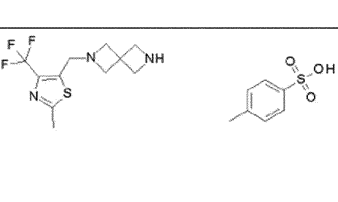
10

20

30

40

50

B. 360		3-(シクロプロピル-5-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1,2,4-チアジアゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-(クロロメチル)-3-シクロプロピル-1,2,4-チアジアゾール (CAS: 2090447-99-5)	237.0 [M+H] ⁺
B. 361		3-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)イソチアゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸	3-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)イソチアゾール (CAS: 2253638-60-5)	292.2 [M+H] ⁺
B. 387		3-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)イソキサゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸	3-(プロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)イソキサゾール (CAS: 861135-68-4)	276.2 [M+H] ⁺
B. 388		2-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-(クロロメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール (CAS: 1260672-42-1)	265.0 [M+H] ⁺
B. 389		5-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルバルデヒド (CAS: 1034566-13-6)	278.0 [M+H] ⁺

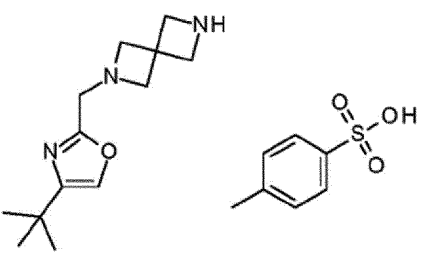
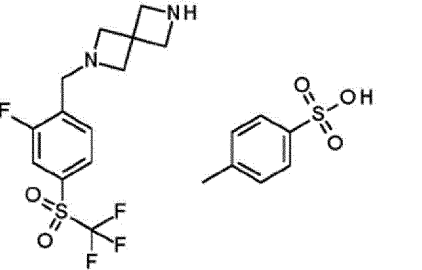
10

20

30

40

50

B. 394		4-tert-ブチル-2-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)オキサゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-(ブロモメチル)-4-tert-ブチル-オキサゾール (CAS: 2126162-62-5)	236.0 [M+H] ⁺
B. 396		2-[[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-フルオロ-1-メチル-4-(トリフルオロメチルスルホニル)ベンゼン (C. 9)	339.0 [M+H] ⁺

10

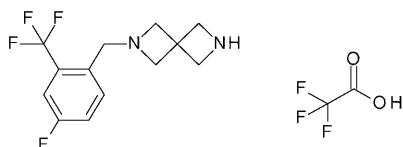
20

【0235】

実施例 B. 110

2-[[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン; トリフルオロ酢酸

【化92】



30

ジクロロメタン (4 mL) 中の tert-ブチル 6-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (455 mg、1.09 mmol) の溶液に、TFA (843 μL、10.9 μL) を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。揮発物を真空中で除去すると、粗標記化合物 685 mg (純度約80%) が得られ、これを更に精製することなく使用した。MS (ESI): m/z = 275.2 [M-TFA+H]⁺

【0236】

工程 a) tert-ブチル 6-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

0℃に冷却した CH₂Cl₂ (9 mL) 中の tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (400 mg、2.02 mmol) の溶液に、DIPEA (652 mg、881 μL、5.04 mmol) および 4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド (503 mg、2.22 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で10分間攪拌し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、Na₂CO₃ 1 M 水溶液で抽出し、有機相を回収し、水相をジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。粗物質を、ヘプタンと酢酸エチル (5%~80%) の溶出液混合物を使用するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、標記化合物 (569 mg) を得た。MS (ESI): m

40

50

／ $z = 389.3$ $[M+H]^+$
 【0237】

工程 b) *tert*-ブチル 6-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

乾燥 THF (5 mL) 中の *tert*-ブチル 6-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (565 mg、1.45 mmol) の溶液に、ボランテトラヒドロフラン錯体 1.0 M (3.64 mL、3.64 mmol) をゆっくり添加し、次いで、反応混合物を 20 時間還流した。反応物を 0℃ に冷却し、続いてメタノールをゆっくり添加して過剰のボランをクエンチし、その後 23℃ で 15 分間攪拌し、続いて 55℃ で 18 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去し、粗残渣をジクロロメタンとメタノール (0%~10%) の溶離液混合物を使用するフラッシュクロマトグラフィによって直接精製すると、417 mg の標記化合物が得られた。MS (ESI) : $m/z = 375.2$ $[M+H]^+$

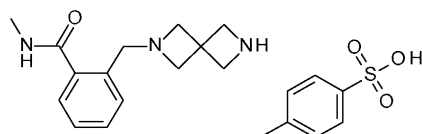
10

【0238】

実施例 B. 113

2-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-N-メチル-ベンズアミド; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化93】



20

EtOAc (60 mL) 中の *tert*-ブチル 6-[[2-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (800 mg、2.32 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (1320 mg、6.95 mmol) の溶液を還流で 2 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、更に 16 時間攪拌した。沈殿を濾過によって回収し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて、標記化合物 (1069 mg、1.81 mmol、収率 77%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 246.2$ $[M+H]^+$

30

【0239】

工程 a) *tert*-ブチル 6-[[2-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

tert-ブチル 6-[(2-メトキシカルボニルフェニル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (実施例 B. 112) (1000 mg、2.89 mmol) を、モノメチルアミン (43.3 mL、866 mmol) (MeOH 中 20%) の溶液とバイアル内で混合した。次いで、バイアルを密封し、70℃ で 24 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して、標記化合物 (970 mg、収率 92%) を淡黄色粘性油状物として得た。生成物を更に精製することなく次の工程で使用了。MS (ESI) : $m/z = 346.2$ $[M+H]^+$

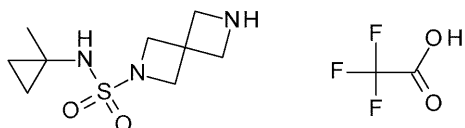
40

【0240】

実施例 B. 149

N-(1-メチルシクロプロピル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-スルホンアミド; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

【化94】



50

ジクロロメタン（5 mL）中の 2-[(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル（448 mg、1.35 mmol）の溶液に、TFA（1.54 g、1.04 mL、13.52 mmol、10 当量）を添加し、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去すると、粗標記化合物（736 mg）が 63% 得られ、主な汚染物質として過剰の TFA を含み、これを更に精製することなく直接使用した。MS (ESI): $m/z = 232.2$ [M-TFA+H]⁺

[0241]

工程 a) 2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)スルホニル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル

0℃に冷却した不活性雰囲気下、ジクロロメタン（27 mL）中の 2-メチル-1-(2-メチルイミダゾール-1-イル)スルホニルイミダゾール（1.5 g、6.63 mmol）の溶液に、メチルトリフルオロメタンスルホネート（1.09 g、730 μL、6.63 mmol）をゆっくり添加した。試薬の添加が完了すると、白色沈殿物が形成し始め、反応混合物を 0℃で攪拌し、室温まで一晩ゆっくり加温した。揮発物を真空中で除去して、2.60 g の粗製中間体を白色固体として得て、これを更に精製することなく使用した。粗固体をアセトニトリルに溶解し、過剰に乾燥させ（27 mL）、続いて 2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（1.31 g、6.63 mmol）を添加し、その後、反応混合物を 80℃で 64 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、分液漏斗に注ぎ、Na₂CO₃ 水溶液 1 M で抽出した。有機相を回収し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。粗物質を SFC 精製に供して、標記化合物 1372 mg を得た。MS (ESI): $m/z = 343.2$ [M-TFA+H]⁺

[0242]

工程 b) 2-[(1-メチルシクロプロピル)スルファモイル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル

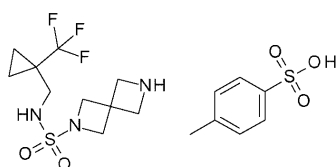
0℃に冷却したジクロロメタン（10 mL）中の 2-(2-メチルイミダゾール-1-イル)スルホニル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル（778 mg、2.27 mmol）の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸メチル（392 mg、263 μL、2.39 mmol）を添加し、反応混合物を 0℃で 3 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去し、粗白色固体をアセトニトリルに再溶解し、余分に乾燥させ（10 mL）、続いて (1-メチルシクロプロピル)アミン（242 mg、3.41 mmol）を添加し、その後、反応混合物を 70℃で 18 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去した。粗残渣を酢酸エチルに溶解し、分液漏斗に移し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液で抽出した。有機相を回収し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。FC (SiO₂; DCM/MeOH) による精製によって、標記化合物（448 mg）を得た。MS (ESI): $m/z = 330.3$ [M+H]⁺

[0243]

実施例 B. 152

N-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-スルホンアミド; 4-メチルベンゼンスルホン酸

[化95]



EtOAc（15 mL）中の tert-ブチル 2-[[1-(トリフルオロメチル)シ

クロプロピル] メチルスルファモイル] - 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボキシレート (450 mg、1.13 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (429 mg、2.25 mmol) の溶液を還流で2時間加熱し、次いで、室温に冷却し、更に16時間撹拌した。沈殿を濾過によって回収し、EtOAc (5 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、標記化合物 (298 mg、収率53%) を得た。MS (ESI) : m/z = 300.2 [M-TsOH+H]⁺

【0244】

工程 a) tert-ブチル 2-クロロスルホニル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボキシレート

0℃のDCM (15 mL) 中の塩化スルフリル (0.63 g、4.69 mmol) の撹拌溶液に、トリエチルアミン (1.19 mL、8.52 mmol) および tert-ブチル 2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート塩酸塩 (1.0 g、4.26 mmol) (15 mLのDCM中の溶液として) の混合物を、温度を20℃未満に保つような速度で加えた。反応混合物を室温で18時間撹拌し、次いで、蒸発乾固した。粗製塩化スルファモイル (純度30%) を更に精製することなく次の工程で直接使用した。

【0245】

工程 b) tert-ブチル 2-[[1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチルスルファモイル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボキシレート

ACN (10 mL) 中の tert-ブチル 2-クロロスルホニル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボキシレート (310 mg、1.04 mmol) および [1-(トリフルオロメチル) シクロプロピル] メタンアミン; 塩酸塩 (238 mg、1.36 mmol) の撹拌混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.55 mL、3.13 mmol) を添加した。次いで、チューブを密封し、40℃で18時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、残渣をDCM (20 mL) に溶解し、有機物を水 (2×5 mL) および飽和ブライン溶液 (5 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させた後 (Na₂SO₄)、真空中で濃縮乾固した。(290 mg、0.730 mmol、収率66%) を更に精製することなく次の工程に使用した。MS (ESI) : m/z = 398.2

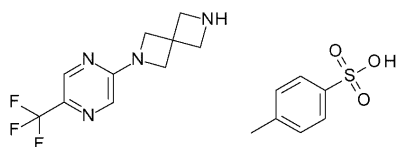
[M-H]⁻

【0246】

実施例 B. 153

2-[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化96】



フラスコ内に、6-[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (312 mg、0.906 mmol)、酢酸エチル (7.64 mL) 中の p-トルエンスルホン酸一水和物 (361.96 mg、1.9 mmol) を添加し、混合物を還流で一晩撹拌した。粗残渣を EtOAc およびジエチルエーテルで洗浄すると、標記化合物が推定純度95%の灰白色の固体として得られ、これを更に精製することなく使用した。MS (ESI) : m/z = 245.1 [M-TsOH+H]⁺

【0247】

工程 a) 6-[5-(トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

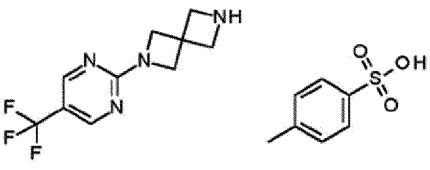
フラスコ内に、1, 4-ジオキサン (6 mL) 中の 2-ブロモ-5-(トリフルオロメ

チル) ピラジン (280 mg、1.23 mmol)、2-Boc-2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン (269 mg、1.36 mmol) および炭酸セシウム (804 mg、2.47 mmol) を添加した。懸濁液を N_2 で5分間バブリングし、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (47.9 mg、0.062 mmol) を添加した。混合物を110℃で2時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、celiteを通してフィルタにかけ、濾液を濃縮した。FC (SiO_2 ; ヘプタン/EtOAc) による精製によって、標記化合物を黄色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。MS (ESI): $m/z = 345.1$ [M+H]⁺ [0248]

10

実施例 B. 153 と同様に、関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

【表 10】

実施例	構造	系統名	ビルディング ブロック	MS、 ESI : m/z
B. 372		2-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]-2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン	245.1 [M-TsOH+H] ⁺

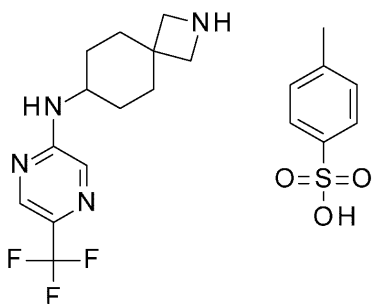
20

【0249】

実施例 B. 265

N-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2-アザスピロ [3.5] ノナン-7-アミン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化 97】



30

40

酢酸イソプロピル (12 mL) 中の 7-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル] アミノ]-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (525 mg、1.36 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (568.57 mg、2.99 mmol) を添加した。混合物を80℃で5時間攪拌した後、蒸発させた。Et₂Oを添加し、得られた沈殿を濾別し、Et₂O (2×) で洗浄し、乾燥させると、標記化合物 (755 mg、83.7%) が白色固体として得られた。MS (ESI) $m/z = 287.1$ [M+H]⁺ [0250]

工程 a): tert-ブチル 7-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル] アミノ]-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボキシレート

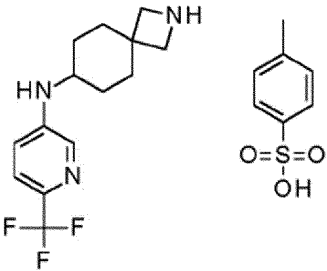
50

DMSO (10 mL) 中の 7-アミノ-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (CAS RN: 1408075-19-3; 1.33 g、5.53 mmol) および DIPEA (1.45 mL、8.3 mmol) の溶液に、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ピラジン (CAS RN: 1220799-65-4; 919.06 mg、5.53 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 5 時間攪拌した後、EtOAc に注いだ。混合物を水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂; ヘプタン/EtOAc) による精製によって、標記化合物 (1.66 g、収率 73.75%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 331.2 [M+H-tBu]⁺

【0251】

実施例 B. 265 と同様に、工程 a) で関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

【表 11】

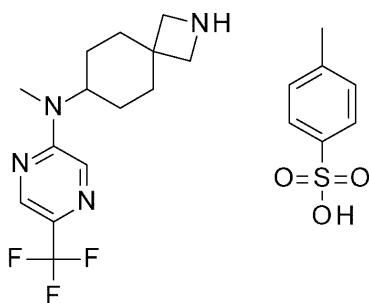
実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI: m/z
B. 369		N-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-アザスピロ [3.5] ノナン-7-アミン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピラジン	286.1 [M+H] ⁺

【0252】

実施例 B. 368

N-メチル-N-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2-アザスピロ [3.5] ノナン-7-アミン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化 98】



酢酸イソプロピル (10 mL) 中の 7-[メチル-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]アミノ]-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (460 mg、1.15 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (481 mg、2.53 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 5 時間攪拌した。Et₂O を添加し、混合物を焼結ガラスを通してフィルタにかけた。白色固体を Et₂O (2×) で洗浄し、真空中で乾燥させると、標記化合物 (678 mg、87%) が白色固体として得られた。MS (ESI): m/z = 301.1 [M+H]⁺

【0253】

工程 a) 7-[メチル-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]アミノ]-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の *tert*-ブチル 7-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]アミノ]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート (B. 265、工程 a) (0.610 g、1.5 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (72.0 mg、1.8 mmol) を添加した。混合物を 40℃ で 15 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。ヨードメタン (213 mg、93.8 μL、1.5 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌し、次いで、EtOAc/THF 2:1 に注ぎ入れ、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ (0%~2% メタノールのジクロロメタン溶液で溶出) によって精製すると、標記化合物 (462 mg、73.1%) が白色固体として得られた。MS (ESI): *m/z* = 345.2 [M + H - tBu]⁺

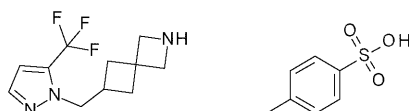
10

【0254】

実施例 B. 311

6-[[5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化99】



20

EtOAc (2 mL) 中の *tert*-ブチル 6-[[5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (200 mg、0.58 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (110 mg、0.64 mmol) を添加し、80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、減圧下で濃縮して、標記化合物 (230 mg、0.55 mmol、収率 95%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): *m/z* = 246.1 [M + H]⁺.

【0255】

工程 a) *tert*-ブチル 6-[[5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

THF (100 mL) 中の *tert*-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (CAS: 1363381-93-4) (10.0 g、44.0 mmol)、5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (5.99 g、44.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (14.4 g、55.0 mmol) の混合物に、0℃ でジイソプロピルアゾジカルボキシレート (10.4 mL、52.8 mmol) を加え、次いで、反応混合物を N₂ 下、20℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を 100 mL で希釈し、EtOAc 300 mL (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を順相分取 HPLC によって精製して、標記化合物 (3.7 g、10.7 mmol、収率 24.4%) を黄色固体として得た。MS (ESI): *m/z* = 346.1 [M + H]⁺

30

【0256】

実施例 B. 311 と同様に、工程 a) で関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

40

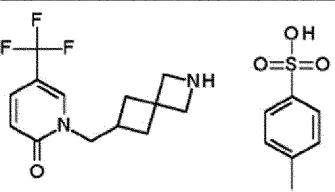
水素化ナトリウム 60% (2.14 g、49.1 mmol) の懸濁液に少量ずつ添加した。混合物を 0℃ で 10 分間および室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、tert-ブチル 6-(メチルスルホニルオキシメチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (10 g、32.7 mmol)、ヨウ化ナトリウム (4.91 g、32.7 mmol) を一度に添加した。混合物を 0℃ で 1 時間、次いで 80℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc に注ぎ、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、120 g、ヘプタン中 0%~100% の tert-ブチルメチルエーテル) によって精製すると、標記化合物 (3.6 g、収率 29%) が黄色固体として得られた。MS (ESI): m/z = 273.0 [M+H]⁺.

10

【0260】

実施例 P. 23 と同様に、工程 b) で関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

【表 13】

実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI: m/z
P. 24		1-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-2-オン (CAS: 33252-63-0)	273.0 [M-TsOH + H] ⁺

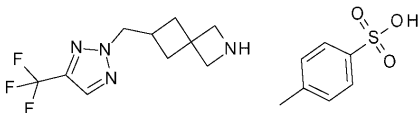
20

【0261】

実施例 P. 50

1-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化 101】



EtOAc (100 mL) 中の tert-ブチル 6-[[4-(トリフルオロメチル)トリアゾール-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (2.5 g、7.2 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (4.12 g、21.6 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃ で 18 時間攪拌し、フィルタにかけ、ジエチルエーテルで洗浄すると、標記化合物 (3.63 g、収率 81%) が白色粉末として得られた。MS (ESI): m/z = 247.2 [M+H]⁺.

40

【0262】

工程 a) tert-ブチル 6-[[4-(トリフルオロメチル)トリアゾール-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

アセトニトリル (300 mL) 中の 4-(トリフルオロメチル)-1H-トリアゾール (2.69 g、19.7 mmol)、臭化リチウム (3.41 g、39.3 mmol) の混合物に、tert-ブチル 6-(メチルスルホニルオキシメチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (P. 23、工程 a) (6.0 g、19.65

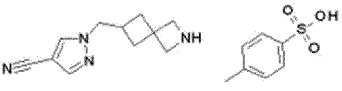
50

mmol、1当量、CAS 2740574-92-7)を添加した。反応混合物を50℃で18時間攪拌し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、220g、ヘプタン中0%~100%MTBE)によって精製すると、標記化合物(2.5g、収率36%)が淡黄色固体として得られた。MS(ESI): $m/z = 247.0$ $[M+H-Boc]^+$ 。

【0263】

実施例P.50と同様に、工程a)で関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

【表14】

実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI: m/z
B.354		1-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)ピラゾール-4-カルボニトリル; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(CAS: 31108-57-3)	203.0 [M-TsOH+H] ⁺

10

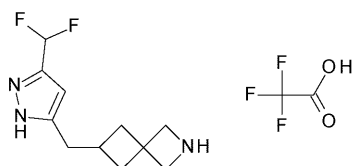
20

【0264】

実施例P.62

6-[[3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

【化102】



30

ジクロロメタン(40mL)中のtert-ブチル6-[[5-(ジフルオロメチル)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(6g、13.1mmol)の溶液に、0℃で2,2,2-トリフルオロ酢酸(20mL)を添加した。混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、標記化合物(3.94g、収率87%)を白色固体として得た。MS(ESI): $m/z = 228.2$ $[M+H]^+$ 。

40

【0265】

工程a) tert-ブチル6-[[5-(ジフルオロメチル)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラゾール-3-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(50mL)および水(5mL)中の2-[[5-ブromo-3-(ジフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メトキシ]エチルトリメチルシラン(5.3g、16.2mmol、CAS 2416163-95-4)、tert-ブチル6-[(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(5.97g、17.8mmol、CAS 2763647-64-7)および炭酸カリウム(4.47g、32

50

．4 mmol) の混合物に、N₂ 下で、シクロペンタ-2, 4-ジエン-1-イル (ジフェニル) ホスファン; ジクロロメタン; ジクロロパラジウム; 鉄 (2+) (1.32 g、1.62 mmol、0.1 当量、CAS 95464-05-4) を加えた。混合物を N₂ 雰囲気下にて 100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) に注いだ。水相を EtOAc (300 mL × 2) で抽出した。有機相をブライン (600 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 1/1) によって精製して、標記化合物 (6.1 g、13.4 mmol、収率 79%) を明黄色固体として得た。MS (ESI): m/z = 456.3 [M+H]⁺.

