

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5597188号
(P5597188)

(45) 発行日 平成26年10月1日 (2014. 10. 1)

(24) 登録日 平成26年8月15日 (2014. 8. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/10	(2006. 01)	C O 7 D 471/10	1 O 1
A 6 1 P 25/04	(2006. 01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/22	(2006. 01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	(2006. 01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/08	(2006. 01)	A 6 1 P 25/08	

請求項の数 9 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-501144 (P2011-501144)
(86) (22) 出願日	平成21年3月25日 (2009. 3. 25)
(65) 公表番号	特表2011-517670 (P2011-517670A)
(43) 公表日	平成23年6月16日 (2011. 6. 16)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/002186
(87) 国際公開番号	W02009/118173
(87) 国際公開日	平成21年10月1日 (2009. 10. 1)
審査請求日	平成24年3月8日 (2012. 3. 8)
(31) 優先権主張番号	08005808. 4
(32) 優先日	平成20年3月27日 (2008. 3. 27)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	390035404 グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ベシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ ン、ツイーグレルストラーセ、6
(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(74) 代理人	100139527 弁理士 上西 克礼
(72) 発明者	ツェモルカ・ザスキア ドイツ連邦共和国、52066 アーヘン 、ヴィクトーリアストラーセ、56

最終頁に続く

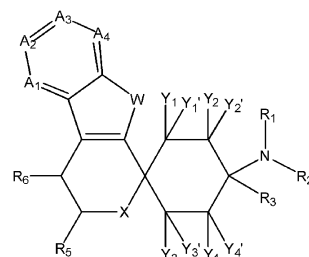
(54) 【発明の名称】 置換されたスピロ環状シクロヘキサン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)

【化 1】



(1)

〔式中、

A₁ は、- N = 又は - C R₇ = を表し、A₂ は、- N = 又は - C R₈ = を表し、A₃ は、- N = 又は - C R₉ = を表し、A₄ は、- N = 又は - C R₁₀ = を表し；ただし、基 A₁、A₂、A₃ 及び A₄ のうちの 0 又は 1 つは、- N = を表し；W は、- N R₄ - を表し、R₄ は、- H を表し；X は、- N R₁₇ - 又は - O - を表し、R₁₇ は、- H を表し；Y₁、Y₁'、Y₂、Y₂'、Y₃'、Y₄ 及び Y₄' は、それぞれ、- H を表し；

Y_3 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-C(=O)-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-C(=O)-CH=CH-フェニル$ （式中、 $-フェニル$ は非置換である。）、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-C(=O)-O-tert.$ 、 $-ブチル$ 、 $-CH_2-イソインドリニル-1,3-ジオン$ 、 $-CH_2-フェニル$ （式中、 $-フェニル$ は非置換であるか、又は $-F$ 又は $-Cl$ でモノ置換されている。）あるいは $-S-フェニル$ （式中、 $-フェニル$ は非置換である。）よりなる群から選択され；