【0266】

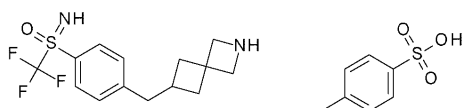
工程 b) tert-ブチル 6-[[5-(ジフルオロメチル)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

EtOAc (100 mL) 中の tert-ブチル 6-[[5-(ジフルオロメチル)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラゾール-3-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (7 g、15.4 mmol) の溶液に、Pd/C 10% (2 g、4.61 mmol、0.3 当量) を N₂ 雰囲気下で添加した。混合物を H₂ (15 PSI) 雰囲気下にて 25 °C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、真空中で濃縮すると、tert-ブチル 6-[[5-(ジフルオロメチル)-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (6 g、収率 85%) が無色油状物として得られた。

【0267】

実施例 B. 329

[4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)フェニル]-イミノオキソ-(トリフルオロメチル)-λ⁶-スルファン; 4-メチルベンゼンスルホン酸
【化103】



EtOAc (20 mL) 中の 6-[[2-fluoro-4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (2.03 g、4.65 mmol) の混合物に、p-トルエンスルホン酸 (0.96 g、5.58 mmol) を 20 °C で添加した。次いで、混合物を 80 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して溶媒を除去し、次いで、脱イオン水を添加し、凍結乾燥させて、標記化合物 (2.05 g、4.03 mmol、収率 83.2%) を黄色ゴム状物として得た。MS (ESI): m/z = 337.1 [M-TsOH+H]⁺

【0268】

工程 a) tert-ブチル 6-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

1, 4-ジオキササン (170 mL) および水 (34 mL) 中の tert-ブチル 6-[[4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (15.6 g、46.5 mmol)、1-ブロモ-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルファニル)ベンゼン (CAS: 1520947-39-0) (12.8 g、46.5 mmol) および炭酸カリウム (12.9 g、93.1 mmol) の溶液に、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン錯体 (3.8 g、4.65 mmol) を 25 °C で添加し、次いで、混合物を N₂ 雰囲気下、80 °C で 12 時

10

20

30

40

50

間攪拌した。混合物をシリカゲルのクロマトグラフィー（P E：E A＝5：1）によって精製し、真空下で濃縮して粗生成物を得、これを分取H P L Cによって更に精製して、標記化合物（5.3 g、13.1 mmol、収率28%）を黄色油状物として得た。MS（ESI）： $m/z = 348.0$ $[M - C_4H_8 + H]^+$

【0269】

工程b)のtert-ブチル6-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

EtOAc（80 mL）中のtert-ブチル6-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート（5.3 g、13.1 mmol）の溶液に、湿潤Pd/C（1.8 g、1.31 mmol）をN₂下、25℃で添加し、混合物をH₂雰囲気下（バルーン）、25℃で12時間攪拌した。次いで、混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、標記化合物（5.5 g、13.6 mmol、収率95.0%）を無色油状物として得た。MS（ESI）： $m/z = 350.0$ $[M - C_4H_8 + H]^+$

10

【0270】

工程c) tert-ブチル6-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

トリフルオロエタノール（55.0 mL）中のtert-ブチル6-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート（5.3 g、13.1 mmol）の溶液に、PhI(OAc)₂（17.7 g、54.9 mmol）およびNH₂COONH₄（3.06 g、39.2 mmol）を25℃で添加した。次いで、混合物を60℃で12時間攪拌した。混合物を分取H P L C（Phenomenex luna C18 150×40 mm×15 μm 水（FA）-ACN）によって精製して、標記化合物（2.03 g、4.65 mmol、収率36%）を黄色油状物として得た。MS（ESI）： $m/z = 381.1$ $[M - C_4H_8 + H]^+$

20

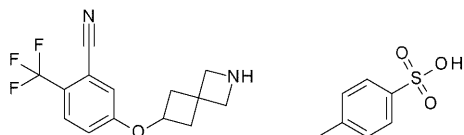
【0271】

実施例B. 334

5-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル；4-メチルベンゼンスルホン酸

30

【化104】



酢酸エチル（10 mL）中のtert-ブチル6-[3-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート（452 mg、1.18 mmol）の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物（292 mg、1.54 mmol）を添加した。混合物を20℃で16時間攪拌し、沈殿した固体をフィルタにかけ、ACNで洗浄し、乾燥させると、標記化合物（283 mg、0.62 mmol、収率53%）が白色固体として得られた。MS（ESI）： $m/z = 283.2$ $[M - TsOH + H]^+$

40

【0272】

工程a) tert-ブチル6-[3-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

トルエン（10 mL）中のtert-ブチル6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート（500 mg、2.34 mmol）および5-ヒドロ

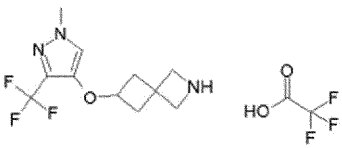
50

キシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(483mg、2.58mmol)の溶液を0℃に冷却した。トリフェニルホスフィン(799mg、3.05mmol)およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.6mL、3.05mmol)をAr下で添加した。混合物を20℃に加温し、16時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をTBMEでトリチュレートした。沈殿した固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をFC(シリカ、ヘキサン中20%EtOAc)によって精製して、標記化合物(430mg、1.12mmol、収率48%)を白色固体として得た。LCMS:分子ピークは示されていない。

【0273】

実施例B.334と同様に、工程a)に関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

【表15】

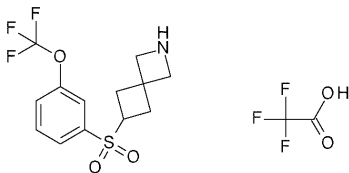
実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI: m/z
B.376		6-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸	1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-オール(CAS:172834-79-6)	262.2 [M-TFA+H] ⁺

【0274】

実施例B.336

6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸

【化105】



ジクロロメタン(3mL)中の7-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(267mg、0.585mmol)の溶液に、TFA(667mg、451μL、5.85mmol)を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、431mgの粗標記化合物を無色粘性油状物として得て(純度約60% 主要な汚染物質過剰量のTFA)、これを更に精製することなく使用した。MS(ESI):m/z=322.1 [M-TsOH+H]⁺

【0275】

工程a)tert-ブチル6-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホニイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

テトラヒドロフラン(15mL)中の6-メチルスルホニルオキシ-2-アザスピロ[

3.3] ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1000 mg、3.26 mmol) の溶液に、3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンチオール (696 mg、3.59 mmol) および炭酸セシウム (1.06 g、3.26 mmol) を添加した後、反応混合物を 60℃ で 18 時間攪拌した。3-(トリフルオロメトキシ) ベンゼンチオール (348 mg) および炭酸セシウム (503 mg) を更に添加し、その後、反応混合物を 60℃ で 6 時間再び攪拌した。反応混合物を、抽出のため、酢酸エチルおよび Na_2CO_3 水溶液 1 M を含む分離漏斗に注いだ。有機相を回収し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン中酢酸エチル (5%~25%)) によって精製すると、標記化合物 1.11 g が得られた。MS (ESI) : $m/z = 334.0$ [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$]⁺

10

[0276]

工程 b) 7-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

メタノール (3 mL) / 水 (3 mL) の混合物中の 6-[[3-(トリフルオロメトキシ) フェニル] チオ] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (250 mg、0.629 mmol) の懸濁液に、オキシソ (812 mg、1.32 mmol) および重炭酸ナトリウム (159 mg、1.89 mmol) を添加した後、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルおよび 1 M NaHCO_3 水溶液を含む分離漏斗に注ぎ、抽出後、有機相を回収し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させると、粗標記化合物 265 mg が白色固体として得られた。MS (ESI) : $m/z = 366.1$ [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$]⁺

20

[0277]

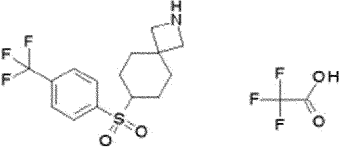
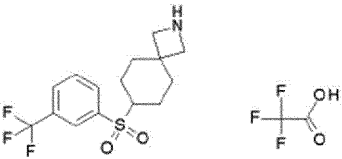
実施例 B. 336 と同様に、関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

30

40

50

【表 16】

実施例	構造	系統名	ビルディング ブロック	MS、 ESI : m/z
B. 337		7-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕スルホニル-2-アザスピロ〔3. 5〕ノナン；2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	4-（トリフルオロメチル）ベンゼンチオール；7-メチルスルホニルオキシ-2-アザスピロ〔3. 5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（CAS : 1421270-78-1）	334. 1 [M-TsOH + H] ⁺
B. 338		7-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕スルホニル-2-アザスピロ〔3. 5〕ノナン；2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	3-（トリフルオロメチル）ベンゼンチオール；7-メチルスルホニルオキシ-2-アザスピロ〔3. 5〕ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（CAS : 1421270-78-1）	334. 1 [M-TsOH + H] ⁺

10

20

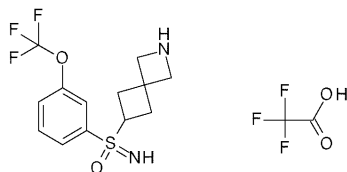
30

【0278】

実施例 B. 339

2-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタン-6-イル-イミノ-オキソ-〔3-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-λ6-スルファン；2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

【化106】



40

ジクロロメタン（2 mL）中の6-〔〔3-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕スルホンイミドイル〕-2-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（225 mg、0. 508 mmol）の溶液に、TFA（580 mg、392 μL、5. 08 mmol）を添加し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。揮発物を真空中で除去すると、440 mgの粗標記化合物（純度約50%、主要な汚染物質 過剰量のTFA）が黄色粘性油状物として得られ、これを更に精製することなく使用した。MS

50

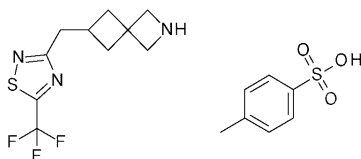
(ESI) : $m/z = 321.1$ [M-TsOH+H]⁺
[0279]

工程 a) 6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンイミドイル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

メタノール (1.5 mL) 中の 6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チオ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (B.336、工程 a) (300 mg、0.755 mmol) の溶液に、ヨードベンゼンジアセテート (608 mg、1.89 mmol) およびアンモニウムカルバメート (58.9 mg、0.755 mmol) を添加し、その後反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。粗反応溶液を H-MN isolate に吸収させ、真空中で乾燥させ、続いて a SiO₂ カラム (ヘプタンと溶液の溶離液混合物 (EtOAc:EtOH 3:1) (5%~50%)) を用いたフラッシュクロマトグラフィによる直接精製によって、標記化合物 228 mg が無色ゴム状物として得られた。MS (ESI) : $m/z = 421.1$ [M+H]⁺
[0280]

実施例 B.349

3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール; 4-メチルベンゼンスルホン酸
[化107]



EtOAc (5 mL) 中の tert-ブチル 6-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (400 mg、1.1 mmol) および TsOH (227 mg、1.32 mmol) の混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、凍結乾燥させて、標記化合物 (415 mg、0.95 mmol、収率 85.3%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 264.0$ [M-TsOH+H]⁺
[0281]

工程 a) tert-ブチル 6-(シアノメチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

DMSO (70 mL) 中の tert-ブチル 6-(メチルスルホニルオキシメチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (2740574-92-7) (5.0 g、16.4 mmol) の溶液に、シアン化カリウム (2.45 g、37.7 mmol) を室温で添加した。得られた溶液を 80 °C で 18 時間攪拌した。反応物を水 (50 mL) でクエンチし、次いで、TBME (3×100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧中で濃縮して、標記化合物 (3.4 g、14.4 mmol、収率 83.6%) を白色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 181.0$ [M-C₄H₈+H]⁺.

[0282]

工程 b) tert-ブチル 6-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-イミノ-エチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

エタノール (25 mL) 中のヒドロキシルアミン; 塩酸塩 (2353 mg、33.9 mmol) の混合物に TEA (3426 mg、33.9 mmol) を 25 °C で添加した。1 時間後、tert-ブチル 6-(シアノメチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (4000 mg、16.9 mmol) を上記の反応混合物に添加し、次いで、反応物を 50 °C で更に 12 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を水 (50.0 mL) に溶解し、酢酸エチル (50.0 mL×3) で抽出し、合わせた抽出物を減圧下で濃縮すると、標記化合物 (4.5 g、16.7 mmol、収率 9

8.7%)が無色油状物として得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。
MS (ESI): $m/z = 270.1$ [M+H]⁺
[0283]

工程c) tert-ブチル6-(2-アミノ-2-イミノ-エチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート; 酢酸

酢酸(20 mL)中のtert-ブチル6-[2-(ヒドロキシアミノ)-2-イミノ-エチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(4.5 g、16.7 mmol)およびAc₂O(2.56 g、25.1 mmol)の溶液に、Pd/C(湿潤)(1.2 g)を25℃で添加した。次いで、反応物をH₂雰囲気下(H₂バルーン)25℃で12時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して、粗標記化合物(5.2 g、16.6 mmol、収率99.3%)を淡黄色油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 254.0$ [M-AcOH+H]⁺

10

[0284]

工程d) tert-ブチル6-[(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

水(30 mL)中のtert-ブチル6-(2-アミノ-2-イミノ-エチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート; 酢酸(3000 mg、9.57 mmol)の溶液に0℃で次亜塩素酸ナトリウム(15.0 mL、10.5 mmol)を滴下して加え、次いで、混合物を20℃で1時間攪拌し、次いで、水で希釈し、EtOAcで抽出し(20 mL×3)、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、残渣をメタノール(30 mL)に溶解し、チオシアン酸カリウム(1023 mg、10.5 mmol)を0℃で添加し、次いで、溶液を20℃で11時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカ上でのカラム(酢酸エチル:石油エーテル0~80%)によって精製し、減圧下で濃縮して、標記化合物(1400 mg、4.51 mmol、収率47.1%)を褐色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 311.0$ [M+H]⁺

20

[0285]

工程e) tert-ブチル6-[(5-ヨード-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

MeCN(50 mL)中のtert-ブチル6-[(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(1400 mg、4.51 mmol)およびCuI(1718 mg、9.02 mmol)の混合物に、MeCN(5 mL)中の亜硝酸tert-ブチル(930 mg、9.02 mmol、2.0当量)の溶液を25℃で添加し、次いで、反応物をN₂雰囲気下、70℃で12時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をシリカ上でのカラム(酢酸エチル:石油エーテル0~40%)によって精製し、減圧下で濃縮して、標記化合物(900 mg、2.14 mmol、収率47.4%)を黄色固体として得た。MS (ESI): $m/z = 421.9$ [M+H]⁺

30

[0286]

工程f) tert-ブチル6-[[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

40

DMF(8 mL)中のtert-ブチル6-[(5-ヨード-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(890 mg、2.11 mmol)、ジフェニル(トリフルオロメチル)スルホニウムトリフルオロメタンスルホネート(1025 mg、2.54 mmol)およびCu(1207 mg、6.34 mmol)の混合物を、N₂雰囲気下、60℃で12時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆フラッシュ(FA条件; MeCN:H₂O=0~70%)によって精製し、凍結乾燥させて残渣を得た。この残渣をシリカカラム(酢酸エチル:石油エーテル0~30%)によって精製し、減

50

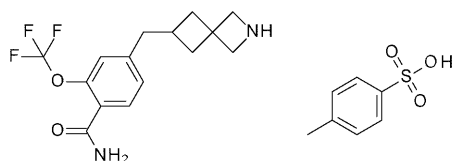
圧下で濃縮して、標記化合物（400mg、1.1mmol、収率52.1%）を無色油状物として得た。MS（ESI）： $m/z = 307.9$ $[M - C_4H_8 + H]^+$

【0287】

実施例B. 358

4-（2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル）-2-（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド；4-メチルベンゼンスルホン酸

【化108】



10

酢酸エチル（1.01 mL）中の6-〔4-カルバモイル-3-（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（63mg、0.152mmol）の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物（30.4mg、0.160mmol）を添加した。反応混合物を還流でオーブン内で攪拌した。溶媒を除去し、生成物を更に精製することなく次の工程に使用した。MS（ESI）： $m/z = 315.1$ $[M + H]^+$

【0288】

工程a）6-〔4-カルボメトキシ-3-（トリフルオロメトキシ）ベンジリデン〕-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

20

4-ブロモ-2-（トリフルオロメトキシ）安息香酸メチルエステル（981mg、603μL、3.28mmol）および6-〔（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）メチレン〕-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（1000mg、2.98mmol）を、1,4-ジオキササン（149mL）および水（14.9mL）の脱気溶液に溶解した。反応混合物を再び5分間脱気した後、1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン-パラジウム二塩化物（97.2mg、0.149mmol）、続いてリン酸三カリウム（1.27g、5.97mmol）を添加した。次いで、反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応混合物をEtOAcに注ぎ、水で洗浄した。水層を2回抽出して戻した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。次いで、得られた粗生成物を、勾配ヘプタン/EtOAc 0~35%で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製すると、標記化合物が白色固体として得られた。MS（ESI）： $m/z = 372.1$ $[M - C_4H_8 + H]^+$

30

【0289】

工程b）6-〔4-カルボメトキシ-3-（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

6-〔4-カルボメトキシ-3-（トリフルオロメトキシ）ベンジリデン〕-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（1050mg、2.46mmol）を、メタノール（81.9mL）およびテトラヒドロフラン（40.9mL）に溶解した。反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。次いで、更にアルゴン下で、酸化白金（IV）（112mg、0.491mmol）を混合物に添加した。アルゴン雰囲気下を水素（バルーンを介して）に置換し、反応混合物を水素雰囲気下で1時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、得られた溶液を減圧下で濃縮して、粗標記化合物を油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。MS（ESI）： $m/z = 374.1$ $[M - C_4H_8 + H]^+$

40

【0290】

工程c）4-〔（2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）メチル〕-2-（トリフルオロメトキシ）安息香酸

テトラヒドロフラン（2.6mL）およびメタノール（2.6mL）中の6-〔4-カ

50

ルボメトキシ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(460mg、1.04mmol)の溶液に、1M NaOH水溶液(4.16mL、4.16mmol)を室温で添加した。次いで、混合物を70℃で48時間加熱した。有機溶媒を減圧下で除去し、次いで、残っている粗物質をpH2になるまで酸性化した。次いで、水層をEtOAcで3回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾別し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。MS(ESI):m/z=360.1 [M-C₄H₈+H]⁺

【0291】

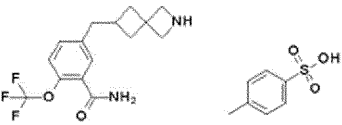
工程d) 6-[4-カルバモイル-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

ジクロロメタン(5.3mL)中の4-[(2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル]-2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(440mg、1.06mmol)の溶液を0℃で冷却した。CDI(177mg、1.06mmol)を添加し、得られた混合物を15分間攪拌した。次いで、イソプロパノール溶液(2.65mL、5.3mmol)中2M NH₃を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。イソプロパノール溶液(2.65mL、5.3mmol)中2M NH₃を更に添加し、反応物を48時間攪拌した。反応混合物を1M HCl(水溶液)で2回、水で洗浄した。水層をジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで、粗物質をヘキサン/EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィによって精製すると、標記化合物が粘性油状物として得られた。MS(ESI):m/z=359.1 [M-C₄H₈+H]⁺

【0292】

実施例B. 358と同様に、関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

【表17】

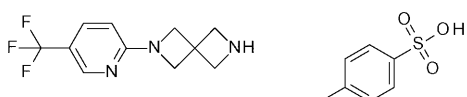
実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI:m/z
B. 359		5-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド; 4-メチルベンゼンスルホン酸	5-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸メチルエステル	315.1 [M-TsOH+H] ⁺

【0293】

実施例B. 366

2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化109】



10

20

30

40

50

フラスコ内に、酢酸エチル（7 mL）中の6-〔5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル（285 mg、0.830 mmol）およびp-トルエンスルホン酸一水和物（174 mg、0.913 mmol）を添加し、混合物を還流で一晩攪拌した。

【0294】

別の当量のp-トルエンスルホン酸一水和物（174 mg、0.913 mmol）を添加し、反応物を更に6時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をジエチルエーテルで洗浄して、粗標記化合物を橙色固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 244.1$ [M+H]⁺

工程a) 6-〔5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

フラスコ内に、1,4-ジオキサン（5.38 mL）中の2-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（250 mg、1.11 mmol）、2-Boc-2,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン（241 mg、1.22 mmol）および炭酸セシウム（721 mg、2.21 mmol）を添加した。懸濁液をN₂で5分間バブリングし、クロロ〔2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル〕〔2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）〕パラジウム（II）（43.0 mg、0.055 mmol）を添加した。混合物を100℃で2時間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、celiteを通してフィルタにかけ、濾液を濃縮した。精製をフラッシュクロマトグラフィ（0から40% EtOAcの勾配を有するヘプタン/EtOAc）によって行くと、標記化合物が黄色固体として得られた。MS（ESI）： $m/z = 344.1$ [M+H]⁺

【0295】

実施例B. 367と同様に、関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。場合によっては、異なるパラジウム/配位子触媒を工程a)で使用した（例えば、Pd₂dba₃/キサントホス）。

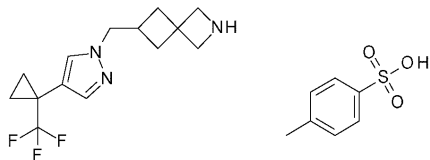
【表18】

実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI： m/z
B. 367		2-〔3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸	2-ブロモ-3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（CAS：89402-29-9）	262.1 [M-TsOH+H] ⁺
B. 378		2-（5-フルオロ-3-ピリジル）-2,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン；4-メチルベンゼンスルホン酸	3-ブロモ-5-フルオロピリジン	194.0 [M-TsOH+H] ⁺

【0296】

実施例B. 377

6-[[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸
【化110】



EtOAc (8 mL) 中のtert-ブチル6-[[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (400 mg、1.04 mmol) およびp-トルエンスルホン酸 (214 mg、1.25 mmol) の溶液を80℃で12時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、凍結乾燥させて、標記化合物 (467 mg、1.02 mmol、収率91%) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : m/z = 286.2 [M+H]⁺
【0297】

工程a) tert-ブチル6-[(4-ブロモピラゾール-1-イル)メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

DCE (40 mL) 中の4-ブロモピラゾール (2000 mg、13.6 mmol) の溶液に、tert-ブチル6-[(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (6840 mg、20.4 mmol)、ピリジン (2153 mg、27.2 mmol)、ホウ酸 (841 mg、13.6 mmol) およびCu(OAc)₂ (3670 mg、18.4 mmol) を添加した。混合物をO₂下、70℃で12時間撹拌した。反応混合物を分取HPLCによって精製し、凍結乾燥した。残渣を石油エーテル (10 mL) 中でトリチュレートし、10分間撹拌した。固体を濾過によって回収すると、標記化合物 (2867 mg、8.09 mmol、収率59%) が灰白色固体として得られた。MS (ESI) : m/z = 298.1 [M+H]⁺
【0298】

工程b) tert-ブチル6-[(4-ブロモピラゾール-1-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

EtOAc (25 mL) 中のtert-ブチル6-[(4-ブロモピラゾール-1-イル)メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (2300 mg、6.49 mmol) の溶液に、PtO₂ (920 mg、4.05 mmol) をN₂下、20℃で添加し、次いで、混合物をH₂雰囲気下 (バルーン)、20℃で1時間撹拌した。沈殿を濾別し、濾液を真空中で乾燥させた。残渣をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc、1:1) で精製して、標記化合物 (2200 mg、6.18 mmol、収率95%) を淡黄色固体として得た。
【0299】

MS (ESI) : m/z = 302.0 [M-C₄H₈+H]⁺

工程c) tert-ブチル6-[[4-[1-(トリフルオロメチル)ビニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート 1,4-ジオキサン (20 mL) および水 (4 mL) 中のtert-ブチル6-[(4-ブロモピラゾール-1-イル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (1700 mg、4.77 mmol) の溶液に、1-(トリフルオロメチル)ビニルボロン酸ヘキシレングリコールエステル (1270 mg、5.73 mmol)、K₂CO₃ (1980 mg、14.3 mmol) および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロリド (390 mg、0.48 mmol) をN₂下で添加した。混合物をN₂雰囲気下にて80℃で12時間撹拌した。沈殿を濾別し、濾液を真空中で乾燥させた。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE/EA、0~6

0 %) で精製した。反応混合物を分取 H P L C によって精製し、凍結乾燥させて、標記化合物 (1134.0 mg、3.05 mmol、収率 64 %) を淡褐色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 372.1$ [M+H]⁺

【0300】

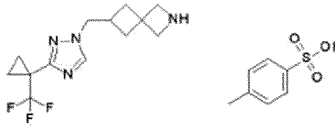
工程 d) tert-ブチル 6-[[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

THF (20 mL) 中の tert-ブチル 6-[[4-[1-(トリフルオロメチル)ピニル]ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (1000 mg、2.69 mmol) の溶液に、ジフェニル (メチル) スルホニウムテトラフルオロボレート (1008 mg、3.5 mmol) を加えた。懸濁液を 0℃ に冷却し、NaHMDS/THF (1M) (10.8 mL、10.8 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を 20℃ に加温し、12 時間攪拌した。反応混合物を分取 H P L C によって精製し、凍結乾燥させて、標記化合物 (432 mg、1.12 mmol、収率 42 %) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 386.1$ [M+H]⁺

【0301】

実施例 B. 377 と同様に、関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

【表 19】

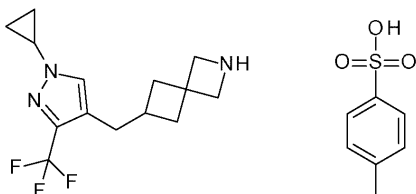
実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI : m/z
B. 384		6-[[3-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	3-ブロモ-1-H-1, 2, 4-トリアゾール	287.0 [M-TsO H+H] ⁺

【0302】

実施例 B. 379

6-[[1-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【化 111】



EtOAc (8 mL) 中の tert-ブチル 6-[[1-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (790 mg、2.05 mmol) の混合物に、p-トルエンス

ルホン酸 (388 mg、2.25 mmol) を 25℃ で添加し、次いで、反応混合物を 80℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。20 mL の脱イオン水および 2 mL の ACN を残渣に添加し、次いで、これを凍結乾燥させて、標記化合物 (811 mg、1.77 mmol、収率 85%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 286.1$ [M-TsOH+H]⁺

【0303】

工程 a) tert-ブチル 6-[[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

1,4-ジオキサン (73 mL)、水 (14.6 mL) 中の tert-ブチル 6-[[4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (5009 mg、14.9 mmol)、4-ブromo-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (2920 mg、13.6 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (3750 mg、27.2 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (554 mg、0.68 mmol) を 20℃ で添加し、次いで、反応物を N₂ 下、100℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、減圧下で濃縮して、残渣を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ(溶離液 0~40% 酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して粗生成物を得て、これを更にフラッシュシリカゲルクロマトグラフィ(溶離液 0~40% 酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、標記化合物 (790 mg、2.3 mmol、収率 17%) を黄色油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 288.0$ [M-C₄H₈+H]⁺.

【0304】

工程 b) tert-ブチル 6-[[1-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

DCE (6 mL) 中の tert-ブチル 6-[[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (600 mg、1.75 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (600 mg、6.99 mmol) の混合物に、ピリジン (0.42 mL、5.24 mmol)、ホウ酸 (108 mg、1.75 mmol)、二酢酸銅 (698 mg、3.5 mmol) を 20℃ で添加し、次いで、反応混合物を O₂ (バルーン) 下、100℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、次いで、水 50 mL で希釈し、EtOAc 150 mL (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、残渣が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィ(0~28% 酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、標記化合物 (350 mg、0.91 mmol、52%) を無色油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 328.0$ [M-C₄H₈+H]⁺.

【0305】

工程 c) tert-ブチル 6-[[1-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

EtOAc (15 mL) 中の tert-ブチル 6-[[1-シクロプロピル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチレン]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (720 mg、1.88 mmol) の混合物に、Pd/C (湿潤、216 mg、10%) を 25℃ で添加し、次いで、反応混合物を H₂ (15 Psi) 下、25℃ で 0.5 時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して、標記化合物 (640 mg、1.66 mmol、収率 88.4%) を無色油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 330.0$ [M-C₄H₈+H]⁺.

【0306】

実施例 B. 381

10

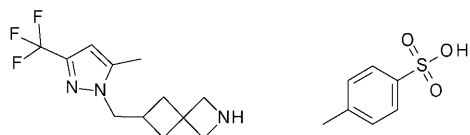
20

30

40

50

6-[[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸
【化112】



EtOAc (70 mL) 中のtert-ブチル6-[[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (3.8 g、10.57 mmol、1.0当量) およびp-トルエン
スルホン酸 (4.55 g、26.43 mmol、2.5当量) の混合物を25℃で24時間
攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、MTBEから結晶化させて、標記化合物 (39
40 mg、9.13 mmol、収率86%) を白色固体として得た。MS (ESI): m
/z = 260.2 [M+H]⁺

10

【0307】

工程a) tert-ブチル6-[[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾ
ール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート
トルエン (20 mL) 中のtert-ブチル6-(ヒドロキシメチル)-2-アザスピ
ロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (1000 mg、4.4 mmol) の溶液
に、3-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (CAS: 10010
-93-2) (660 mg、4.4 mmol) および(シアノメチレン)トリブチルホス
ホラン (1590 mg、6.6 mmol) を添加した。反応混合物をN₂雰囲気下、10
0℃で12時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して残渣を
得た。残渣を分取HPLCによって精製し、凍結乾燥させて、標記化合物 (485 mg、
1.35 mmol、収率31%) を暗褐色粉末として得た。MS (ESI): m/z = 3
04.0 [M+H]⁺

20

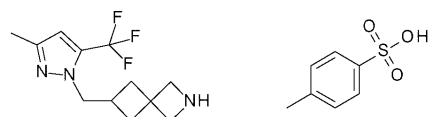
【0308】

注：位置異性体tert-ブチル6-[[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピ
ラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレ
ート (735 mg、2.05 mmol、収率46.5%) も暗褐色油状物として生成した
。MS (ESI): m/z = 304.0 [M+H]⁺

30

実施例B. 382

6-[[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸
【化113】



40

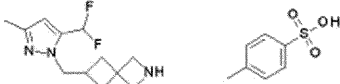
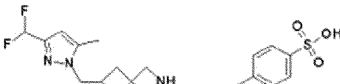
EtOAc (50 mL) 中のtert-ブチル6-[[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (B. 381、工程aで位置異性体として生成) (2.3 g、6.4 mmol) およびp-トルエン
スルホン酸 (2755 mg、16.0 mmol) の混合物を25℃で24時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、MTBEから結晶化させて、標記化合物 (1468 mg、3.4 mmol、収率53%) を白色固体として得た。MS (ESI): m/z = 260.2 [M+H]⁺

【0309】

実施例B. 381/B. 382と同様に、関連する市販のビルディングブロックを使用して、ビルディングブロックの以下の位置異性体対を生成した。

50

【表 20】

実施例	構造	系統名	ビルディング ブロック	MS、 ESI : m/z
B. 392		6-[[5-(ジフル ロオロメチル) - 3-メチル-ピラ ゾール-1-イ ル] メチル] -2 -アザスピロ [3. 3] ヘプタ ン; 4-メチルベ ンゼンスルホン酸	5-(ジフルオ ロメチル) -3 -メチル-1H -ピラゾール (CAS: 93 6033-61 -3)	242. 1 [M-TsO H+H] ⁺
B. 393		6-[[3-(ジフ ロオロメチル) - 5-メチル-ピラ ゾール-1-イ ル] メチル] -2 -アザスピロ [3. 3] ヘプタ ン; 4-メチルベ ンゼンスルホン酸	5-(ジフルオ ロメチル) -3 -メチル-1H -ピラゾール (CAS: 93 6033-61 -3)	242. 1 [M-TsO H+H] ⁺

10

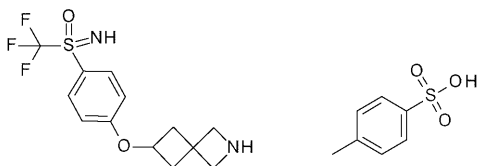
20

【0310】

実施例 B. 386

【4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルオキシ)フェニル]-イミノ-
オキソ-(トリフルオロメチル)-λ⁶-スルファン; 4-メチルベンゼンスルホン酸
【化114】

30



EtOAc (5 mL) 中のtert-ブチル 6-[4-(トリフルオロメチルスルホン
イミドイル)フェノキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート
(380 mg、0.9 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (206 m
g、1.08 mmol) を添加し、25℃で18時間攪拌し、次いで、反応混合物を蒸発
させ、HPLCによって精製すると、標記化合物 (143 mg、0.29 mmol、収率
31%) が黄色固体として得られた。MS (ESI): m/z = 321.0 [M+H]⁺
【0311】

40

工程 a) 4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェノール

THF (75 mL) 中のイミノ-オキソ-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1
,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-(トリフルオロメチル)-λ⁶-
スルファン (CAS: 1798336-50-1) (1.5 g、4.48 mmol) の攪
拌溶液に、空気下0℃で、水 (7.5 mL) 中炭酸水素ナトリウム (376 mg、4.4
8 mmol) を添加し、続いて過酸化水素 (1522 mg、44.8 mmol) をゆっく
り添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。得られた混合物を水および亜硫酸水素

50

ナトリウム水溶液で洗浄した後、乾燥させ、濃縮して、4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェノール (1.0 g、4.44 mmol、収率 94%) を黄色固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 226.0$ [M+H]⁺

【0312】

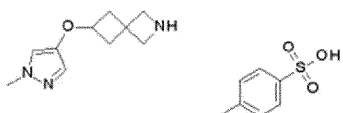
工程 b) tert-ブチル 6-[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェノキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェノール (1.0 g、4.44 mmol) および tert-ブチル 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (947 mg、4.44 mmol) の混合物に、トルエン (30 mL) 中のシアノメチレントリブチルホスホラン (2140 mg、8.88 mmol) を添加し、得られた混合物を 120°C で加熱し、48 時間攪拌した。反応溶液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン/MTBE (10~100%)) によって精製すると、標記化合物 (320 mg、0.76 mmol、収率 16%) が黄色固体として得られた。MS (ESI) : $m/z = 365.0$ [M-C₄H₈+H]⁺.

【0313】

実施例 B. 386 と同様に、関連する市販のビルディングブロックを使用して以下のビルディングブロックを生成した。

【表 21】

実施例	構造	系統名	ビルディングブロック	MS、ESI : m/z
B. 390		6-(1-メチルピラゾール-4-イル)オキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸	1-メチルピラゾール-4-オール	194.2 [M-TsO+H+] ⁺

【0314】

実施例 C. 1

4-ブロモ-2-メチルスルホニル-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン

水浴で冷却した 1,2-ジクロロエタン (20 mL) 中の 4-クロロ-2-メチルスルファニル-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1950 mg、8.6 mmol)、CH₃CN (20 mL) および水 (40 mL) の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (3680 mg、17.2 mmol) および塩化ルテニウム(III)水和物 (19.4 mg、0.090 mmol) を 0°C で添加し、次いで、混合物を 25°C で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 40 mL で希釈し、DCM 50 mL および EtOAc 2×50 mL で抽出した。合わせた有機層を 75 mL ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC (SiO₂; PE/EtOAc) による精製によって、標記化合物 (1800 mg、収率 73%) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.32 (d, J=1.96 Hz, 1H) 7.87 (d, J=8.44 Hz, 1H) 7.76 (dd, J=8.44, 1.22 Hz, 1H) 3.22 ppm (s, 3H).

【0315】

工程 a) 4-クロロ-2-メチルスルファニル-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン

DMF (50 mL) 中の 4-クロロ-2-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン (CAS: 94444-59-4) (5.0 g、25.2 mmol) の混合物に、ナトリウムメタンチオレート (2.12 g、30.2 mmol) を添加した。混合物を 50

℃で2時間攪拌した。反応混合物を水150mLで希釈し、EtOAc 2×75mLで抽出した。合わせた有機層を100mLブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、蒸発させた。FC(SiO₂; PE/)による精製によって、標記化合物(2g、収率31.5%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 7.55(d, J=8.44 Hz, 1 H) 7.30(s, 1 H) 7.20(dd, J=8.38, 0.92 Hz, 1 H) 2.52–2.57 ppm(m, 3 H)。

【0316】

実施例 C. 6

[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-イミノ-メチル-オキソ-λ 6-スルファン

アルゴン雰囲気下、200mLの密閉管に、1-ブロモ-3-メチルスルフィニル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(10.0g、34.8mmol)、アミノ4-ニトロベンゾエート;トリフルオロメタンスルホン酸(28.9g、87.1mmol)、硫酸第一鉄(1058mg、6.97mmol)、1,10-フェナントリン(2511mg、13.9mmol)およびACN(80mL)を入れた。次いで、反応混合物を40℃で72時間攪拌した。室温への冷却後、反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(100mL)でクエンチした。混合物をCH₂Cl₂(150mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィによって精製すると、標記化合物(2.2g、7.28mmol、収率19.9%)が淡黄色固体として得られた。MS(ESI): m/z = 302.0/304.0 [M+H]⁺

【0317】

工程 a) 1-ブロモ-3-メチルスルフィニル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン 1-ブロモ-3-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(11.0g、40.6mmol)をトリフルオロ酢酸(62.5mL、812mmol)に溶解し、氷浴で0℃に冷却した。次に、水(4mL)中の過酸化水素(3.77mL、44.6mmol)を添加し、混合物を室温で12時間攪拌した。完了後、混合物を濃縮し、DCMと飽和NaHCO₃水溶液との間で分けた。有機層を乾燥させ、濃縮すると、標記化合物(10.0g、34.83mmol、収率81.55%)が白色固体として得られた。MS(ESI): m/z = 287.0/289.0 [M+H]⁺

【0318】

実施例 C. 7

1-クロロ-4-ジメチルホスホリル-2-フルオロベンゼン

1,4-ジオキサン(20mL)中の4-クロロ-3-フルオロヨードベンゼン(2000mg、7.8mmol)の溶液に、TEA(2.17mL、15.6mmol)、ジメチルホスフィンオキシド(CAS: 7211-39-4)(730mg、9.36mmol)、キサントホス(903mg、1.56mmol)およびPd₂(dba)₃(714mg、0.78mmol)を25℃で添加した。反応混合物をN₂雰囲気下、70℃で12時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆フラッシュ(FA条件; MeCN:H₂O 0~30%)によって精製し、凍結乾燥させて、1-クロロ-4-ジメチルホスホリル-2-フルオロベンゼン(1387mg、6.71mmol、収率86%)を淡黄色粉末として得た。MS(ESI): m/z = 207.0 [M+H]⁺

【0319】

実施例 C. 8

1-ブロモ-3-ジメチルホスホリル-5-フルオロベンゼン

1,4-ジオキサン(20mL)中の1-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨードベンゼン(2.0g、6.65mmol)の溶液に、TEA(2.32mL、16.6mmol)、ジメチルホスフィンオキシド(CAS: 7211-39-4)(545mg、6.9

8 mmol)、キサントホス(1923 mg、3.32 mmol)およびPd₂(dba)₃(609 mg、0.66 mmol)を加えた。反応混合物をN₂雰囲気下、60℃で16時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、フィルタを濃縮した。粗生成物を逆相HPLC(0.1%FA条件)によって精製し、凍結乾燥させて、1-ブロモ-3-ジメチルホスホリル-5-フルオロ-ベンゼン(1.36 g、5.42 mmol、収率81.5%)を褐色固体として得、これを¹H NMRによって確認した。MS(ESI): m/z = 251.1 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.68–7.62 (m, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)

【0320】

実施例C.9

1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホニル)ベンゼン

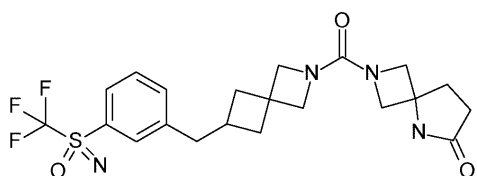
トリフルオロメチルベンゼン(80.0 mL、646 mmol)中の2-フルオロ-1-メチル-4-(トリフルオロメチルスルホニル)ベンゼン(4.2 g、17.3 mmol)の混合物に、N-ブロモスクシンイミド(6.33 g、35.6 mmol)および2,2-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(5.84 g、35.6 mmol)を添加した。反応混合物をN₂雰囲気下、90℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残渣を、PE/EtOAc(9:1)で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィによって精製すると、標記化合物(2.5 g、7.79 mmol、収率44.9%)が黄色油状物として得られた。¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.55 (s, 2H), 7.73–7.79 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.01, 1.28 Hz, 1H).

【0321】

実施例1

2-[6-[3-(トリフルオロメチルスルホニイミドイル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

【化115】



0℃に冷却したN,N-ジメチルホルムアミド(0.746 mL)中の2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン塩酸塩(A.1; CAS:1630906-86-3)(23 mg、0.141 mmol)の溶液に、DIPEA(128 mg、173 μL、0.990 mmol)を添加し、続いてビス(1,2,4-トリアゾール-1-イル)メタノン(24.4 mg、0.149 mmol)を添加し、その後、反応混合物を0℃で30分間撹拌した。[3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)フェニル]イミノ-ケト-(トリフルオロメチル)-λ6-スルファン; トシル酸(B.1)(72.9 mg、0.149 mmol)を反応混合物に添加し、次いで、これを50℃で18時間撹拌した。粗反応混合物を逆相HPLC精製に直接供すると、標記化合物28.9 mgが無色油状物として得られた。MS(ESI): m/z = 471.4 [M+H]⁺

【0322】

実施例1と同様に、以下の表の実施例を、それぞれのビルディングブロックA.XおよびB.Xを使用して生成した。

10

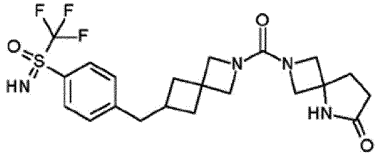
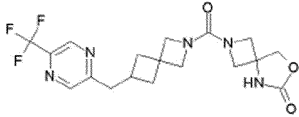
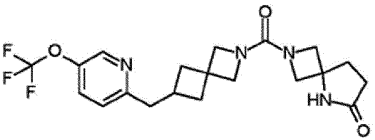
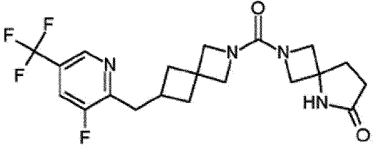
20

30

40

50

【表 2 2】

実施例	構造	系統名	ビルディング ブロック	MS、 ESI : m/z
2		2- [6- [4- (トリフルオロメチルスルホンイミドイル) ベンジル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1 および B. 2	471. 4 [M+H] ⁺
5		2- [6- [[5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2 (CA S : 1780 174-72 -2) および B. 4	412. 1 [M+H] ⁺
6		2- [6- [[5- (トリフルオロメトキシ) -2-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1 および B. 5	425. 3 [M+H] ⁺
7		2- [6- [[3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1 および B. 6	427. 3 [M+H] ⁺

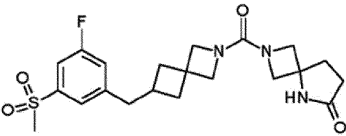
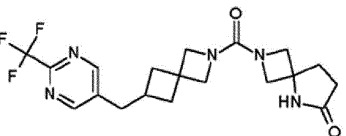
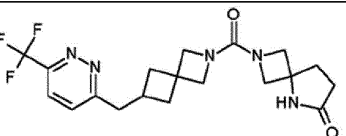
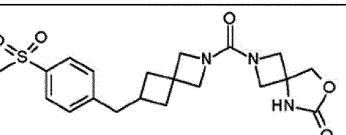
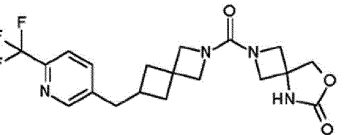
10

20

30

40

50

10		2-[6-(3-フル オロ-5-メシルーベ ンジル)-2-アザス ピロ[3.3]ヘプタ ン-2-カルボニル] -2,5-ジアザスピ ロ[3.4]オクタン -6-オン	A. 1および B. 9	436.3 [M+H] ⁺
11		2-[6-[[2- (トリフルオロメチ ル)ピリミジン-5- イル]メチル]-2- アザスピロ[3.3] ヘプタン-2-カルボ ニル]-2,5-ジア ザスピロ[3.4]オ クタン-6-オン	A. 1および B. 10	410.2 [M+H] ⁺
12		2-[6-[[6- (トリフルオロメチ ル)ピリダジン-3- イル]メチル]-2- アザスピロ[3.3] ヘプタン-2-カルボ ニル]-2,5-ジア ザスピロ[3.4]オ クタン-6-オン	A. 1および B. 11	409.4 [M+H] ⁺
13		2-[6-(4-メシ ルベンジル)-2-ア ザスピロ[3.3]ヘ プタン-2-カルボニ ル]-7-オキサ- 2,5-ジアザスピロ [3.4]オクタン- 6-オン	A. 2および B. 7	419.5 [M+H] ⁺
14		2-[6-[[6- (トリフルオロメチ ル)-3-ピリジル] メチル]-2-アザス ピロ[3.3]ヘプタ ン-2-カルボニル] -7-オキサ-2,5- ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オ ン	A. 2および B. 3	410.4 [M+H] ⁺

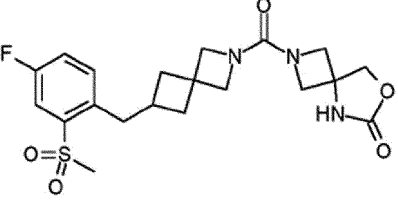
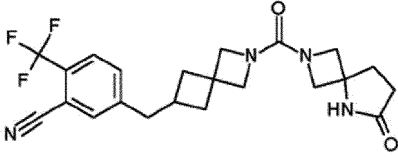
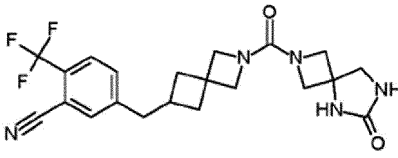
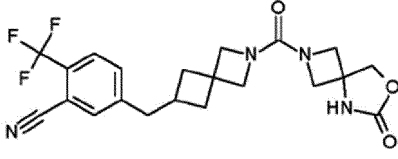
10

20

30

40

50

15		2-〔6-(4-フル オロ-2-メシル-ベン ジル)-2-アザス ピロ〔3.3〕ヘプタ ン-2-カルボニル〕 -7-オキサ-2,5- ジアザスピロ〔3. 4〕オクタン-6-オ ン	A. 2および B. 12	437.5 [M+H] ⁺
16		5-〔〔2-(6-ケ ト-2,5-ジアザス ピロ〔3.4〕オクタ ン-2-カルボニル) -2-アザスピロ 〔3.3〕ヘプタン- 6-イル〕メチル〕- 2-(トリフルオロメ チル)ベンゾニトリル	A. 1および B. 13	433.2 [M+H] ⁺
17		5-〔〔2-(6-ケ ト-2,5,7-トリ アザスピロ〔3.4〕 オクタン-2-カルボ ニル)-2-アザスピ ロ〔3.3〕ヘプタン -6-イル〕メチル〕 -2-(トリフルオロ メチル)ベンゾニトリ ル	A. 3 (CA S: 1609 406-92 -9) および B. 13	434.3 [M+H] ⁺
18		5-〔〔2-(6-ケ ト-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ 〔3.4〕オクタン- 2-カルボニル)-2- アザスピロ〔3. 3〕ヘプタン-6-イ ル〕メチル〕-2- (トリフルオロメチ ル)ベンゾニトリル	A. 2および B. 13	435.3 [M+H] ⁺

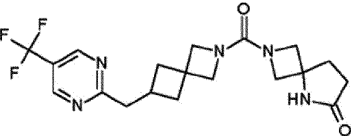
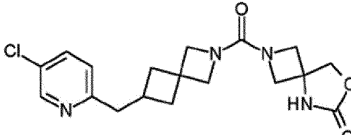
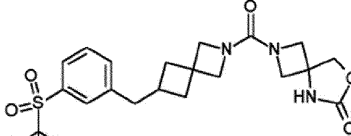
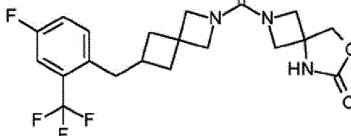
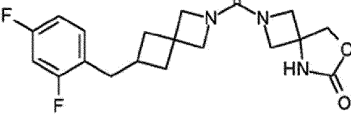
10

20

30

40

50

19		2-[6-[[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 14	410.3 [M+H] ⁺
20		2-[6-[(5-クロロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 15	377.1 [M+H] ⁺
21		2-[6-(3-トリフルリルベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 16	474.2 [M+H] ⁺
22		2-[6-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 17	428.2 [M+H] ⁺
23		2-[6-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 18	378.1 [M+H] ⁺

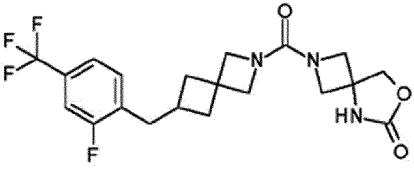
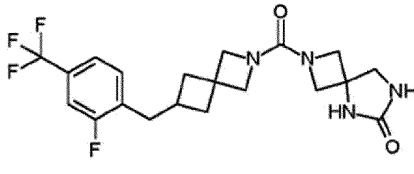
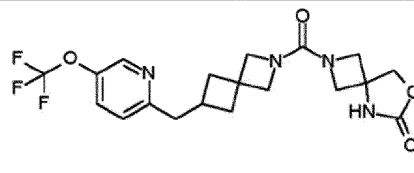
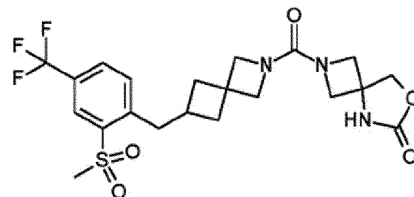
10

20

30

40

50

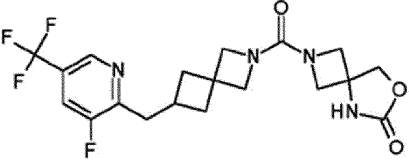
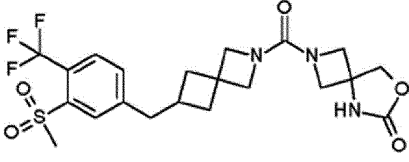
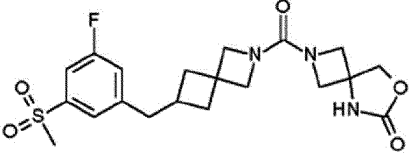
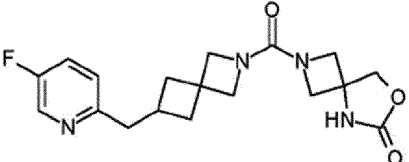
2 4		2-[6-[2-フル オロ-4-(トリフル オロメチル)ベンジ ル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]-7 -オキサ-2,5-ジ アザスピロ[3.4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 19	428.2 [M+H] ⁺
2 5		2-[6-[2-フル オロ-4-(トリフル オロメチル)ベンジ ル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]- 2,5,7-トリアザ スピロ[3.4]オク タン-6-オン	A. 3および B. 19	427.2 [M+H] ⁺
2 6		2-[6-[[5- (トリフルオロメトキ シ)-2-ピリジル] メチル]-2-アザス ピロ[3.3]ヘプタ ン-2-カルボニル] -7-オキサ-2,5 -ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オ ン	A. 2および B. 5	427.3 [M+H] ⁺
2 7		2-[6-[2-メシ ル-4-(トリフルオ ロメチル)ベンジ ル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]-7 -オキサ-2,5-ジ アザスピロ[3.4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 20	488.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

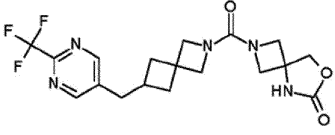
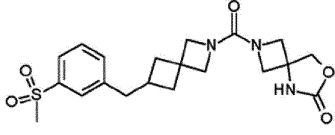
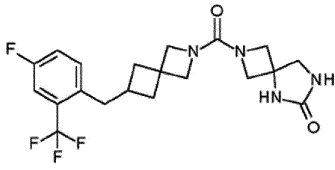
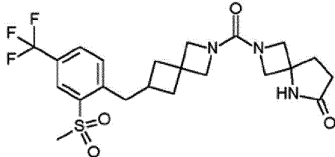
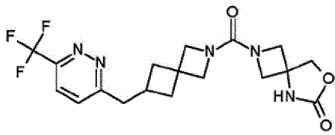
28		2-[6-[[3-フル ルオロ-5-(トリフ ルオロメチル)-2- ピリジル]メチル]- 2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カル ボニル]-7-オキサ -2,5-ジアザスピ ロ[3.4]オクタ ン-6-オン	A. 2および B. 6	429.2 [M+H] ⁺
29		2-[6-[3-メシ ル-4-(トリフル オロメチル)ベン ジル]-2-アザスピ ロ[3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]-7 -オキサ-2,5-ジ アザスピロ[3.4] オクタ-6-オン	A. 2および B. 21	488.3 [M+H] ⁺
30		2-[6-(3-フル オロ-5-メシル-ベ ンジル)-2-アザス ピロ[3.3]ヘプタ ン-2-カルボニル] -7-オキサ-2,5 -ジアザスピロ[3. 4]オクタ-6-オ ン	A. 2および B. 9	438.3 [M+H] ⁺
31		2-[6-[(5-フ ルオロ-2-ピリジ ル)メチル]-2-ア ザスピロ[3.3]ヘ プタン-2-カルボ ニル]-7-オキサ -2,5-ジアザスピ ロ[3.4]オクタ- 6-オン	A. 2および B. 22	361.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