R_1 および R_2 は、相互に無関係に $-CH_3$ を表し

R_3 は、非置換の、又は $-F$ 及び $-Cl$ より成る群から選ばれる置換基 1 個によってモノ置換されたフェニルを表し；

R_5 及び R_6 はそれぞれ $-H$ を表し；

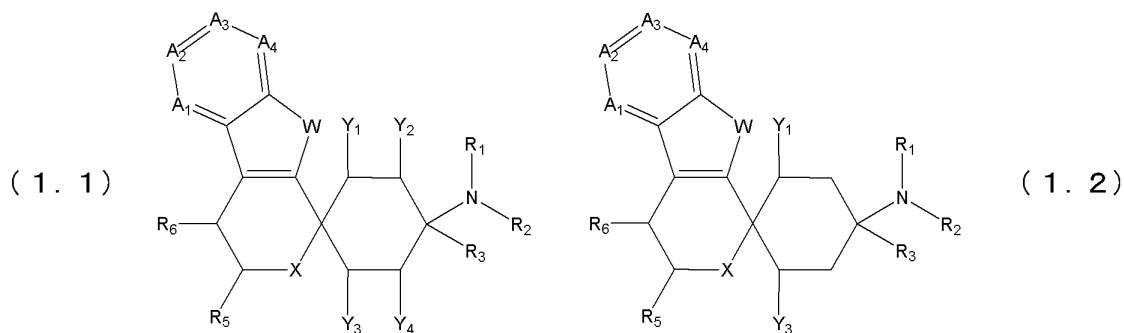
R_7 、 R_8 、 R_9 、及び R_{10} は、それぞれ相互に無関係に、 $-H$ 、 $-F$ 、又は $-Cl$ を表す。]

で表される、個々の立体異性体の形にある又はそれらの混合物の形にある、あるいは遊離化合物又はその生理学的に許容される塩の形にある化合物。

【請求項 2】

一般式 (1.1) 又は (1.2) を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】

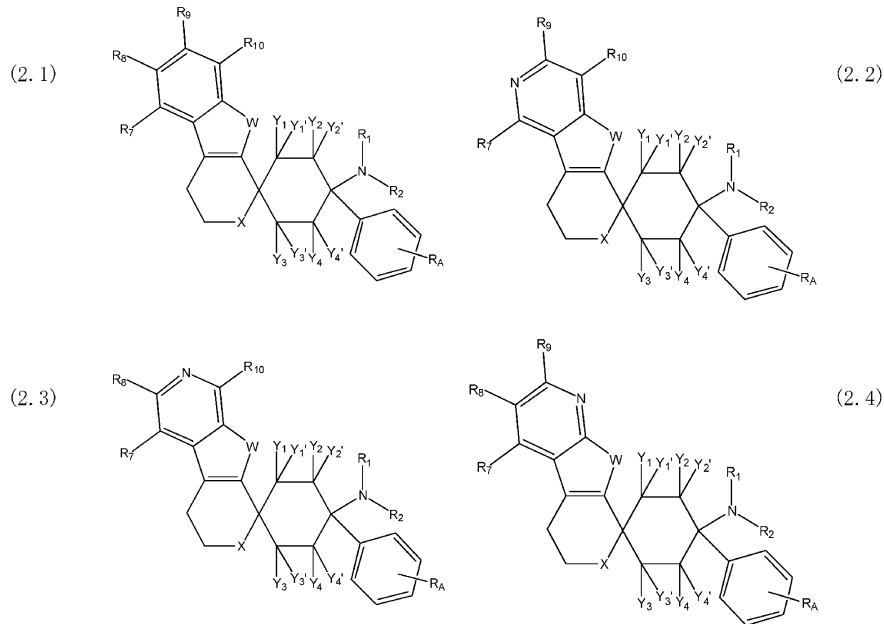


（式中、 $R_1 - R_3$ 、 R_5 、 R_6 、 X 、 W 、 $A_1 - A_4$ 及び $Y_1 - Y_4$ は請求項 1 に定義した通りである。）

【請求項 3】

一般式 (2.1)、(2.2)、(2.3) 又は (2.4) を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】



10

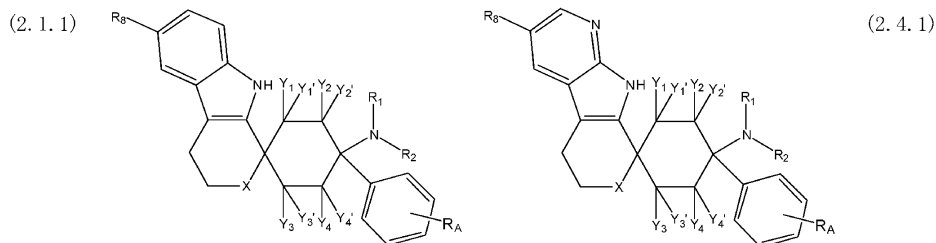
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_7 - R_{10} 、 X 、 W 、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 及び Y_4 は請求項 1 に定義した通りであり、そして R_A は H 、 $-F$ 又は $-Cl$ を表す。)