3 2		2-〔6-〔〔2- (トリフルオロメチ ル)ピリミジン-5- イル〕メチル〕-2- アザスピロ〔3. 3〕 ヘプタン-2-カルボ ニル〕-7-オキサ- 2, 5-ジアザスピロ 〔3. 4〕オクタン- 6-オン	A. 2および B. 1 0	4 1 2. 2 [M+H] ⁺
3 3		2-〔6-〔3-メシ ルベンジル〕-2-ア ザスピロ〔3. 3〕ヘ プタン-2-カルボニ ル〕-7-オキサ- 2, 5-ジアザスピロ 〔3. 4〕オクタン- 6-オン	A. 2および B. 8	4 2 0. 2 [M+H] ⁺
3 4		2-〔6-〔4-フル オロ-2- (トリフル オロメチル) ベンジ ル〕-2-アザスピロ 〔3. 3〕ヘプタン- 2-カルボニル〕- 2, 5, 7-トリアザ スピロ〔3. 4〕オク タン-6-オン	A. 3および B. 1 7	4 2 7. 2 [M+H] ⁺
3 5		2-〔6-〔2-メシ ル-4- (トリフルオ ロメチル) ベンジル 〕-2-アザスピロ 〔3. 3〕ヘプタン- 2-カルボニル〕- 2, 5-ジアザスピロ 〔3. 4〕オクタン- 6-オン	A. 1および B. 2 0	4 8 6. 3 [M+H] ⁺
3 6		2-〔6-〔〔6- (トリフルオロメチ ル)ピリダジン-3- イル〕メチル〕-2- アザスピロ〔3. 3〕 ヘプタン-2-カルボ ニル〕-7-オキサ- 2, 5-ジアザスピロ 〔3. 4〕オクタン- 6-オン	A. 2および B. 1 1	4 1 2. 2 [M+H] ⁺

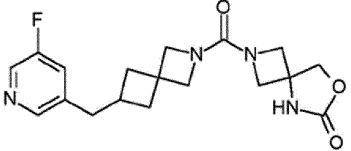
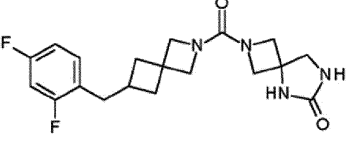
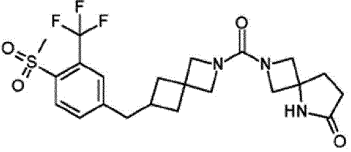
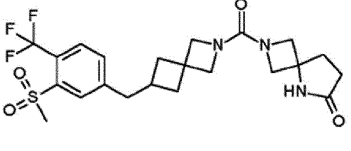
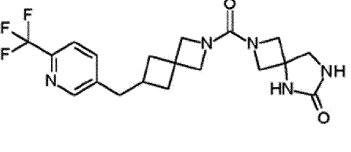
10

20

30

40

50

37		2-〔6-〔(5-フルオロ-3-ピリジル)メチル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 2および B. 23	361.1 〔M+H〕 ⁺
38		2-〔6-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-2,5,7-トリアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 3および B. 18	377.2 〔M+H〕 ⁺
39		2-〔6-〔4-メシル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 1および B. 24	486.3 〔M+H〕 ⁺
40		2-〔6-〔3-メシル-4-(トリフルオロメチル)ベンジル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 1および B. 21	486.3 〔M+H〕 ⁺
42		2-〔6-〔〔6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル〕メチル〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-2,5,7-トリアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 3および B. 3	410.2 〔M+H〕 ⁺

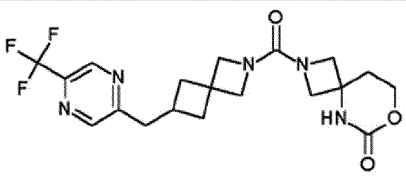
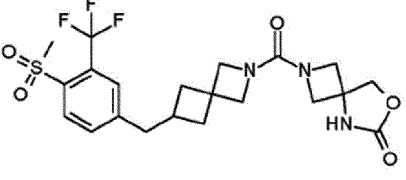
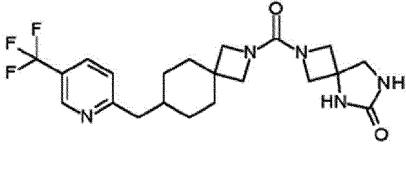
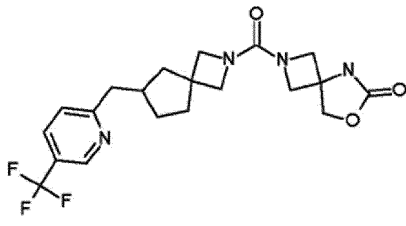
10

20

30

40

50

4 3		2- [6- [[5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサー 2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 4 (CAS : 1955505-70-0、Enamine、ENA508624399) およびB. 4	426. 2 [M+H] ⁺
4 4		2- [6- [4-メシル-3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサー 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2およびB. 24	488. 3 [M+H] ⁺
4 5		2- [7- [[5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -2, 5, 7-トリアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 3およびB. 25	438. 3 [M+H] ⁺
4 6		2- [6- [[5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] -7-オキサー 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2およびB. 26	425. 4 [M+H] ⁺

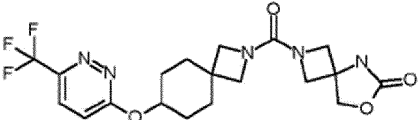
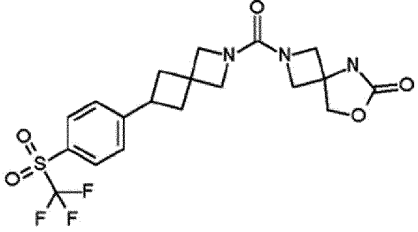
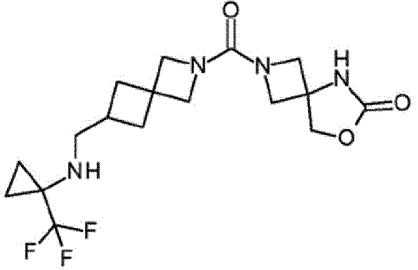
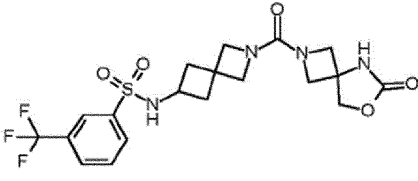
10

20

30

40

50

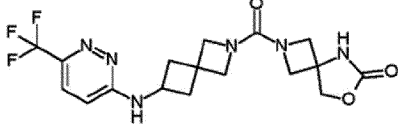
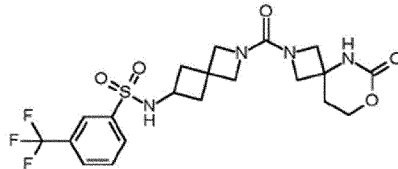
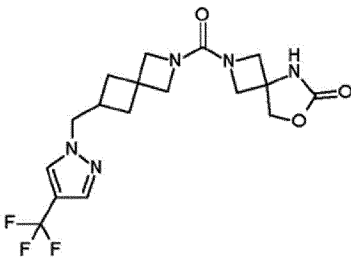
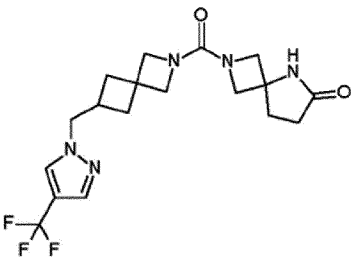
47		2-[7-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 27	442.3 [M+H] ⁺
48		2-[6-(4-トリフルイルフェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 28	401.1 [M+H] ⁺
49		2-[6-[[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]アミノ]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 29	389.2 [M+H] ⁺
50		N-[2-(6-ケト-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド	A. 2および B. 30	475.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

5 1		2-[6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジーン-3-イル]アミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 31	413.2 [M+H] ⁺
5 2		N-[2-(6-ケト-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド	A. 4および B. 30	489.2 [M+H] ⁺
5 3		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 32	400.3 [M+H] ⁺
5 4		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 32	398.3 [M+H] ⁺

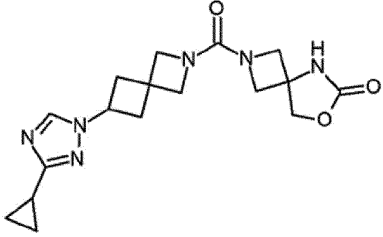
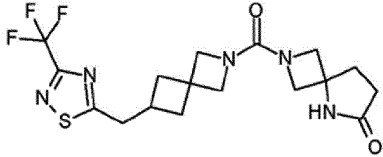
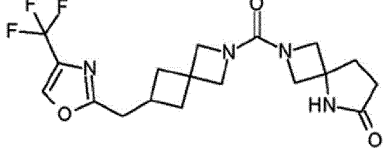
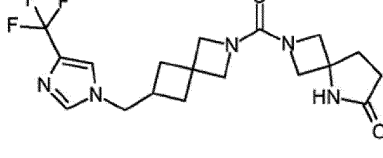
10

20

30

40

50

56		2-[6-(3-シクロプロピル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 33	359.2 [M+H] ⁺
57		2-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 34	416.3 [M+H] ⁺
58		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)オキサゾール-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 35	399.3 [M+H] ⁺
59		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 36	398.2 [M+H] ⁺

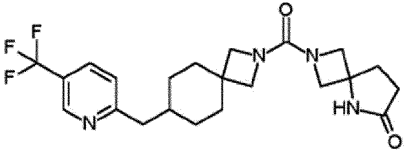
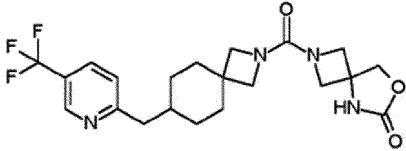
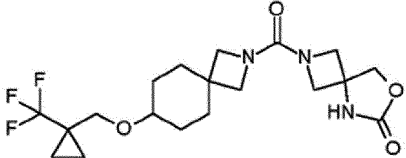
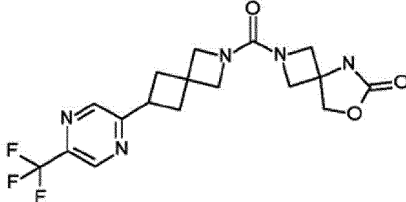
10

20

30

40

50

6 0		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 26	437.3 [M+H] ⁺
6 1		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 26	439.3 [M+H] ⁺
6 2		2-[7-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 37	418.3 [M+H] ⁺
6 3		2-[6-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 38	398.2 [M+H] ⁺

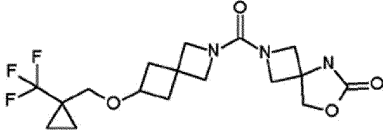
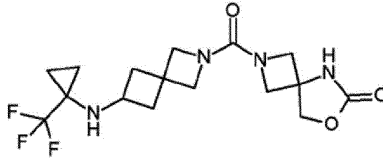
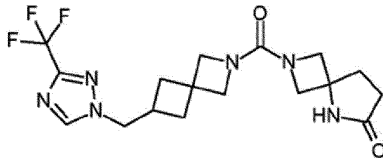
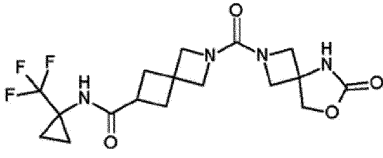
10

20

30

40

50

6 4		2- [6- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサー 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 3 9	3 9 0. 2 [M+H] ⁺
6 5		2- [6- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] アミノ] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサー 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 4 0	3 7 5. 2 [M+H] ⁺
6 6		2- [6- [[3- (トリフルオロメチル) -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 4 1	3 9 9. 4 [M+H] ⁺
6 7		2- (6-ケト-7-オキサー 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -N- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボキサミド	A. 2および B. 4 2	4 0 3. 2 [M+H] ⁺

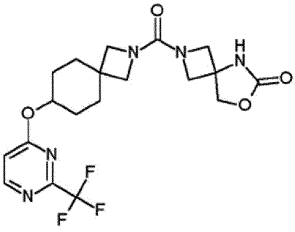
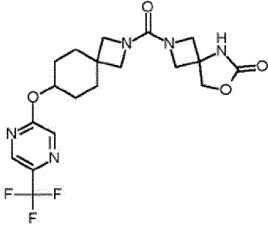
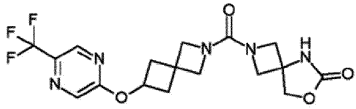
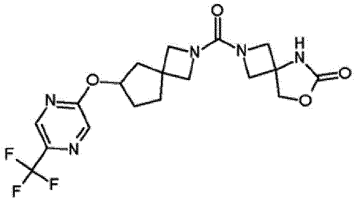
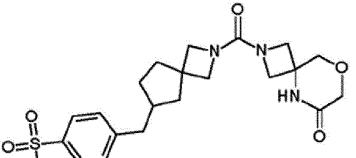
10

20

30

40

50

6 8		2- [7- [2- (トリフルオロメチル) ピラジン-4-イル] オキシ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 4 3	4 4 2. 3 [M+H] ⁺
6 9		2- [7- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 4 4	4 4 2. 3 [M+H] ⁺
7 0		2- [6- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 4 5	4 1 4. 2 [M+H] ⁺
7 1		2- [6- [5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] オキシ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 4 6	4 2 8. 2 [M+H] ⁺
7 2		2- [6- (4-メシルベンジル) -2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] -8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A 5および B. 4 7	4 4 8. 3 [M+H] ⁺

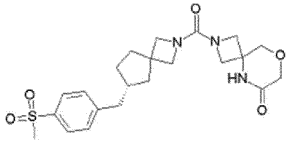
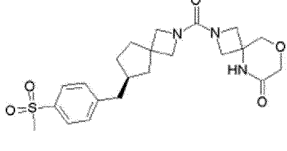
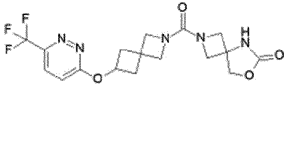
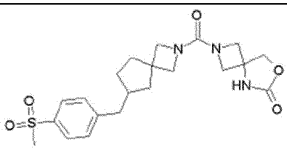
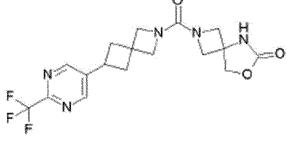
10

20

30

40

50

7 3	 エナンチオマーをキラルSFCにより実施例72から分離し、任意に割り当てた。	2-[(6S)-6-(4-メシルベンジル)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 47	448.3 [M+H] ⁺
7 4	 エナンチオマーをキラルSFCにより実施例72から分離し、任意に割り当てた。	2-[(6R)-6-(4-メシルベンジル)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 47	448.3 [M+H] ⁺
7 6		2-[6-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 48	414.2 [M+H] ⁺
7 7		2-[6-(4-メシルベンジル)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 47	434.4 [M+H] ⁺
7 8		2-[6-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 49	398.1 [M+H] ⁺

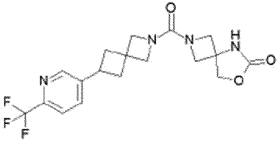
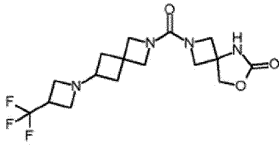
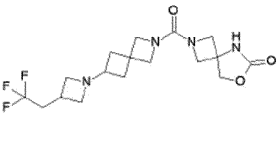
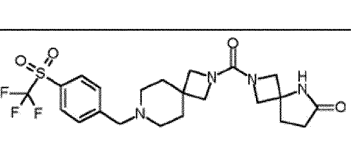
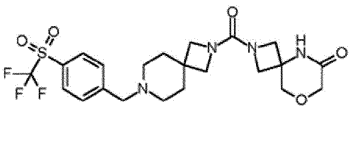
10

20

30

40

50

79		2-[6-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 50	397.1 [M+H] ⁺
80		2-[6-[3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 51	375.2 [M+H] ⁺
81		2-[6-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-1-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 52	389.2 [M+H] ⁺
82		2-[7-(4-トリフルリルベンジル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 53	501.2 [M+H] ⁺
83		2-[7-(4-トリフルリルベンジル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 53	517.3 [M+H] ⁺

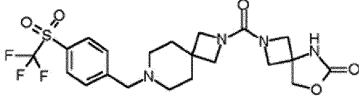
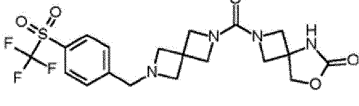
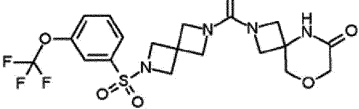
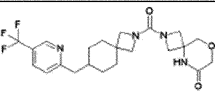
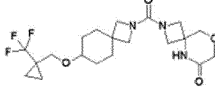
10

20

30

40

50

8 4		2-[7-(4-トリ フルルペンジル)- 2,7-ジアザスピロ [3.5]ノナン-2 -カルボニル]-7- オキサー-2,5-ジア ザスピロ[3.4]オ クタン-6-オン	A. 2および B. 53	503.2 [M+H] ⁺
8 5		2-[6-(4-トリ フルルペンジル)- 2,6-ジアザスピロ [3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]-7- オキサー-2,5-ジ アザスピロ[3.4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 54	475.2 [M+H] ⁺
8 6		2-[2-[3-(ト リフルオロメトキシ) フェニル]スルホニル -2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン -6-カルボニル]- 8-オキサー-2,5- ジアザスピロ[3. 5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 55	491.2 [M+H] ⁺
8 7		2-[7-[[5- (トリフルオロメチ ル)-2-ピリジル] メチル]-2-アザス ピロ[3.5]ノナン -2-カルボニル]- 8-オキサー-2,5- ジアザスピロ[3. 5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 25	453.4 [M+H] ⁺
8 8		2-[7-[[1- (トリフルオロメチ ル)シクロプロピル] メトキシ]-2-アザ スピロ[3.5]ノナ ン-2-カルボニル] -8-オキサー-2,5- ジアザスピロ[3. 5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 37	432.3 [M+H] ⁺

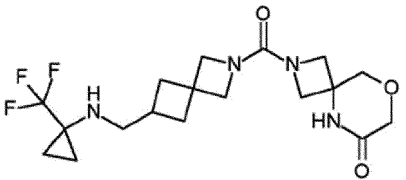
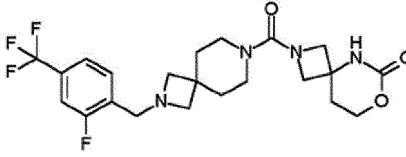
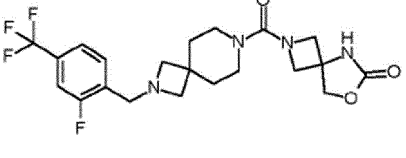
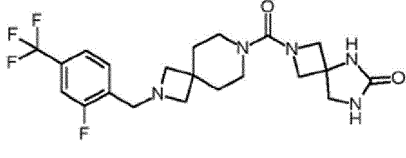
10

20

30

40

50

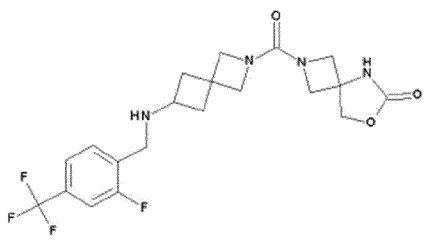
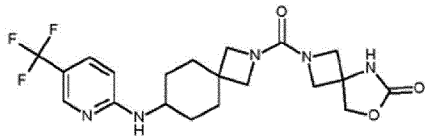
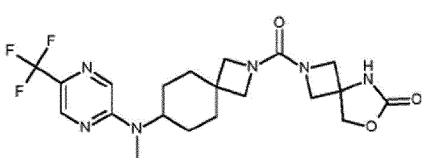
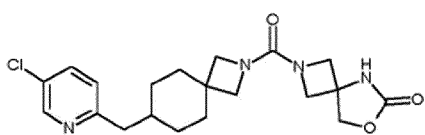
8 9		2- [6- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] アミノ] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 2 9	4 0 3. 3 [M+H] ⁺
9 1		2- [2- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 4および B. 5 6	4 7 1. 2 [M+H] ⁺
9 2		2- [2- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 5 6	4 5 7. 2 [M+H] ⁺
9 3		2- [2- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボニル] -2, 5, 7-トリアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 3および B. 5 6	4 5 6. 2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

9 4		2-[6-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 125	443.2 [M+H] ⁺
9 5		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]アミノ]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 369	440.3 [M+H] ⁺
9 6		2-[7-[メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]アミノ]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 368	455.3 [M+H] ⁺
9 7		2-[7-[(5-クロロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 87	405.2 [M+H] ⁺

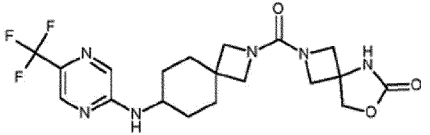
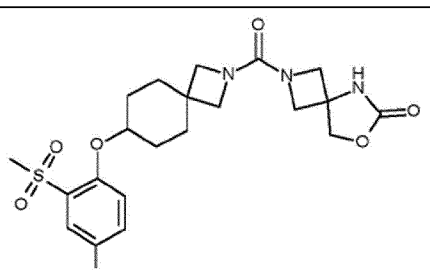
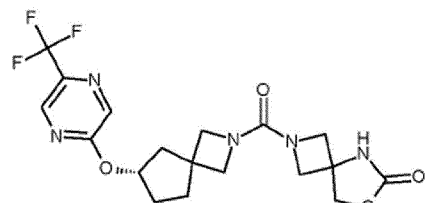
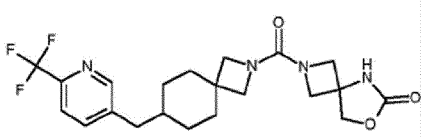
10

20

30

40

50

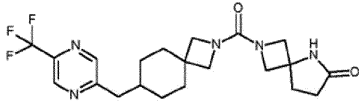
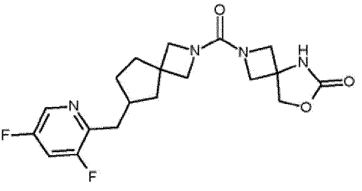
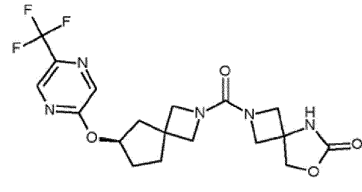
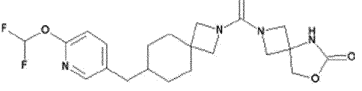
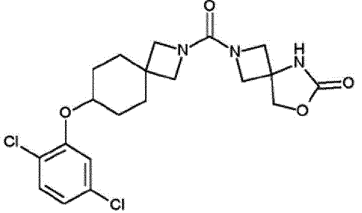
98		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]アミノ]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 265	441.3 [M+H] ⁺
99		2-[7-(4-フルオロ-2-メシルフェノキシ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 269	468.3 [M+H] ⁺
100	 キラルSFCによって分離されたエナンチオマー、任意に割り当てた	2-[(6S)-6-[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 319	428.2 [M+H] ⁺
101		2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 88	439.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

102		2-〔7-〔〔5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル〕メチル〕-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボニル〕-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 1および B. 86	438.3 [M+H] ⁺
103		2-〔6-〔(3,5-ジフルオロ-2-ピリジル)メチル〕-2-アザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボニル〕-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 2および B. 92	393.3 [M+H] ⁺
104	 キラルSFCによって分離されたエナンチオマー、任意に割り当てた	2-〔(6R)-6-〔5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル〕オキシ-2-アザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボニル〕-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 2および B. 319	428.2 [M+H] ⁺
105		2-〔7-〔〔6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル〕メチル〕-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボニル〕-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 2および B. 320	437.2 [M+H] ⁺
106		2-〔7-(2,5-ジクロロフェノキシ)-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボニル〕-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 2および B. 260	440.1 [M+H] ⁺

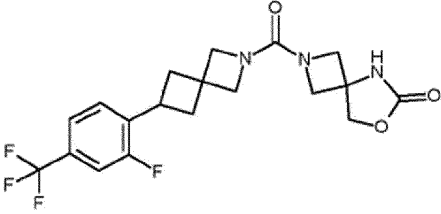
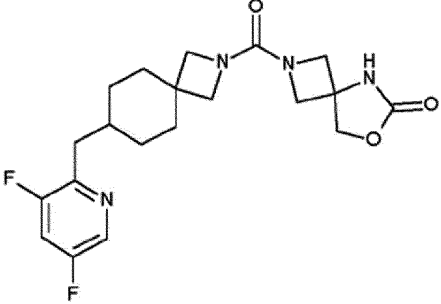
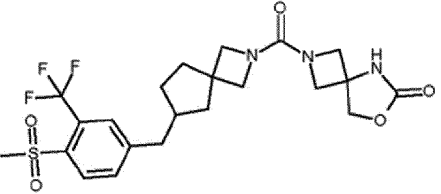
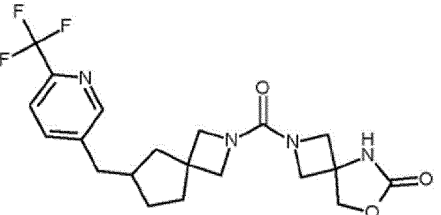
10

20

30

40

50

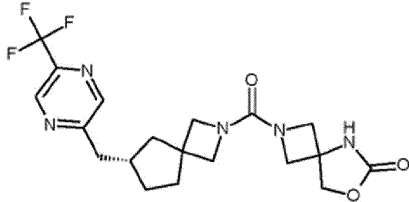
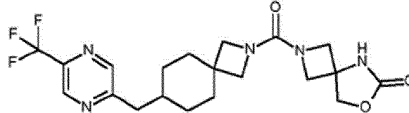
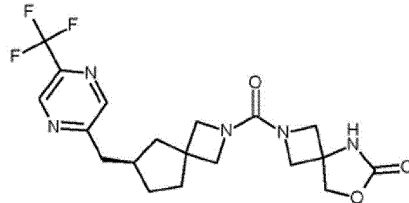
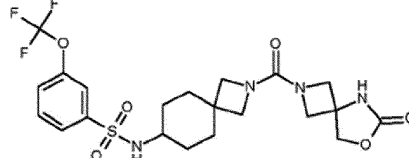
107		2-[6-[2-フル オロ-4-(トリフル オロメチル)フェニ ル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]-7 -オキサ-2,5-ジ アザスピロ[3.4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 328	414.2 [M+H] ⁺
108		2-[7-[(3,5- ジフルオロ-2-ピ リジル)メチル]-2 -アザスピロ[3. 5]ノナン-2-カル ボニル]-7-オキサ -2,5-ジアザスピ ロ[3.4]オクタン -6-オン	A. 2および B. 89	407.2 [M+H] ⁺
109		2-[6-[4-メシ ル-3-(トリフルオ ロメチル)ベンジル]-2-アザスピロ [3.4]オクタン- 2-カルボニル]-7 -オキサ-2,5-ジ アザスピロ[3.4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 96	502.5 [M+H] ⁺
110		2-[6-[[6- (トリフルオロメチ ル)-3-ピリジル] メチル]-2-アザス ピロ[3.4]オクタ ン-2-カルボニル] -7-オキサ-2,5 -ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オ ン	A. 2および B. 95	425.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

111		2-[(6S)-6-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および P. 92	426.3 [M+H] ⁺
112		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 86	440.3 [M+H] ⁺
113		2-[(6R)-6-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および P. 93	426.3 [M+H] ⁺
114		N-[2-(6-ケト-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド	A. 2および B. 262	319.2 [M+H] ⁺

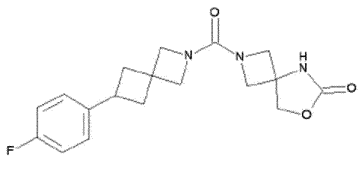
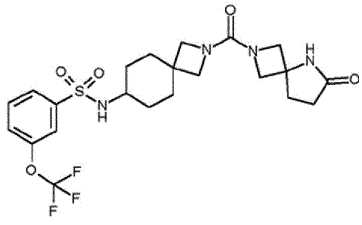
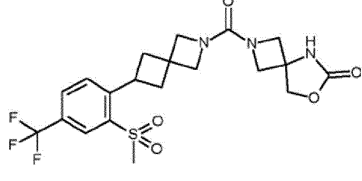
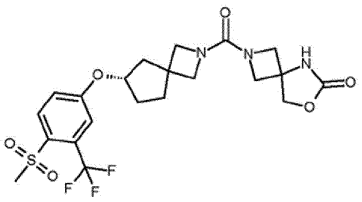
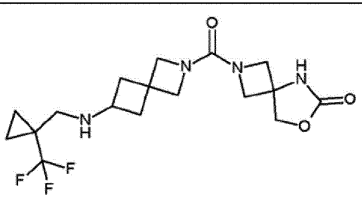
10

20

30

40

50

115		2-[[6-[(4-フル オロフェニル)-2- アザスピロ[3.3] ヘプタン-2-カルボ ニル]-7-オキサー 2,5-ジアザスピロ [3.4]オクタン- 6-オン	A. 2および B. 370	374.2 [M+H] ⁺
116		N-[[2-[(6-ケト -2,5-ジアザスピ ロ[3.4]オクタン -2-カルボニル)- 2-アザスピロ[3. 5]ノナン-7-イ ル]-3-(トリフル オロメトキシ)ベンゼ ンスルホンアミド	A. 1および B. 262	517.3 [M+H] ⁺
117		2-[[6-[[2-メシ ル-4-(トリフルオ ロメチル)フェニル] -2-アザスピロ [3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]-7- オキサー2,5-ジ アザスピロ[3.4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 371	474.2 [M+H] ⁺
118		2-[(6S)-6- [[4-メシル-3- (トリフルオロメチ ル)フェノキシ]-2- アザスピロ[3. 4]オクタン-2-カ ルボニル]-7-オキ サー2,5-ジアザ スピロ[3.4]オク タン-6-オン	A. 2および B. 98	504.4 [M+H] ⁺
119		2-[[6-[[1- (トリフルオロメチ ル)シクロプロピル] メチルアミノ]-2- アザスピロ[3.3] ヘプタン-2-カルボ ニル]-7-オキサー 2,5-ジアザスピロ [3.4]オクタン- 6-オン	A. 2および B. 156	389.2 [M+H] ⁺

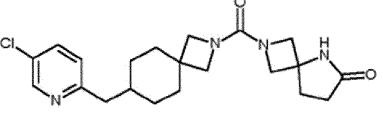
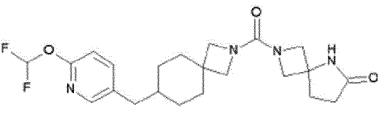
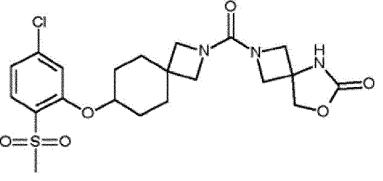
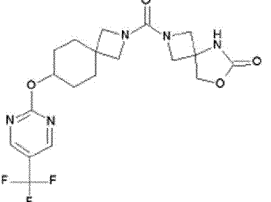
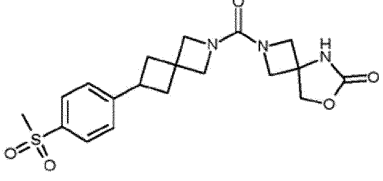
10

20

30

40

50

1 2 0		2-[7-[(5-クロロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 87	403.2 [M+H] ⁺
1 2 1		2-[7-[[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 320	435.3 [M+H] ⁺
1 2 2		2-[7-(5-クロロ-2-メシルフェノキシ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 264	484.2 [M+H] ⁺
1 2 3		2-[7-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 85	442.3 [M+H] ⁺
1 2 4		2-[6-(4-メシルフェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 124	406.2 [M+H] ⁺

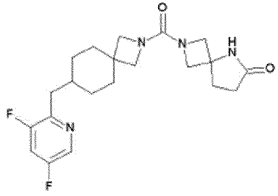
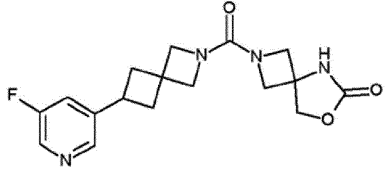
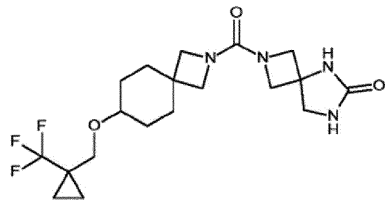
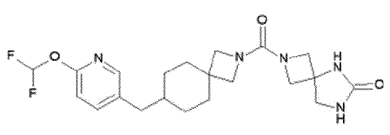
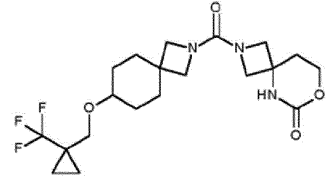
10

20

30

40

50

1 2 5		2-[7-[(3, 5-ジフルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 8 9	4 0 5. 3 [M+H] ⁺
1 2 6		2-[6-(5-フルオロ-3-ピリジル)-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 3 2 5	3 4 7. 1 [M+H] ⁺
1 2 7		2-[7-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-2-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-カルボニル]-2, 5, 7-トリアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オン	A. 3および B. 3 7	4 1 7. 3 [M+H] ⁺
1 2 8		2-[7-[[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-カルボニル]-2, 5, 7-トリアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オン	A. 3および B. 3 2 0	4 3 6. 3 [M+H] ⁺
1 3 0		2-[7-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]-2-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-6-オン	A. 4および B. 3 7	4 3 2. 3 [M+H] ⁺

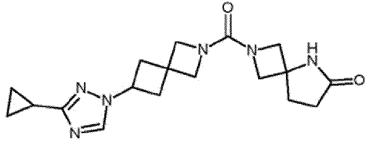
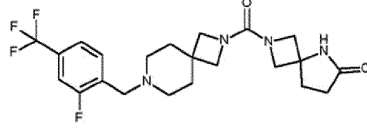
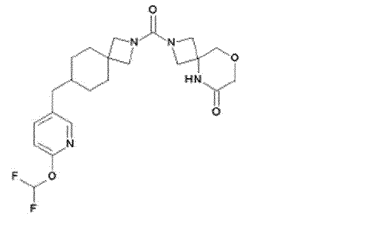
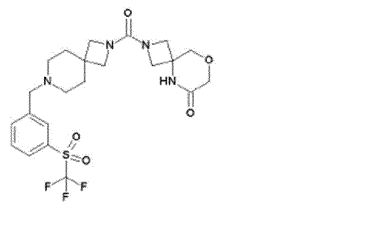
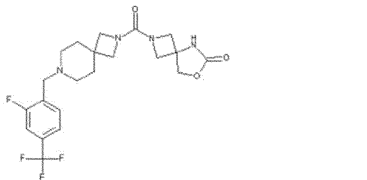
10

20

30

40

50

1 3 1		2- [6- (3-シクロプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 3 3	3 5 7. 2 [M+H] ⁺
1 3 2		2- [7- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 1 1 7	4 5 5. 3 [M+H] ⁺
1 3 3		2- [7- [[6- (ジフルオロメトキシ) -3-ピリジル] メチル] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -8-オキサー-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 3 2 0	4 5 1. 4 [M+H] ⁺
1 3 4		2- [7- (3-トリフルリルベンジル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -8-オキサー-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 1 2 0	5 1 7. 4 [M+H] ⁺
1 3 5		2- [7- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサー-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 1 1 7	4 5 7. 2 [M+H] ⁺

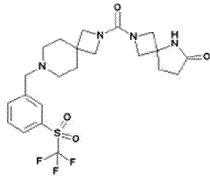
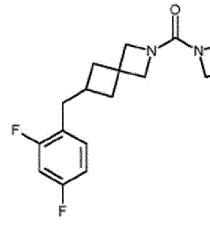
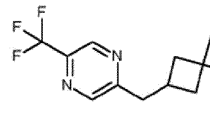
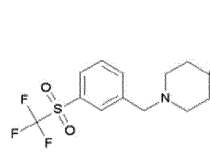
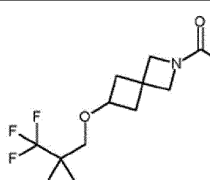
10

20

30

40

50

136		2-[7-(3-トリ フリルベンジル)- 2, 7-ジアザスピロ [3. 5]ノナン-2 -カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3. 4]オクタン- 6-オン	A. 1および B. 120	501. 2 [M+H] ⁺
137		2-[6-(2, 4- ジフルオロベンジル)- 2-アザスピロ [3. 3]ヘプタン- 2-カルボニル]-8 -オキサ-2, 5-ジ アザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 18	392. 3 [M+H] ⁺
138		2-[6-[[5- (トリフルオロメチ ル)ピラジン-2-イ ル]メチル]-2-ア ザスピロ [3. 3]ヘ プタン-2-カルボニ ル]-8-オキサ- 2, 5-ジアザスピロ [3. 5]ノナン-6 -オン	A. 5および B. 4	426. 2 [M+H] ⁺
139		2-[7-(3-トリ フリルベンジル)- 2, 7-ジアザスピロ [3. 5]ノナン-2 -カルボニル]-7- オキサ-2, 5-ジア ザスピロ [3. 4]オ クタン-6-オン	A. 2および B. 120	503. 2 [M+H] ⁺
140		2-[6-[[1- (トリフルオロメチ ル)シクロプロピル メトキシ]-2-アザ スピロ [3. 3]ヘプ タン-2-カルボニ ル]-8-オキサ- 2, 5-ジアザスピロ [3. 5]ノナン-6 -オン	A. 5および B. 39	404. 3 [M+H] ⁺

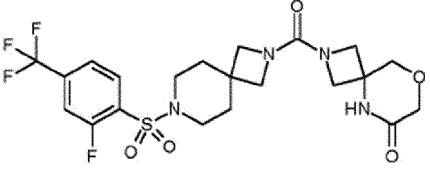
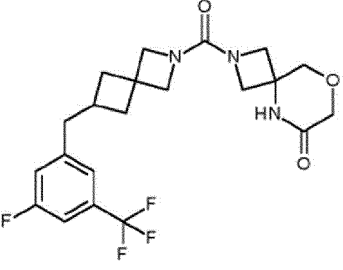
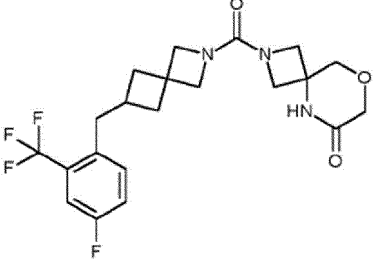
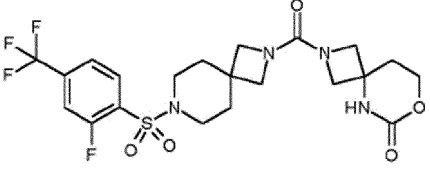
10

20

30

40

50

1 4 1		2- [7- [2-フル オロ-4- (トリフル オロメチル) フェニ ル] スルホニル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2 -カルボニル] -8- オキサ-2, 5-ジア ザスピロ [3. 5] ノ ナン-6-オン	A. 5および B. 1 6 8	5 2 1. 2 [M+H] ⁺
1 4 2		2- [6- [3-フル オロ-5- (トリフル オロメチル) ベンジ ル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン- 2-カルボニル] -8- オキサ-2, 5-ジ アザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 7 7	4 4 2. 3 [M+H] ⁺
1 4 3		2- [6- [4-フル オロ-2- (トリフル オロメチル) ベンジ ル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン- 2-カルボニル] -8- オキサ-2, 5-ジ アザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 1 7	4 4 2. 3 [M+H] ⁺
1 4 4		2- [7- [2-フル オロ-4- (トリフル オロメチル) フェニ ル] スルホニル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2 -カルボニル] -7- オキサ-2, 5-ジア ザスピロ [3. 5] ノ ナン-6-オン	A. 4および B. 1 6 8	5 2 1. 2 [M+H] ⁺

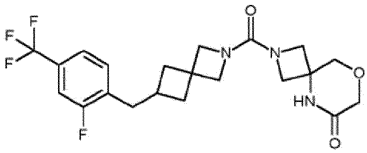
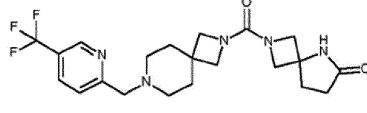
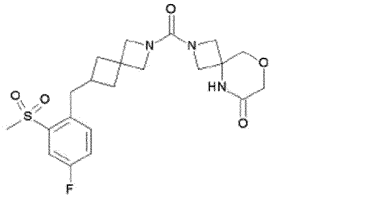
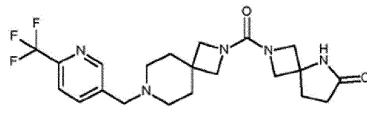
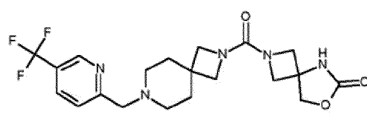
10

20

30

40

50

145		2-〔6-〔2-フル オロ-4-（トリフル オロメチル）ベンジ ル〕-2-アザスピロ 〔3. 3〕ヘプタン- 2-カルボニル〕-8 -オキサ-2, 5-ジ アザスピロ〔3. 5〕 ノナン-6-オン	A. 5および B. 19	442.4 [M+H] ⁺
146		2-〔7-〔〔5- （トリフルオロメチ ル）-2-ピリジル〕 メチル〕-2, 7-ジ アザスピロ〔3. 5〕 ノナン-2-カルボニ ル〕-2, 5-ジアザ スピロ〔3. 4〕オク タン-6-オン	A. 1および B. 118	438.3 [M+H] ⁺
147		2-〔6-（4-フル オロ-2-メシル-ベ ンジル）-2-アザス ピロ〔3. 3〕ヘプタ ン-2-カルボニル〕 -8-オキサ-2, 5 -ジアザスピロ〔3. 5〕ノナン-6-オン	A. 5および B. 12	452.2 [M+H] ⁺
148		2-〔7-〔〔6- （トリフルオロメチ ル）-3-ピリジル〕 メチル〕-2, 7-ジ アザスピロ〔3. 5〕 ノナン-2-カルボニ ル〕-2, 5-ジアザ スピロ〔3. 4〕オク タン-6-オン	A. 1および B. 116	438.3 [M+H] ⁺
149		2-〔7-〔〔5- （トリフルオロメチ ル）-2-ピリジル〕 メチル〕-2, 7-ジ アザスピロ〔3. 5〕 ノナン-2-カルボニ ル〕-7-オキサ- 2, 5-ジアザスピロ 〔3. 4〕オクタン- 6-オン	A. 2および B. 118	440.4 [M+H] ⁺

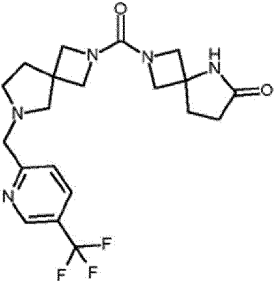
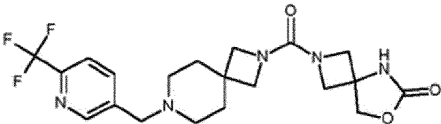
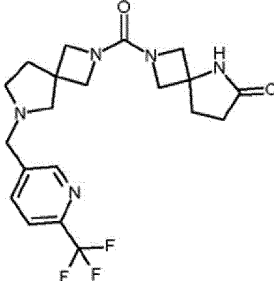
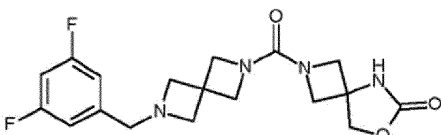
10

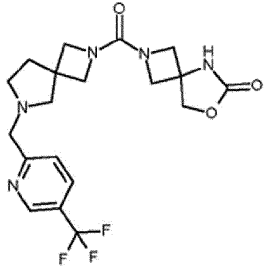
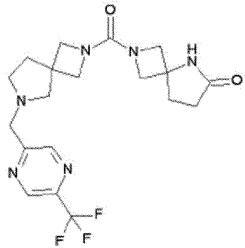
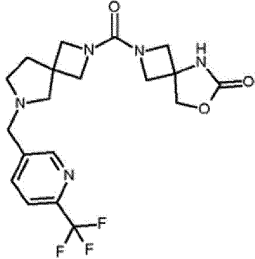
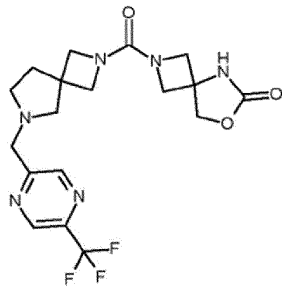
20

30

40

50

150		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 122	424.4 [M+H] ⁺	10
151		2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 116	440.4 [M+H] ⁺	20
152		2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 326	424.4 [M+H] ⁺	30
153		2-[6-(3,5-ジフルオロベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 100	379.2 [M+H] ⁺	40

1 5 4		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 1 2 2	4 2 6. 3 [M+H] ⁺
1 5 5		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 1 2 4	4 2 5. 4 [M+H] ⁺
1 5 6		2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 3 2 6	4 2 6. 3 [M+H] ⁺
1 5 7		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 1 2 4	4 2 7. 3 [M+H] ⁺

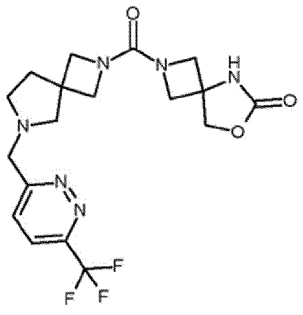
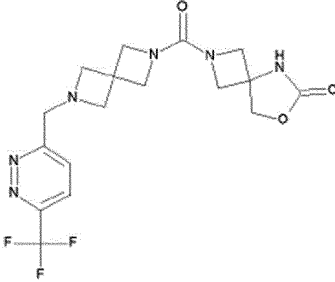
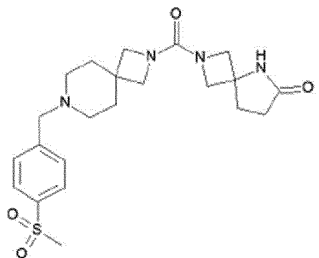
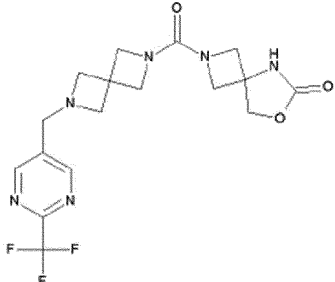
10

20

30

40

50

158		2- [7- [[6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] メチル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 123	427. 3 [M+H] ⁺
159		2- [6- [[6- (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル] メチル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 101	413. 1 [M+H] ⁺
160		2- [7- (4-メシルベンジル) -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 119	447. 3 [M+H] ⁺
161		2- [6- [[2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] メチル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 103	413. 2 [M+H] ⁺

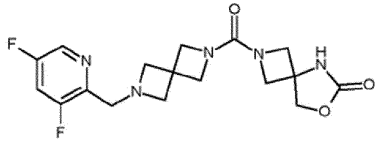
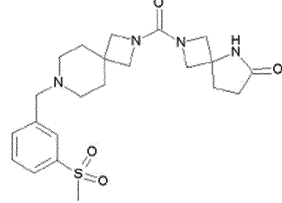
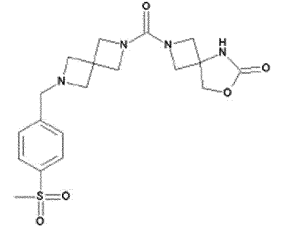
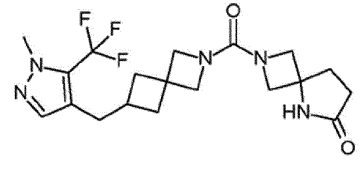
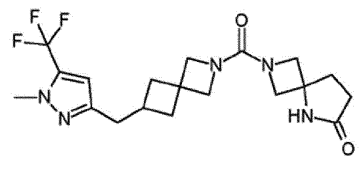
10

20

30

40

50

162		2-[6-[(3,5-ジフルオロ-2-ピリジル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 106	380.2 [M+H] ⁺
163		2-[7-(3-メシルベンジル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 121	447.3 [M+H] ⁺
164		2-[6-(4-メシルベンジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 107	421.2 [M+H] ⁺
165		2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 308	412.2 [M+H] ⁺
166		2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 309	412.3 [M+H] ⁺

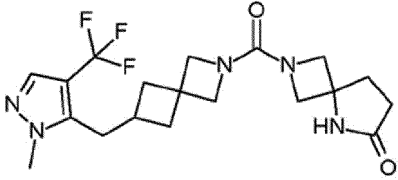
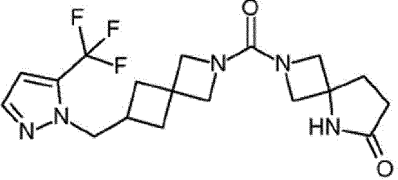
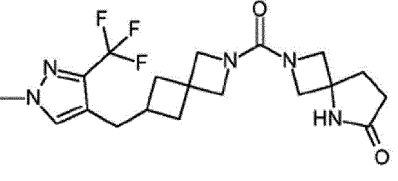
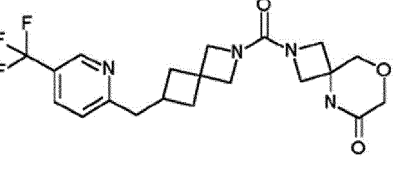
10

20

30

40

50

167		2-[6-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 310	412.2 [M+H] ⁺
168		2-[6-[[5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 311	398.2 [M+H] ⁺
169		2-[6-[[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 312	412.2 [M+H] ⁺
170		2-[6-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 69	425.3 [M+H] ⁺