20

【請求項 4】

一般式 (2.1.1) 又は (2.4.1) を有する、請求項 3 に記載の化合物。

【化 4】



30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_8 、 X 、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' は請求項 1 に定義した通りであり、 R_A は請求項 3 に定義した通りである。)

【請求項 5】

・ (±) - $N, N, 2$ - トリメチル - 4 - フェニル - $4'$, $9'$ - ジヒドロ - $3'$ H - スピロ [シクロヘキサン - $1, 1'$ - ピラノ [$3, 4 - b$] インドール] - 4 - アミン ; 2 - ヒドロキシプロパン - $1, 2, 3$ - トリカルボキシラート ;

・ (±) - 2 - メチル - 4 - (ジメチルアミノ) 1 - 4 - フェニル - スピロ [シクロヘキサン - $1, 8'$ - ($5, 6, 8, 9$ - テトラヒドロ - ピラノ [$3, 4 - b$] - 7 - アザ - インドール)] ; 2 - ヒドロキシプロパン - $1, 2, 3$ - トリカルボキシラート ;

・ (±) - 2 - ベンジル - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - $4'$, $9'$ - ジヒドロ - $3'$ H - スピロ [シクロヘキサン - $1, 1'$ - ピラノ [$3, 4 - b$] インドール] - 4 - アミン ;

40

・ (±) - 2 - ベンジル - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - $2'$, $3'$, $4'$, $9'$ - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - $1, 1'$ - ピリド [$3, 4 - b$] インドール] - 4 - アミン ; 2 - ヒドロキシプロパン - $1, 2, 3$ - トリカルボキシラート ;

・ (±) - 2 - (3 - フルオロベンジル) - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - $4'$, $9'$ - ジヒドロ - $3'$ H - スピロ [シクロヘキサン - $1, 1'$ - ピラノ [$3, 4 - b$] インドール] - 4 - アミン ;

・ $6'$ - フルオロ - 2 - (3 - フルオロベンジル) - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - $4'$, $9'$ - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - $1, 1'$ - ピラノ - [$3, 4 - b$] イ

50

ンドール] - 4 - アミン

・ 2 - (3 - フルオロベンジル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン

・ N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 - (フェニルチオ) - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン

・ N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 - (フェニルチオ) - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン

・ 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) 酢酸 - メチルエステル

・ 2 - アリル - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン

・ 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン

・ 2 , 6 ' - ジフルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン

・ 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) メタノール

・ 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン

・ 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) エタノール

・ 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) メチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

・ N - ((4 - (ジメチルアミノ) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) メチル) - 3 - フェニルケイ皮酸アミド

・ tert - ブチル 2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) エトキシ) アセタート および

・ 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) アセトニトリル

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその生理学的に許容される塩。

【請求項 6】

個々の立体異性体又はその混合物、又は遊離化合物又はその生理学的に許容される塩の形にある請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物、及び場合により適当な添加剤及び / 又は助剤及び / 又は場合により他の作用物質を含有する医薬。

【請求項 7】

痛みを治療するための医薬を製造するための、個々の立体異性体又はその混合物、又は遊離化合物又はその生理学的に許容される塩の形態での請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

個々の立体異性体又はその混合物、又は遊離化合物又はその生理学的に許容される塩の形にある請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物の、不安状態、ストレス、てんかん、アルツハイマー病、老人性痴呆、学習及び記憶障害、禁断症状、アルコール乱用又は薬物乱用又は医薬乱用、アルコール依存症又は薬物依存症又は医薬依存症、性的機能障害、心臓血管疾患、低血圧症、高血圧症、難聴、腸の運動性の不足、摂食障害、拒食症、肥満症、運動器官障害、尿失禁の治療用医薬の製造への、筋弛緩剤としての医薬の製造への、又はオピオイド系鎮痛剤を用いた治療の際の同時投与用医薬の製造への、利尿又は抗ナトリウム利尿、抗不安用医薬の製造への、運動活力の調節用医薬の製造への、神経伝達物質放出の調節用医薬の製造への、禁断症状の治療用又はオピオイド依存症の可能性の低下用医薬の製造への使用。