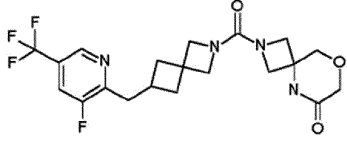
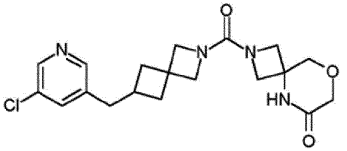
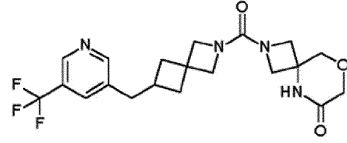
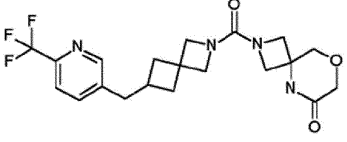
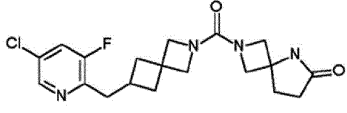
10

20

30

40

50

171		2-[6-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 6	443.3 [M+H] ⁺
172		2-[6-[(5-クロロ-3-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 70	391.2 [M+H] ⁺
173		2-[6-[[5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 71	425.3 [M+H] ⁺
174		2-[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 3	425.3 [M+H] ⁺
175		2-[6-[(5-クロロ-3-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 305	393.2 [M+H] ⁺

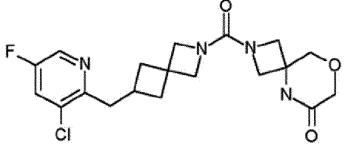
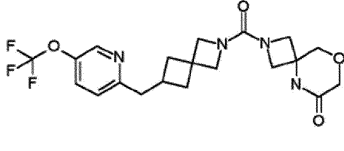
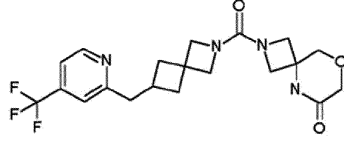
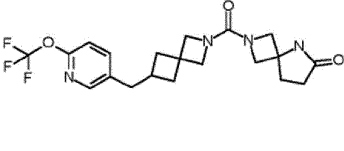
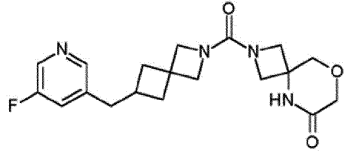
10

20

30

40

50

176		2-[6-[(3-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 73	409.2 [M+H] ⁺
177		2-[6-[[5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 5	441.3 [M+H] ⁺
178		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 74	425.3 [M+H] ⁺
179		2-[6-[[6-(トリフルオロメトキシ)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 302	425.3 [M+H] ⁺
180		2-[6-[(5-フルオロ-3-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 23	375.2 [M+H] ⁺

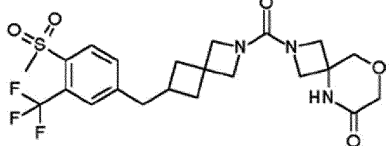
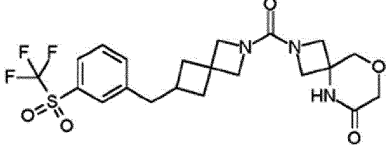
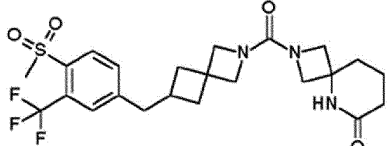
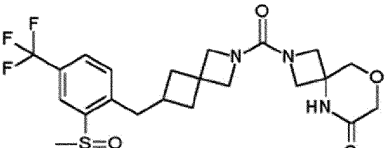
10

20

30

40

50

181		2-[6-[[4-メ チルスルホニル-3- (トリフルオロメチ ル)フェニル]メチ ル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]-8- -オキサー2,5-ジ アザスピロ[3.5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 24	488.2 [M+H] ⁺
182		2-[6-[[3- (トリフルオロメチ ルスルホニル)フェニ ル]メチル]-2-ア ザスピロ[3.3]ヘ プタン-2-カルボニ ル]-8-オキサー 2,5-ジアザスピロ [3.5]ノナン-6 -オン	A. 5および B. 16	500.2 [M+H] ⁺
183		2-[6-[[4-メ チルスルホニル-3- (トリフルオロメチ ル)フェニル]メチ ル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]- 2,5-ジアザスピロ [3.5]ノナン-6 -オン	A. 6および B. 24	502.3 [M+H] ⁺
184		2-[6-[[2-メ チルスルホニル-4- (トリフルオロメチ ル)フェニル]メチ ル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]-8- -オキサー2,5-ジ アザスピロ[3.5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 19	500.2 [M+H] ⁺

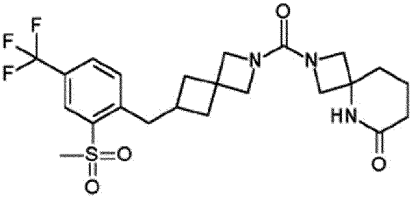
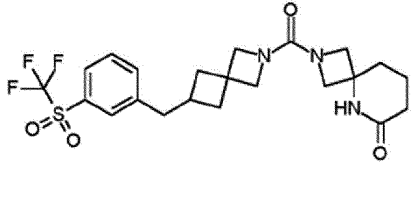
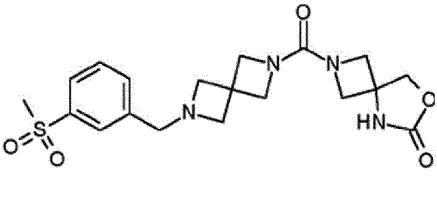
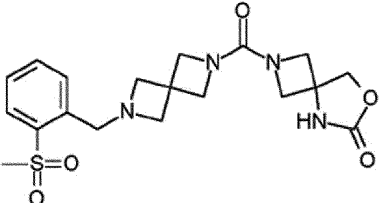
10

20

30

40

50

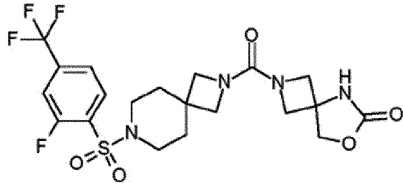
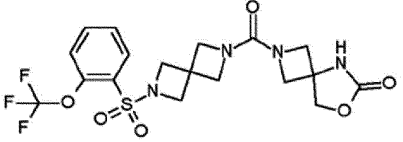
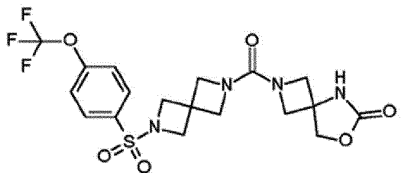
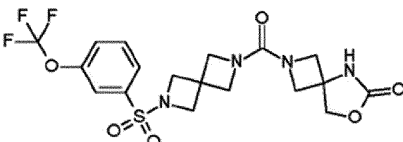
185		2-[6-[[2-メチルスルホニル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 19	486.2 [M+H] ⁺
186		2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 16	421.2 [M+H] ⁺
187		2-[6-[(3-メチルスルホニルフェニル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 108	421.2 [M+H] ⁺
188		2-[6-[(2-メチルスルホニルフェニル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 109	421.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

189		2-[7-[2-フル オロ-4-(トリフル オロメチル)フェニ ル]スルホニル-2, 7-ジアザスピロ [3.5]ノナン-2 -カルボニル]-7- オキサ-2,5-ジア ザスピロ[3.4]オ クタン-6-オン	A. 2および B. 168	507.2 [M+H] ⁺
190		2-[2-[2-(トリ フルオロメトキシ) フェニル]スルホニル -2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン -6-カルボニル]- 7-オキサ-2,5- ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オ ン	A. 2および B. 57	477.2 [M+H] ⁺
191		2-[2-[4-(トリ フルオロメトキシ) フェニル]スルホニル -2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン -6-カルボニル]- 7-オキサ-2,5- ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オ ン	A. 2および B. 56	477.2 [M+H] ⁺
192		2-[2-[3-(トリ フルオロメトキシ) フェニル]スルホニル -2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン -6-カルボニル]- 7-オキサ-2,5- ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オ ン	A. 2および B. 55	477.2 [M+H] ⁺

10

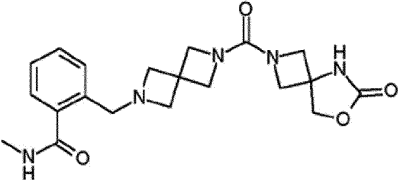
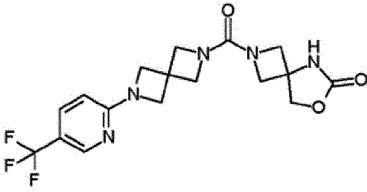
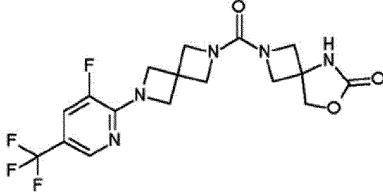
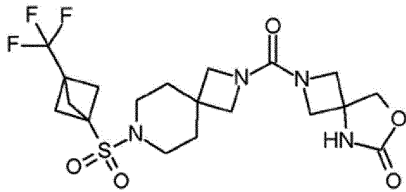
20

30

40

50

193		N- (1-メチルシクロプロピル) -6- (6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-スルホンアミド	A. 2および B. 149	386. 2 [M+H] ⁺
195		2- [2- [4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 59	479. 1 [M+H] ⁺
196		2- [2- [[5- (トリフルオロメチル) -3-ピリジル] スルホニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 68	462. 2 [M+H] ⁺
197		6- (6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -N- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メチル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-スルホンアミド	A. 2および B. 152	454. 2 [M+H] ⁺

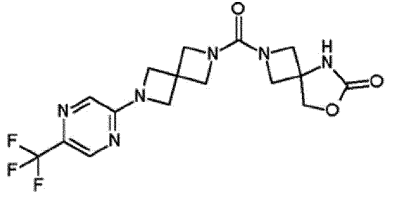
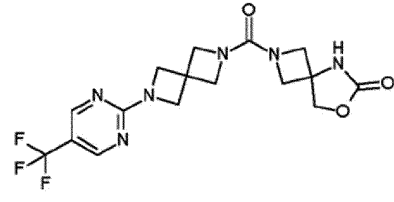
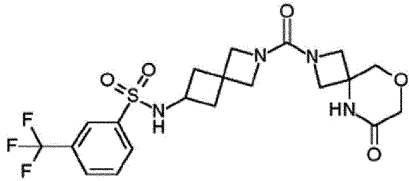
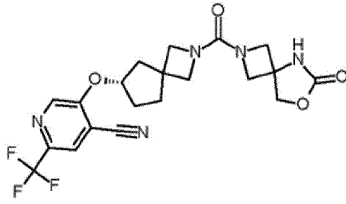
201		N-メチル-2-[[2-(6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] メチル] ベンズアミド	A. 2および B. 113	400. 2 [M+H] ⁺
202		2-[[6-[[5-(トリフルオロメチル) -2-ピリジル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 366	398. 2 [M+H] ⁺
203		2-[[6-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) -2-ピリジル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 367	416. 2 [M+H] ⁺
204		2-[[7-[[[3-(トリフルオロメチル) -1-ビスシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] スルホニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 2および B. 167	479. 2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

206		2-〔6-〔5-（トリフルオロメチル）ピラジン-2-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサー2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 2および B. 153	399.1 [M+H] ⁺
207		2-〔6-〔5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル〕-2,6-ジアザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボニル〕-7-オキサー2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-オン	A. 2および B. 372	399.1 [M+H] ⁺
208		N-〔2-（6-オキソ-8-オキサー2,5-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-カルボニル）-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド	A. 5および B. 30	487.2 [M-H] ⁻
209		5-〔〔(6S)-2-（6-オキソ-7-オキサー2,5-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-2-カルボニル）-2-アザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル〕オキシ〕-2-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-カルボニトリル	A. 2および B. 97	452.3 [M+H] ⁺

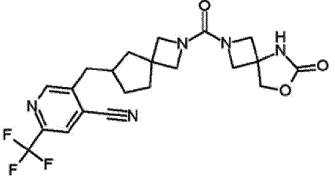
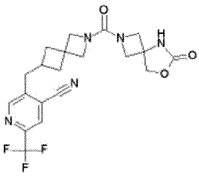
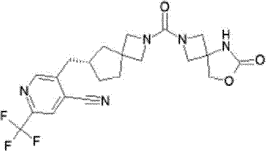
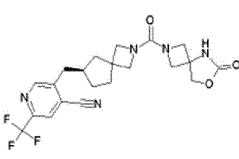
10

20

30

40

50

2 1 0		5- [[2- (6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -2-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル] メチル] -2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-カルボニトリル	A. 2および B. 3 7 3	4 5 0. 3 [M+H] ⁺
2 1 1		5- [[2- (6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] メチル] -2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-カルボニトリル	A. 2および B. 3 7 4	4 3 6. 4 [M+H] ⁺
2 1 2		5- [[(6 S) -2- (6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -2-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル] メチル] -2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-カルボニトリル	A. 2および P. 9 0	4 5 0. 4 [M+H] ⁺
2 1 3		5- [[(6 R) -2- (6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -2-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル] メチル] -2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-カルボニトリル	A. 2および P. 9 1	4 5 0. 4 [M+H] ⁺

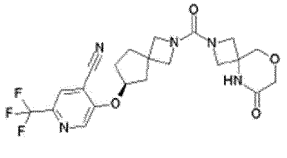
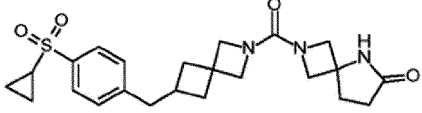
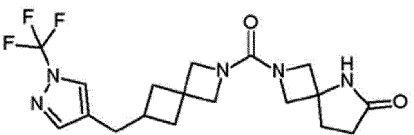
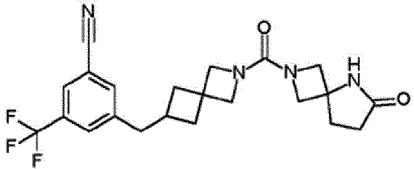
10

20

30

40

50

214		5-[[[(6S)-2-(6-オキソ-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル]オキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボニトリル	A. 5および B. 97	466.3 [M+H] ⁺
215		2-[6-[(4-シクロプロピルスルホニルフェニル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 331	444.3 [M+H] ⁺
216		2-[6-[[1-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 335	398.3 [M+H] ⁺
217		3-[[2-(6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	A. 1および B. 306	433.3 [M+H] ⁺

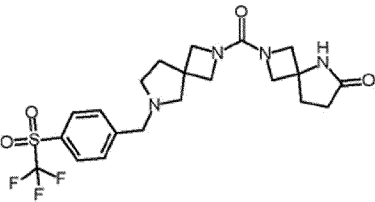
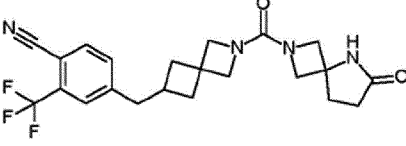
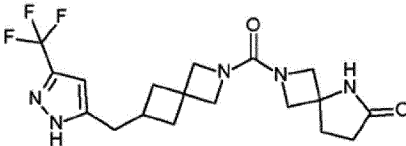
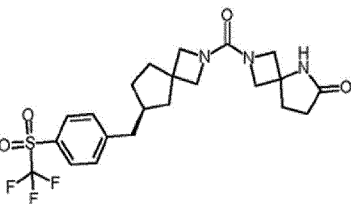
10

20

30

40

50

218		2-[[7-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 327	487.3 [M+H] ⁺
219		4-[[2-(6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	A. 1および B. 307	433.3 [M+H] ⁺
220		2-[[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 7	398.3 [M+H] ⁺
221		2-[(6R)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 95	486.3 [M+H] ⁺

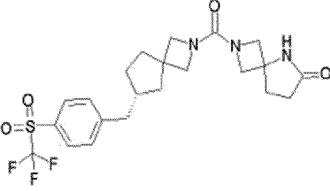
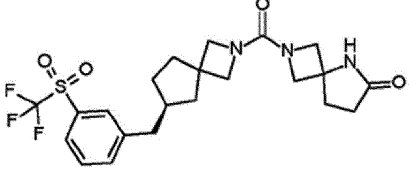
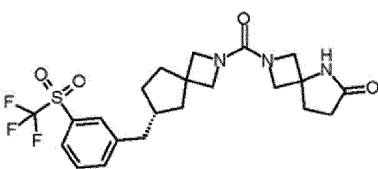
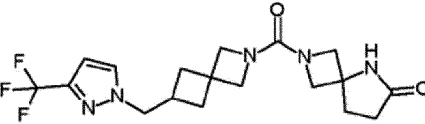
10

20

30

40

50

2 2 2		2-[(6S)-6- [[4-(トリフルオ ロメチルスルホニル) フェニル]メチル]- 2-アザスピロ[3. 4]オクタン-2-カ ルボニル]-2,5- ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オ ン	A. 1および B. 316	486.3 [M+H] ⁺
2 2 3		2-[(6R)-6- [[3-(トリフルオ ロメチルスルホニル) フェニル]メチル]- 2-アザスピロ[3. 4]オクタン-2-カ ルボニル]-2,5- ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オ ン	A. 1および P. 96	486.3 [M+H] ⁺
2 2 4		2-[(6S)-6- (3-トリフルルベン ジル)-2-アザスピ ロ[3.4]オクタン -2-カルボニル]- 2,5-ジアザスピロ [3.4]オクタン- 6-オン	A. 1および B. 316	486.3 [M+H] ⁺
2 2 5		2-[6-[[3- (トリフルオロメチ ル)ピラゾール-1- イル]メチル]-2- アザスピロ[3.3] ヘプタン-2-カルボ ニル]-2,5-ジア ザスピロ[3.4]オ クタン-6-オン	A. 1および P. 51	398.2 [M+H] ⁺

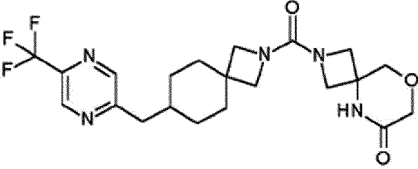
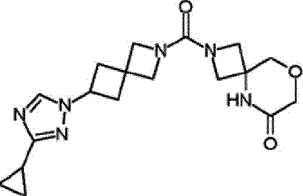
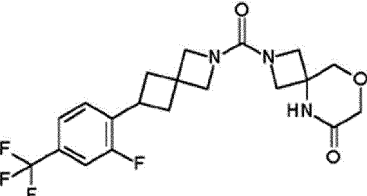
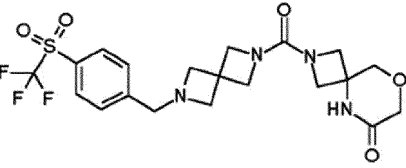
10

20

30

40

50

2 2 6		2- [7- [[5- (トリフルオロメチル) ピラジン-2-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 8 6	4 5 4. 3 [M+H] ⁺
2 2 7		2- [6- (3-シクロプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 3 3	3 7 3. 2 [M+H] ⁺
2 2 8		2- [6- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 3 2 8	4 2 8. 2 [M+H] ⁺
2 2 9		2- [6- [[4- (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -8-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 5 4	4 8 9. 2 [M+H] ⁺

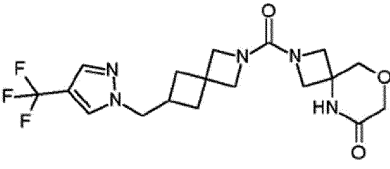
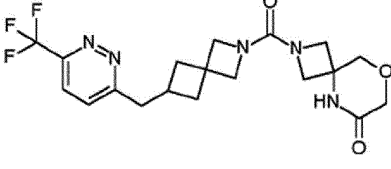
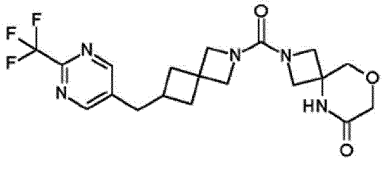
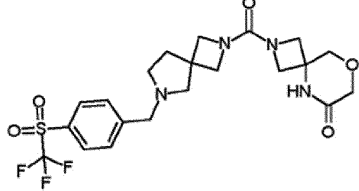
10

20

30

40

50

230		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 32	414.2 [M+H] ⁺
231		2-[6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 11	426.3 [M+H] ⁺
232		2-[6-[[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 10	426.2 [M+H] ⁺
233		2-[7-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 327	503.2 [M+H] ⁺

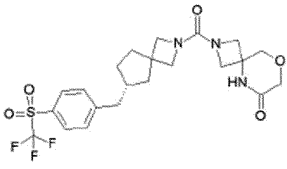
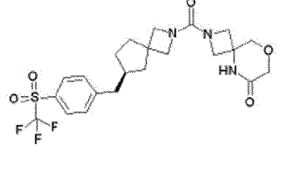
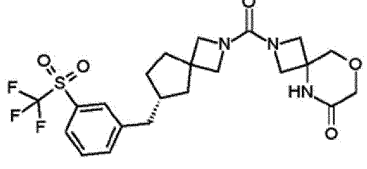
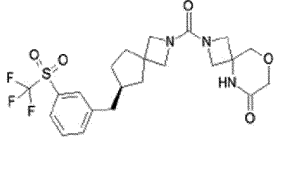
10

20

30

40

50

234		2-[(6S)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 316	502.3 [M+H] ⁺
235		2-[(6R)-6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および P. 95	502.3 [M+H] ⁺
236	キラル 	2-[(6S)-6-[[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 316	502.3 [M+H] ⁺
237		2-[(6R)-6-[[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および P. 96	502.3 [M+H] ⁺

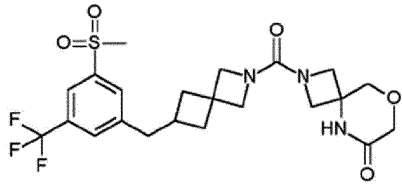
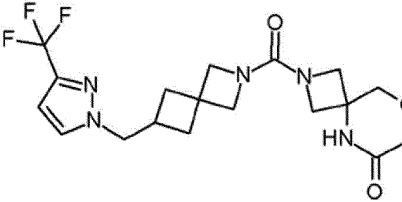
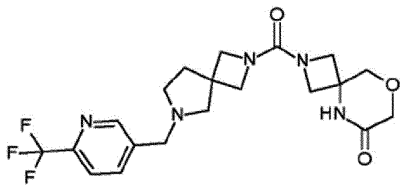
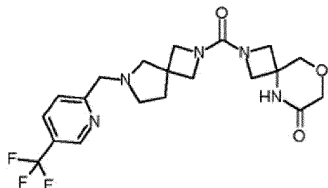
10

20

30

40

50

238		2-[6-[[3-メチルスルホニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 330	502.3 [M+H] ⁺
239		2-[6-[[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および P. 51	414.2 [M+H] ⁺
240		2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 326	440.3 [M+H] ⁺
241		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-8-オキサー-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 122	440.3 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

2 4 2		2- [[2- (6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] メチル] -5- (トリフルオロメチル) ベンズニトリル	A. 2および B. 3 2 1	4 3 5. 2 [M+H] ⁺
2 4 3		5- [[2- (6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] メチル] -2- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボニトリル	A. 2および P. 1 1	4 3 6. 2 [M+H] ⁺
2 4 4		4- [[2- (6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] メチル] -2- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド	A. 2および B. 3 5 8	4 6 9. 2 [M+H] ⁺
2 4 5		5- [[2- (6-オキソ-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] メチル] -2- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド	A. 2および B. 3 5 9	4 6 9. 2 [M+H] ⁺

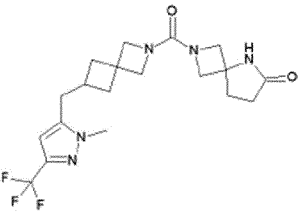
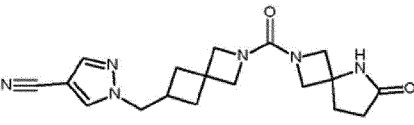
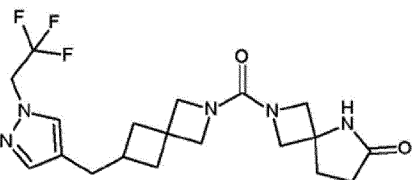
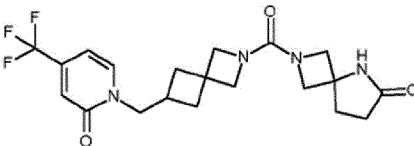
10

20

30

40

50

2 4 6		2-[6-[[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 3 1	4 1 2. 2 [M+H] ⁺
2 4 7		1-[[2-(6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]ピラゾール-4-カルボニトリル	A. 1および B. 3 5 4	3 5 5. 2 [M+H] ⁺
2 4 8		2-[6-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 3 7	4 1 2. 2 [M+H] ⁺
2 4 9		2-[6-[[2-オキソ-4-(トリフルオロメチル)-1-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 2 3	4 2 5. 2 [M+H] ⁺

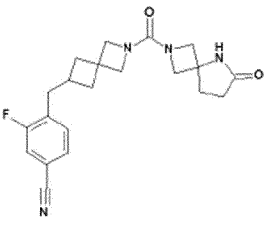
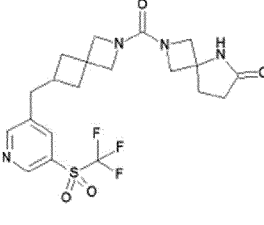
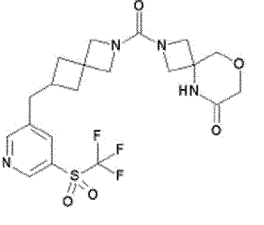
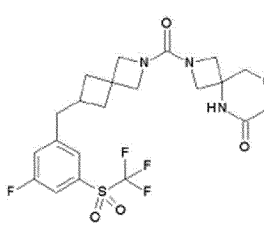
10

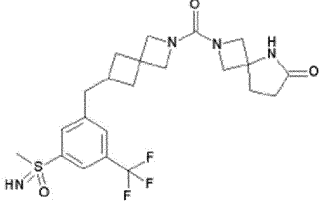
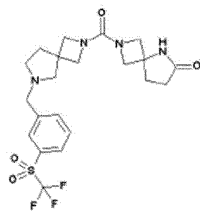
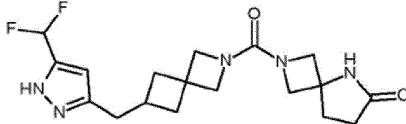
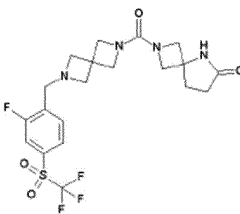
20

30

40

50

251		3-フルオロ-4- [[2-(6-オキシ -2,5-ジアザスピ ロ[3.4]オクタン -2-カルボニル)- 2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イ ル]メチル]ベンゾ ニトリル	A. 1および B. 322	383.2 [M+H] ⁺
252		2-[6-[[5-((トリフルオロメチル スルホニル)-3-ピ リジル]メチル)-2 -アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カ ルボニル]-2,5- ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-オ ン	A. 1および P. 13	473.2 [M+H] ⁺
253		2-[6-[[5-((トリフルオロメチル スルホニル)-3-ピ リジル]メチル)-2 -アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-カ ルボニル]-8-オキ サー2,5-ジアザス ピロ[3.5]ノナン -6-オン	A. 5および P. 13	489.2 [M+H] ⁺
254		2-[6-[[3-フ ルオロ-5-(トリフ ルオロメチルスルホ ニル)フェニル]メチ ル]-2-アザスピロ [3.3]ヘプタン- 2-カルボニル]-8 -オキサ-2,5-ジ アザスピロ[3.5] ノナン-6-オン	A. 5および P. 66	506.2 [M+H] ⁺

2 5 5		2- [6- [[3- (メチルスルホニイミドイル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] -2- アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および P. 7 1	4 8 5. 2 [M+H] ⁺
2 5 6		2- [7- [[3- (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 3 2 3	4 8 7. 2 [M+H] ⁺
2 5 7		2- [6- [[5- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-3-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および P. 6 2	3 8 0. 2 [M+H] ⁺
2 5 8		2- [6- [[2-フルオロ-4- (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル] メチル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 3 9 6	4 9 1. 2 [M+H] ⁺

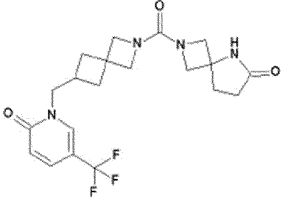
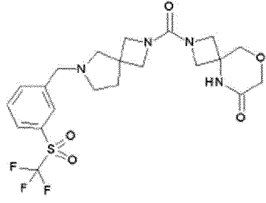
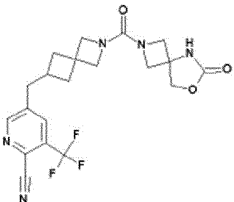
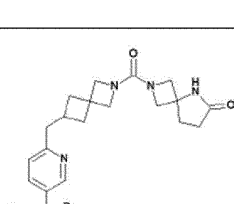
10

20

30

40

50

259		2-[6-[[2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 24	425.2 [M+H] ⁺
260		2-[7-[[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 323	503.2 [M+H] ⁺
261		5-[[2-(6-オキソ-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボニトリル	A. 2および P. 10	436.2 [M+H] ⁺
262		2-[6-[[5-(トリフルオロメチルスルホニル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 12	473.2 [M+H] ⁺

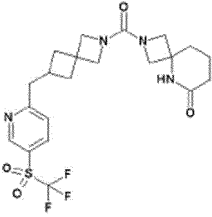
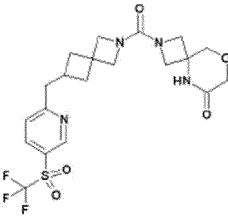
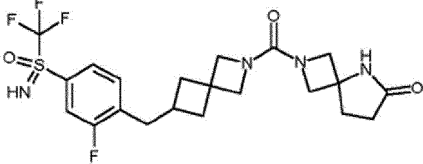
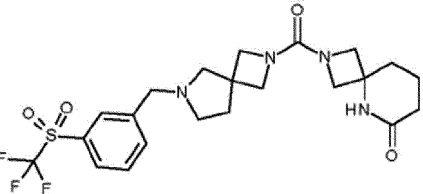
10

20

30

40

50

263		2-[6-[[5-(トリフルオロメチルスルホニル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および P. 12	487.2 [M+H] ⁺
264		2-[6-[[5-(トリフルオロメチルスルホニル)-2-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および P. 12	489.2 [M+H] ⁺
265		2-[6-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホニイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 329	489.2 [M+H] ⁺
266		2-[7-[[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 323	501.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

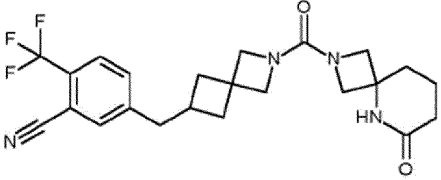
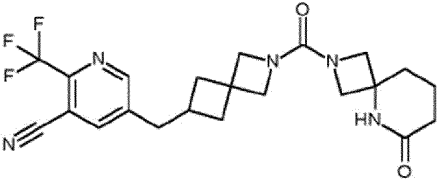
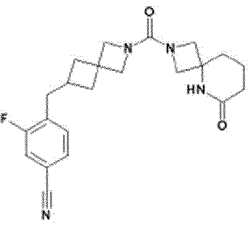
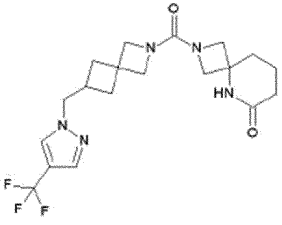
267		2-[6-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 396	505.1 [M+H] ⁺
268		2-[6-[[3-メチルスルホニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 330	500.2 [M+H] ⁺
269		2-[6-[(4-シクロプロピルスルホニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 331	458.2 [M+H] ⁺
270		4-[[2-(6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	A. 6および B. 307	447.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

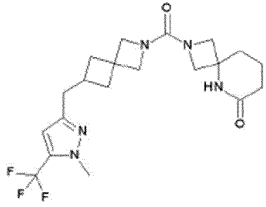
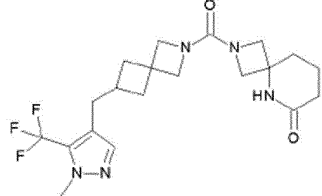
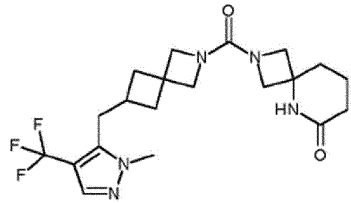
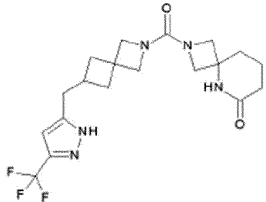
271		5-[[2-(6-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	A. 6および B. 13	447.2 [M+H] ⁺
272		5-[[2-(6-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリル	A. 6および P. 11	448.2 [M+H] ⁺
273		3-フルオロ-4-[[2-(6-オキソ-2, 5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メチル]ベンゾニトリル	A. 6および B. 322	397.2 [M+H] ⁺
274		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 32	412.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

275		2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 309	426.2 [M+H] ⁺
276		2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 308	426.2 [M+H] ⁺
277		2-[6-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 310	426.2 [M+H] ⁺
278		2-[6-[[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および P. 7	412.2 [M+H] ⁺

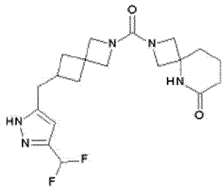
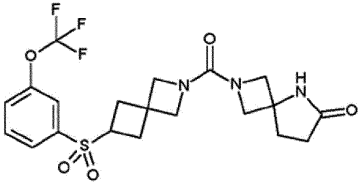
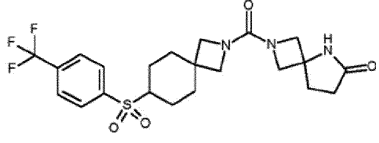
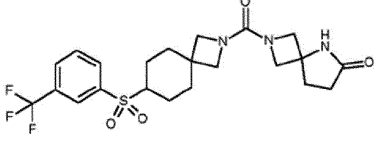
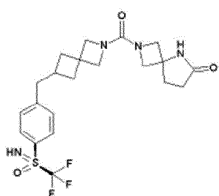
10

20

30

40

50

279		2-[6-[[3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および P. 62	394.2 [M+H] ⁺
280		2-[6-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 336	474.2 [M+H] ⁺
281		2-[7-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 337	486.2 [M+H] ⁺
282		2-[7-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 338	486.2 [M+H] ⁺
283		2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 314	471.2 [M+H] ⁺

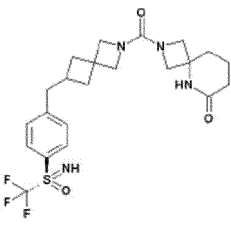
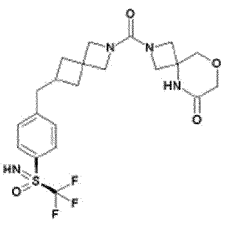
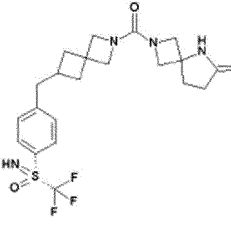
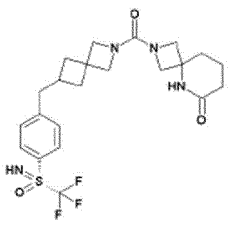
10

20

30

40

50

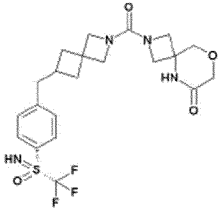
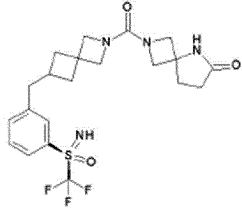
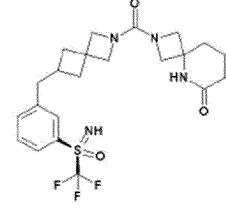
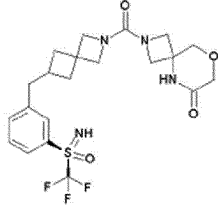
284		2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 314	485.2 [M+H] ⁺
285		2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 314	487.2 [M+H] ⁺
286		2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 313	471.2 [M+H] ⁺
287		2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および B. 313	485.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

288		2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 313	487.2 [M+H] ⁺
289		2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 78	471.2 [M+H] ⁺
290		2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および P. 78	485.2 [M+H] ⁺
291		2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および P. 78	487.2 [M+H] ⁺

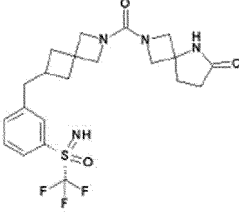
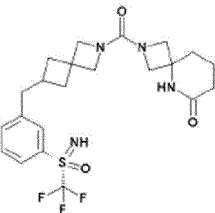
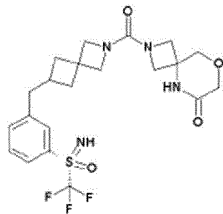
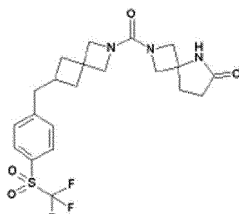
10

20

30

40

50

292		2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 77	471.2 [M+H] ⁺
293		2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 6および P. 77	485.2 [M+H] ⁺
294		2-[6-[[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および P. 77	487.2 [M+H] ⁺
295		2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 74	472.2 [M+H] ⁺

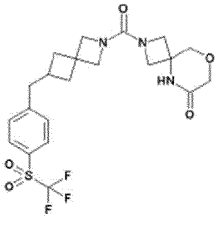
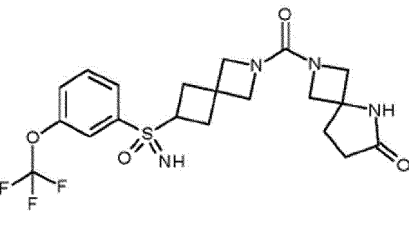
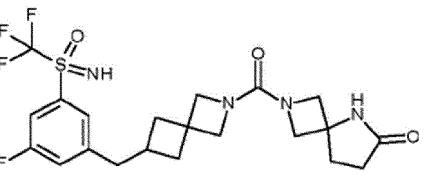
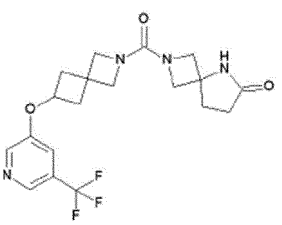
10

20

30

40

50

296		2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および P. 74	488.2 [M+H] ⁺
297		2-[6-[[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホンイミドイル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 339	473.2 [M+H] ⁺
298		2-[6-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 67	489.2 [M+H] ⁺
299		2-[6-[[5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]オキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 332	411.2 [M+H] ⁺

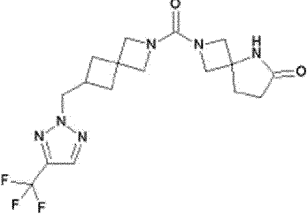
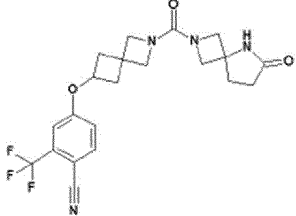
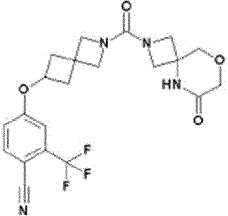
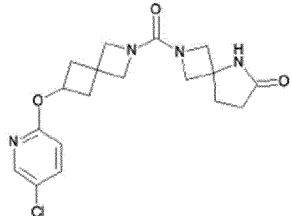
10

20

30

40

50

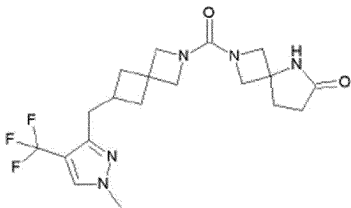
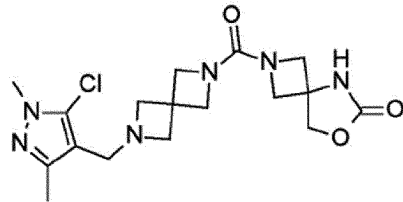
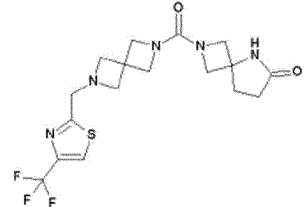
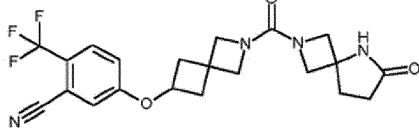
300		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)トリアゾール-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 50	399.2 [M+H] ⁺
301		4-[[2-(6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]オキシ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	A. 1および B. 340	435.2 [M+H] ⁺
302		4-[[2-(6-オキソ-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]オキシ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	A. 5および B. 340	451.2 [M+H] ⁺
303		2-[6-[(5-クロロ-2-ピリジル)オキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 341	377.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

304		2-[6-[[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および P. 34	412.2 [M+H] ⁺
305		2-[6-[(5-クロロ-1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 375	395.1 [M+H] ⁺
306		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 363	416.2 [M+H] ⁺
307		5-[[2-(6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]オキシ]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル	A. 1および B. 334	435.2 [M+H] ⁺

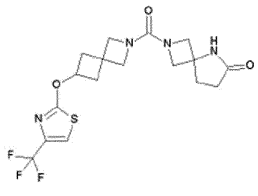
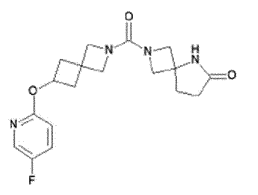
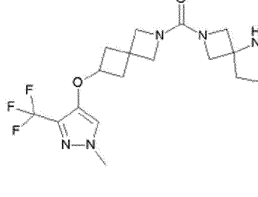
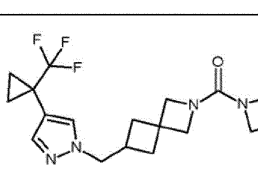
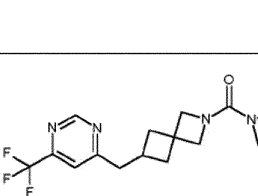
10

20

30

40

50

308		2-[6-[4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 333	417.2 [M+H] ⁺
309		2-[6-[(5-フルオロ-2-ピリジル)オキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 342	361.2 [M+H] ⁺
310		2-[6-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 376	414.2 [M+H] ⁺
311		2-[6-[[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ピラゾール-1-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 377	438.3 [M+H] ⁺
312		2-[6-[[6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン；	A. 1および P. 41	410.2 [M+H] ⁺

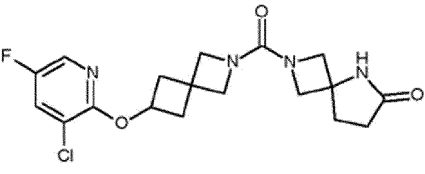
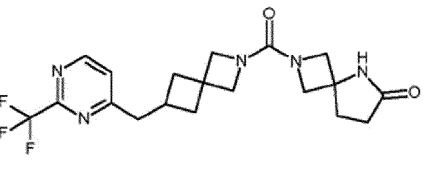
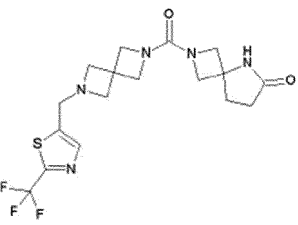
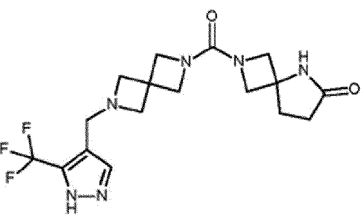
10

20

30

40

50

3 1 3		2- [6- [(3-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル) オキシ] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 3 4 3	3 9 5. 2 [M+H] ⁺
3 1 4		2- [6- [[2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および P. 4 2	4 1 0. 2 [M+H] ⁺
3 1 5		2- [6- [[2- (トリフルオロメチル) チアゾール-5-イル] メチル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 3 4 7	4 1 6. 2 [M+H] ⁺
3 1 6		2- [6- [[5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] メチル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 3 6 2	3 9 9. 2 [M+H] ⁺

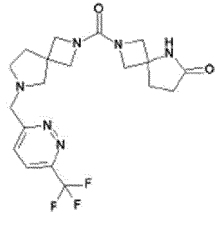
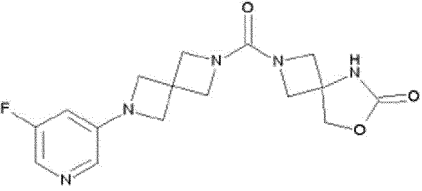
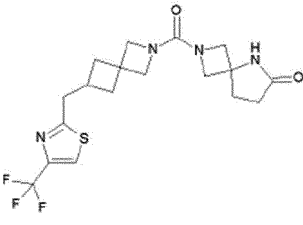
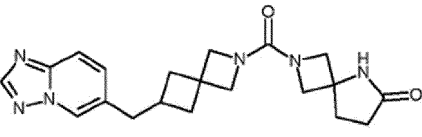
10

20

30

40

50

317		2-[7-[[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 123	425.4 [M+H] ⁺
318		2-[6-(5-フルオロ-3-ピリジル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 378	348.2 [M+H] ⁺
319		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 344	415.3 [M+H] ⁺
320		2-[6-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルメチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 345	381.3 [M+H] ⁺

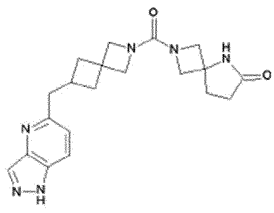
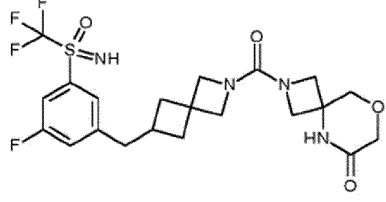
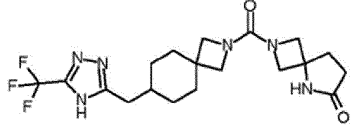
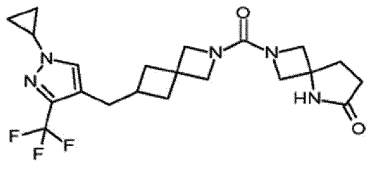
10

20

30

40

50

3 2 1		2-[6-(1H-ピ ラゾロ[4, 3-b] ピリジン-5-イルメ チル)-2-アザスピ ロ[3. 3]ヘプタン -2-カルボニル]- 2, 5-ジアザスピロ [3. 4]オクタン- 6-オン	A. 1および B. 346	381. 3 [M+H] ⁺
3 2 2		2-[6-[[3-フル ルオロ-5-(トリフ ルオロメチルスルホ ニドイル)フェニ ル]メチル]-2-ア ザスピロ[3. 3]ヘ プタン-2-カルボ ニル]-8-オキサ- 2, 5-ジアザスピロ [3. 5]ノナン-6 -オン	A. 5および P. 67	505. 2 [M+H] ⁺
3 2 3		2-[7-[[5- (トリフルオロメチ ル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3 -イル]メチル]-2 -アザスピロ[3. 5]ノナン-2-カル ボニル]-2, 5-ジ アザスピロ[3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 353	427. 4 [M+H] ⁺
3 2 4		2-[6-[[1-シ クロプロピル-3- (トリフルオロメチ ル)ピラゾール-4- イル]メチル]-2- アザスピロ[3. 3] ヘプタン-2-カル ボニル]-2, 5-ジ アザスピロ[3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 379	438. 4 [M+H] ⁺

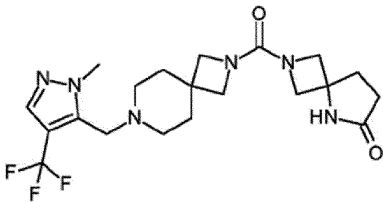
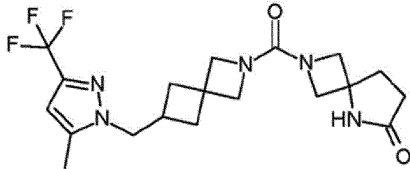
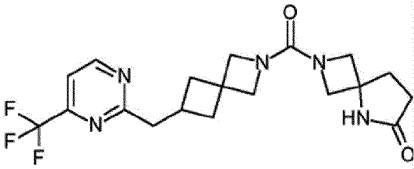
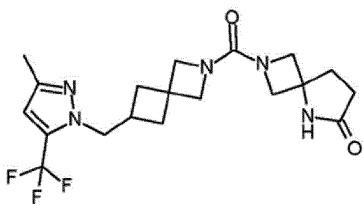
10

20

30

40

50

3 2 5		2- [7- [[2-メチル-4- (トリフルオロメチル) ピラゾール-3-イル] メチル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 380	441. 4 [M+H] ⁺
3 2 6		2- [6- [[5-メチル-3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 381	412. 3 [M+H] ⁺
3 2 7		2- [6- [[4- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 355	410. 3 [M+H] ⁺
3 2 8		2- [6- [[3-メチル-5- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 382	412. 3 [M+H] ⁺

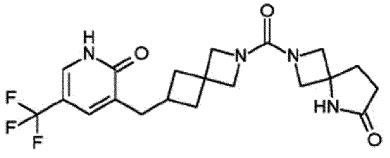
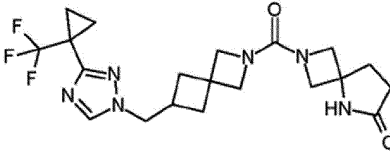
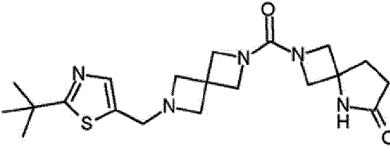
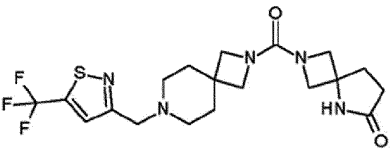
10

20

30

40

50

3 2 9		2- [6- [[2-ケ ト-5- (トリフルオ ロメチル) -1H-ピ リジン-3-イル] メ チル] -2-アザスピ ロ [3. 3] ヘプタン -2-カルボニル] - 2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン- 6-オン	A. 1および B. 3 8 3	4 2 5. 3 [M+H] ⁺
3 3 0		2- [6- [[3- [1- (トリフルオロ メチル) シクロプロピ ル] -1, 2, 4-トリ アゾール-1-イル] メチル] -2-ア ザスピロ [3. 3] ヘ プタン-2-カルボニ ル] -2, 5-ジアザ スピロ [3. 4] オク タン-6-オン	A. 1および B. 3 8 4	4 3 9. 3 [M+H] ⁺
3 3 1		2- [6- [(2-t ert-ブチルチアゾ ール-5-イル) メチ ル] -2, 6-ジアザ スピロ [3. 3] ヘプ タン-2-カルボニ ル] -2, 5-ジアザ スピロ [3. 4] オク タン-6-オン	A. 1および B. 3 6 5	4 0 4. 4 [M+H] ⁺
3 3 2		2- [7- [[5- (トリフルオロメチ ル) イソチアゾール- 3-イル] メチル] - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2 -カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン- 6-オン	A. 1および B. 3 6 1	4 4 4. 3 [M+H] ⁺

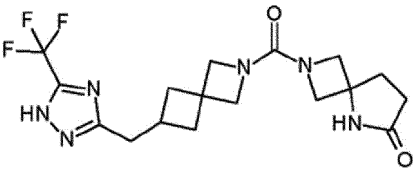
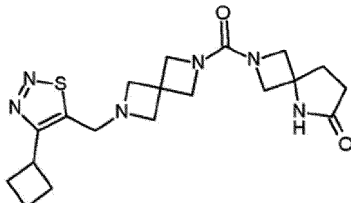
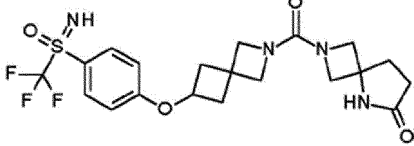
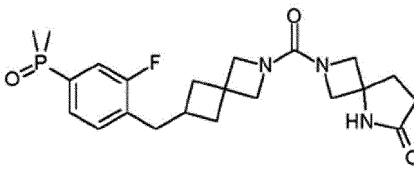
10

20

30

40

50

333		2-[6-[[5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 318	399.3 [M+H] ⁺
334		2-[6-[(4-シクロブチルチアジアゾール-5-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 385	403.3 [M+H] ⁺
335		2-[6-[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェノキシ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 386	473.3 [M+H] ⁺
336		2-[6-(4-ジメチルホスホリル-2-フルオロベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 357	434.3 [M+H] ⁺

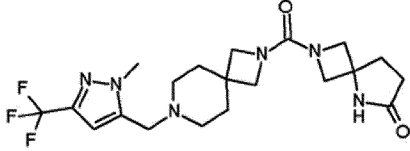
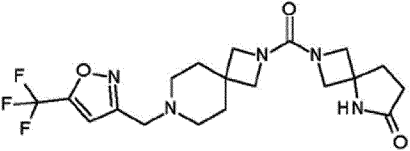
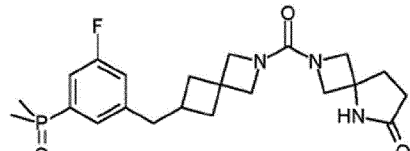
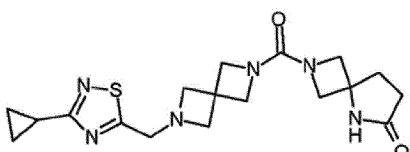
10

20

30

40

50

337		2-[7-[[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 350	441.4 [M+H] ⁺
338		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 387	428.3 [M+H] ⁺
339		2-[6-(3-ジメチルホスホリル-5-フルオロベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 356	434.3 [M+H] ⁺
340		2-[6-[(3-シクロプロピル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 360	389.3 [M+H] ⁺

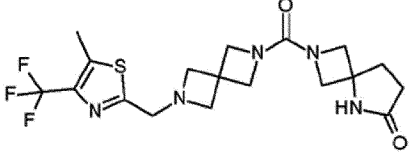
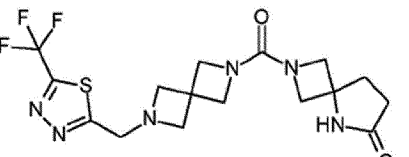
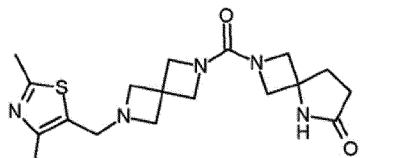
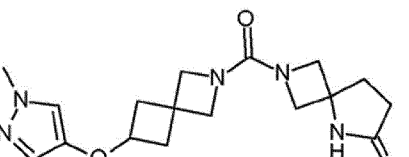
10

20

30

40

50

3 4 1		2-[6-[[5-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 364	430.3 [M+H] ⁺
3 4 2		2-[6-[[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 388	417.3 [M+H] ⁺
3 4 3		2-[6-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル]メチル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 389	430.3 [M+H] ⁺
3 4 4		2-[6-(1-メチルピラゾール-4-イル)オキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 390	346.2 [M+H] ⁺

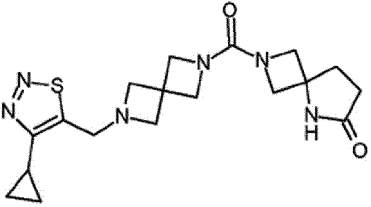
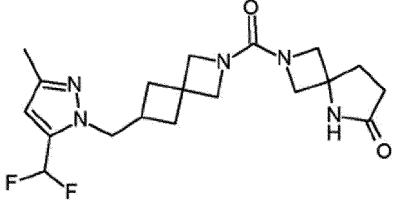
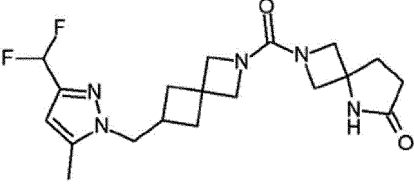
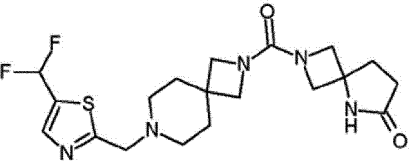
10

20

30

40

50

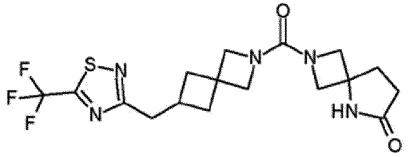
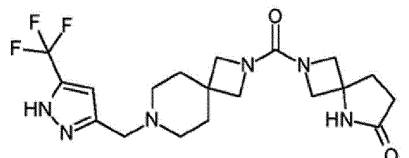
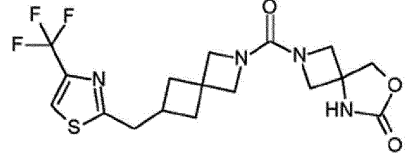
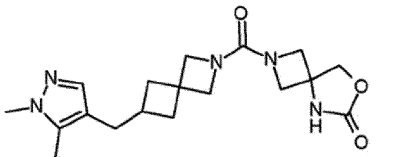
3 4 5		2- [6- [(4-シクロプロピルチアジアゾール-5-イル) メチル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 3 9 1	3 8 9. 3 [M+H] ⁺
3 4 6		2- [6- [[5-(ジフルオロメチル)-3-メチル-ピラゾール-1-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 3 9 2	3 9 4. 4 [M+H] ⁺
3 4 7		2- [6- [[3-(ジフルオロメチル)-5-メチル-ピラゾール-1-イル] メチル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 3 9 3	3 9 4. 3 [M+H] ⁺
3 4 8		2- [7- [[5-(ジフルオロメチル)チアゾール-2-イル] メチル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボニル] -2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オン	A. 1および B. 3 5 2	4 2 6. 4 [M+H] ⁺

10

20

30

40

349		2-[6-[[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 348	416.3 [M+H] ⁺
350		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 351	427.4 [M+H] ⁺
351		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 344	417.3 [M+H] ⁺
352		2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 308	414.3 [M+H] ⁺

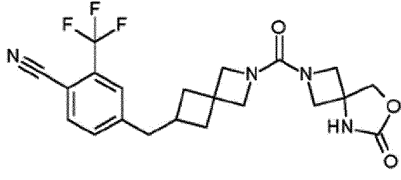
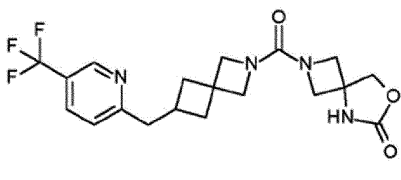
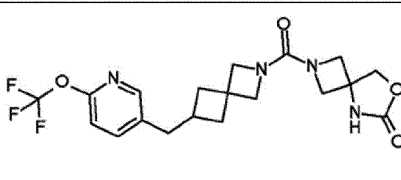
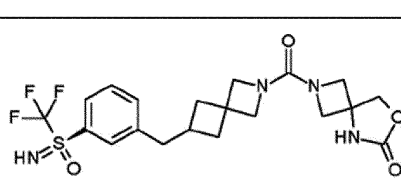
10

20

30

40

50

3 5 3		4- [[2- (6-ケ ト-7-オキサ-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン- 2-カルボニル) -2 -アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イ ル] メチル] -2- (トリフルオロメチ ル) ベンゾニトリル	A. 2および B. 3 0 7	4 3 5. 3 [M+H] ⁺
3 5 4		2- [6- [[5- (トリフルオロメチ ル) -2-ピリジル] メチル] -2-アザス ピロ [3. 3] ヘプタ ン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5 -ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オ ン	A. 2および B. 6 9	4 1 1. 4 [M+H] ⁺
3 5 5		2- [6- [[6- (トリフルオロメトキ シ) -3-ピリジル] メチル] -2-アザス ピロ [3. 3] ヘプタ ン-2-カルボニル] -7-オキサ-2, 5 -ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オ ン	A. 2および B. 3 0 2	4 2 7. 3 [M+H] ⁺
3 5 6		2- [6- [3- (ト リフルオロメチルスル ホンイミドイル) ベン ジル] -2-アザスピ ロ [3. 3] ヘプタン -2-カルボニル] - 7-オキサ-2, 5- ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6-オ ン	A. 2および P. 7 7	4 7 3. 3 [M+H] ⁺

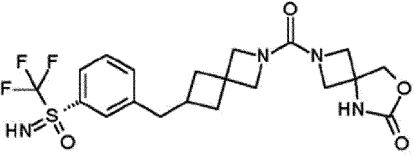
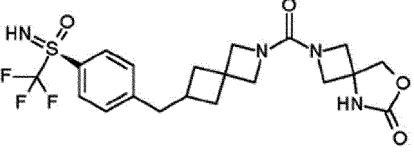
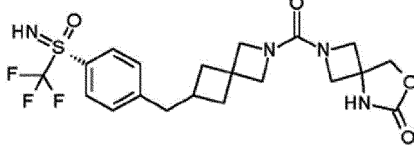
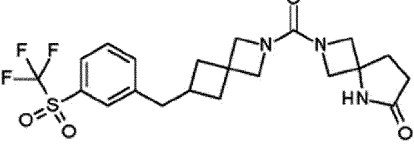
10

20

30

40

50

357		2-[6-[3-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および P. 78	473.3 [M+H] ⁺
358		2-[6-[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)ベンジル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 313	473.3 [M+H] ⁺
359		2-[6-[[4-(トリフルオロメチルスルホンイミドイル)フェニル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-7-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 314	473.3 [M+H] ⁺
360		2-[6-(3-トリフルリルベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 2および B. 16	472.3 [M+H] ⁺

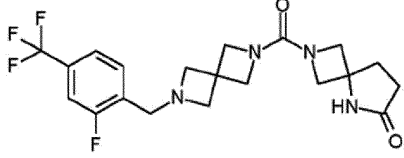
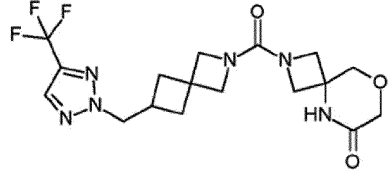
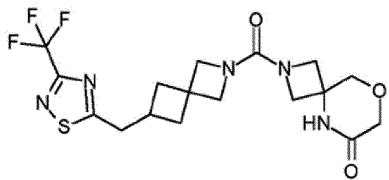
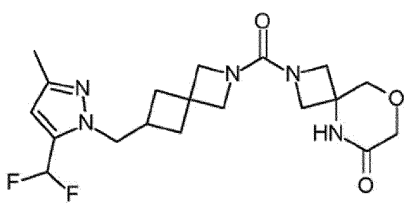
10

20

30

40

50

3 6 1		2- [6- [2-フル オロ-4- (トリフル オロメチル) ベンジ ル] -2, 6-ジアザ スピロ [3. 3] ヘプ タン-2-カルボニ ル] -2, 5-ジアザ スピロ [3. 4] オク タン-6-オン	A. 1および B. 3 0 3	4 2 7. 3 [M+H] ⁺
3 6 2		2- [6- [[4- (トリフルオロメチ ル) トリアゾール-2 -イル] メチル] -2 -アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カ ルボニル] -8-オキ サー-2, 5-ジアザ スピロ [3. 5] ノナン -6-オン	A. 5および P. 5 0	4 1 5. 3 [M+H] ⁺
3 6 3		2- [6- [[3- (トリフルオロメチ ル) -1, 2, 4-チ アゾール-5-イル] メチル] -2-ア ザスピロ [3. 3] ヘ プタン-2-カルボニ ル] -8-オキサー -2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-6 -オン	A. 5および B. 3 4	4 3 2. 3 [M+H] ⁺
3 6 4		2- [6- [[5- (ジフルオロメチル) -3-メチル-ピラゾ ール-1-イル] メチ ル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン- 2-カルボニル] -8 -オキサー-2, 5-ジ アザスピロ [3. 5] ノナン-6-オン	A. 5および B. 3 9 2	4 1 0. 4 [M+H] ⁺

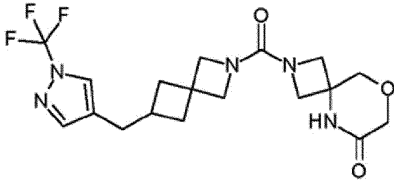
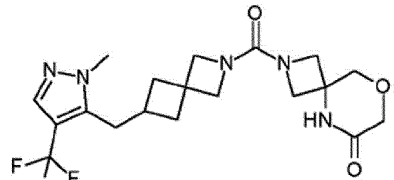
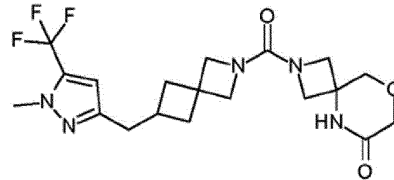
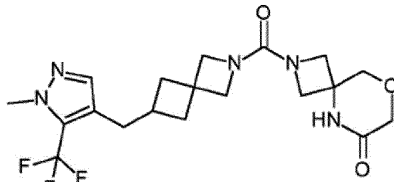
10

20

30

40

50

365		2-[6-[[1-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 335	414.3 [M+H] ⁺
366		2-[6-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 310	428.4 [M+H] ⁺
367		2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 309	428.4 [M+H] ⁺
368		2-[6-[[1-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサ-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 308	428.4 [M+H] ⁺

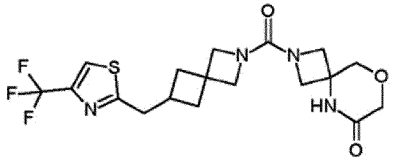
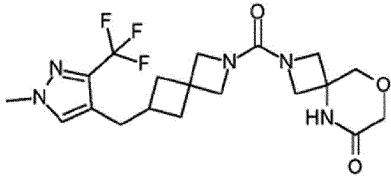
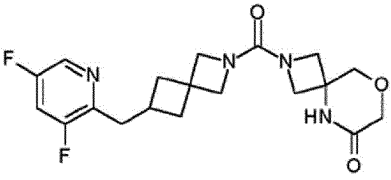
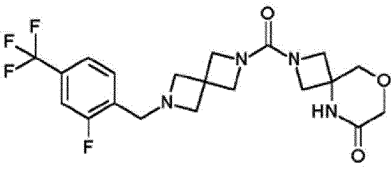
10

20

30

40

50

369		2-[6-[[4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサー2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 344	431.3 [M+H] ⁺
370		2-[6-[[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサー2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 312	428.4 [M+H] ⁺
371		2-[6-[(3,5-ジフルオロ-2-ピリジル)メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサー2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 72	393.3 [M+H] ⁺
372		2-[6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-8-オキサー2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-オン	A. 5および B. 303	443.4 [M+H] ⁺

10

20

30

40

373		2-[[6-((2-fluorophenyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-pyridin-3-yl)methyl]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carbonyl]-2,5-diazaspiro[3.5]nonan-6-one	A. 5および B. 396	507.3 [M+H] ⁺
374		2-[[6-((4-tert-butyl-2-isoxazol-5-yl)methyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carbonyl]-2,5-diazaspiro[3.4]octan-6-one	A. 1および B. 394	388.4 [M+H] ⁺
375		2-[[6-((2-oxo-1H-pyridin-3-yl)methyl)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carbonyl]-2,5-diazaspiro[3.4]octan-6-one	A. 1および B. 395	358.3 [M+H] ⁺

10

20

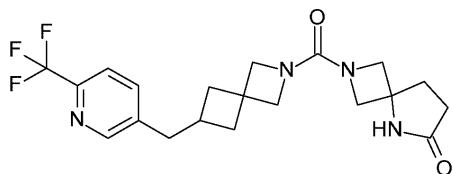
30

【0323】

実施例3

2-[[6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

【化116】



40

N,N-ジメチルホルムアミド(0.781mL)中の6-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン; 4-メチルベンゼンスルホン酸(B.3)(79.4mg、0.132mmol)の溶液に、DIPEA(109mg、147μL、0.841mmol)を加えた。4-ニトロフェニル6-オキソ-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート(35mg、0.120mmol)を反応混合物に添加し、次いで、これを50℃で18時間攪拌した。粗反応混合物を逆相HPLC精製に直接供すると、標記化合物(28.7mg)が得られ

50

た。MS (ESI) : $m/z = 409.3$ [M+H]⁺
【0324】

工程 a) 4-ニトロフェニル 6-オキソ-2,5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-2-カルボキシレート

氷浴を用いて 0℃ に冷却した DCM (3 ml) 中の 2,5-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6-オン塩酸塩 (A.1) (205 mg、1.26 mmol) および TEA (383 mg、527 μL、3.78 mmol) の溶液に、4-ニトロフェニルカルボクロリデート (280 mg、1.39 mmol) を 3 回に分けて添加し、反応混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。反応物をフィルタにかけると、固体は標記化合物 (126 mg、収率 34%) であった。MS (ESI) : $m/z = 292.2$ [M+H]⁺

10

【0325】

実施例 3 と同様に、以下の表の実施例を、それぞれのビルディングブロック A.X および B.X を使用して生成した。

20

30

40

50

【表 2 3】

実施例	構造	系統名	ビルディング ブロック	MS、 ESI : m/z
4		2-[6-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]メチル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 4	410.3 [M+H] ⁺
8		2-[6-(4-メシルベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 7	418.3 [M+H] ⁺
9		2-[6-(3-メシルベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 8	418.2 [M+H] ⁺
41		2-[6-(4-フルオロ-2-メシルベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 12	436.2 [M+H] ⁺
55		N-[2-(6-ケト-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド	A. 1および B. 30	473.2 [M+H] ⁺

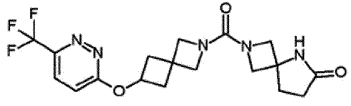
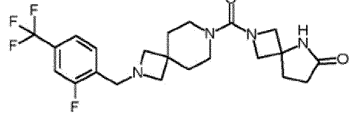
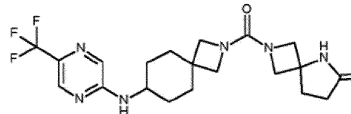
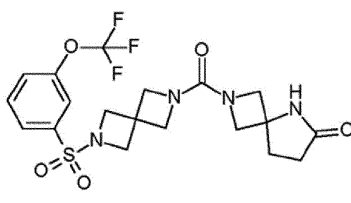
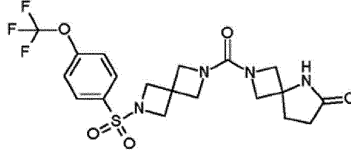
10

20

30

40

50

75		2-[6-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]オキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 48	412.2 [M+H] ⁺
90		2-[2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 56	455.3 [M+H] ⁺
129		2-[7-[[5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]アミノ]-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 265	439.3 [M+H] ⁺
198		2-[2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 55	475.2 [M+H] ⁺
199		2-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル]-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン	A. 1および B. 56	475.2 [M+H] ⁺

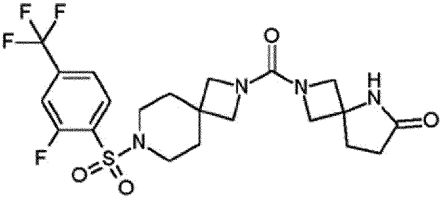
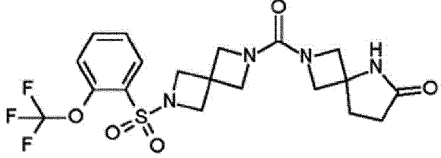
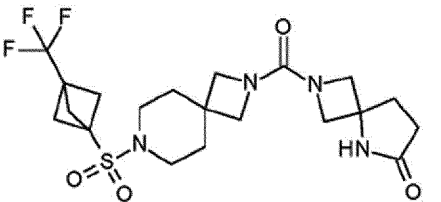
10

20

30

40

50

194		2-[7-[2-フル オロ-4-(トリフル オロメチル)フェニ ル]スルホニル-2, 7-ジアザスピロ [3.5]ノナン-2 -カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3.4]オクタン- 6-オン	A. 1および B. 168	505.2 [M+H] ⁺	10
200		2-[2-[2-(トリ フルオロメトキシ) フェニル]スルホニ ル-2,6-ジアザスピ ロ[3.3]ヘプタン -6-カルボニル]- 2,5-ジアザスピロ [3.4]オクタン- 6-オン	A. 1および B. 57	475.2 [M+H] ⁺	20
205		2-[7-[[3-(トリフルオロメチ ル)-1-ビシクロ [1.1.1]ペンタ ニル]スルホニル]- 2,7-ジアザスピロ [3.5]ノナン-2 -カルボニル]-2, 5-ジアザスピロ [3.4]オクタン- 6-オン	A. 1および B. 167	477.2 [M+H] ⁺	30

【0326】

実施例376

式(I)の化合物は、以下の組成の錠剤を製造するために、有効成分として、それ自体公知の様式で 사용할 수 있는。

【0327】

錠剤あたり

有効成分 200mg

微結晶性セルロース 155mg

コーンスターチ 25mg

タルク 25mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 20mg

425mg

実施例377

式(I)の化合物は、以下の組成のカプセル剤を製造するために、有効成分として、それ自体公知の様式で 사용할 수 있는。

10

20

30

40

50

【 0 3 2 8 】

カプセル剤あたり

有効成分 1 0 0 . 0 m g

コーンスターチ 2 0 . 0 m g

ラクトース 9 5 . 0 m g

タルク 4 . 5 m g

ステアリン酸マグネシウム 0 . 5 m g

2 2 0 . 0 m g

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/078329

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **C07D487/10 C07D498/10 A61K31/407 A61K31/4166 A61K31/424**
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 3 438 109 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICALS CO [JP]) 6 February 2019 (2019-02-06) claims; examples; tables -----	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 February 2023

Date of mailing of the international search report

15/02/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/078329

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3438109 A1	06-02-2019	EP 3438109 A1	06-02-2019
		JP 6832342 B2	24-02-2021
		JP WO2017170830 A1	07-02-2019
		US 2019125728 A1	02-05-2019
		WO 2017170830 A1	05-10-2017

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/4155(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/4196(2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/433 (2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/422 (2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/4178(2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
C 0 7 D	498/10 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
		C 0 7 D	498/10	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB
,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,
LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,
QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
S,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

- スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ １２４、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ブレイシング, ジュリー・エリザベート・フランソワーズ
- スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ １２４、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ジルー, モード
- スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ １２４、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 グレター, ウーヴェ
- スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ １２４、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 クロール, カールステン
- スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ １２４、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 クーン, ベルント
- スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ １２４、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 マルティン, ライナー・エー
- スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ １２４、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 オハラ, フィオン・スザンナ
- スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ １２４、ツェー／オー・エフ・ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 プエルマン, ベルント
スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 リッター, マルティン
スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ロンバッハ, ディディエ
スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 シュミット, フィリップ・クラウディオ
スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ウィットワー, マティアス・ベアト
スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホ
フマンーラ・ロシュ・アーゲー

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB02 CB22 MA01 MA04 MA37 MA52 NA14
ZA01 ZA18 ZA68 ZB11 ZB26 ZC20