10

【請求項 9】

前記学習及び記憶障害の治療用医薬が向知性薬である、請求項 8 記載の医薬の製造への使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 μ オピオイドレセプター及びORL1レセプターに親和性を有する置換されたスピロ環状シクロヘキサン誘導体、その製造方法、前記化合物を含有する医薬及び医薬を製造するための前記化合物の使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

μ オピオイドレセプター及びORL1レセプターに親和性を有するスピロ環状シクロヘキサン誘導体は先行技術において公知である。この関連で、例えば広範囲に国際公開第2004/043967号パンフレット、国際公開第2005/063769号パンフレット、国際公開第2005/066183号パンフレット、国際公開第2006/018184号パンフレット、国際公開第2006/108565号パンフレット、国際公開第2007/124903号パンフレット及び国際公開第2008/009416号パンフレットを参照することができる。

【0003】

30

これら公知の化合物は、しかしながら、それぞれの観点で満足できるものではなく、同等であるか又は改善された特性を有する他の化合物の必要性が生じる。

【0004】

これら公知の化合物は、適当な結合アッセイにおいてhERGイオンチャンネルに対して、L型カルシウムイオンチャンネル（フェニルアルキルアミン結合部位、ベンゾチアゼピン結合部位、ジヒドロピリジン結合部位）に対して、又はナトリウムチャンネルに対してBTXアッセイ（パトラコトキシン）においてときおり所定の親和性を示し、このことはそれぞれ心臓血管の副作用の兆候であることを示し得る。さらに、これらの公知の化合物の多くは、水性媒体中でわずかな溶解度を示すだけであり、このことは特に生物学的利用能にとって不利な影響を及ぼしかねない。さらに、これらの公知の化合物の化学的安定性はしばしば不十分である。これらの化合物が十分なpH安定性、UV安定性又は酸化安定性を示さず、このことは特に貯蔵安定性に関して、及び経口による生物学的利用能に関しても不利な影響を及ぼしかねない。さらに、これらの公知の化合物は、部分的に不都合なPK/PD（薬物動態学/薬力学）プロファイルを有し、このことは例えば長すぎる作用時間に見ることができる。

40

【0005】

これらの公知の化合物の代謝安定性も改善が必要であるように見える。改善された代謝安定性は、高められた生物学的利用能を示唆することができる。医薬の吸収及び排泄に關与する輸送分子との相互作用が弱い又は相互作用が存在しないことも、改善された生物学的利用能及び場合により低い医薬相互作用に関する示唆である。さらに、医薬の分解及

50

び排泄に關与する酵素との相互作用はできる限り低いことも好ましい、それというのものの試験結果は、同様に、場合により医薬相互作用が低いか又はほとんどないことが期待されることを示唆しているためである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2004/043967号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2005/063769号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2005/066183号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2006/018184号パンフレット

10

【特許文献5】国際公開第2006/108565号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2007/124903号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2008/009416号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の基礎となる課題は、医薬目的に適し、そして従来技術の化合物と比べて利点を有する化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

20

前記課題は、特許請求の範囲の主題によって解決される。

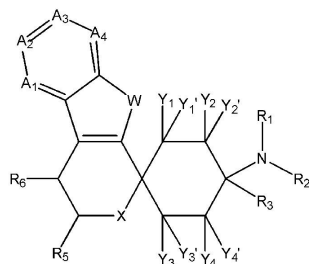
【0009】

意外にも、 μ オピオイドレセプター及びORL1レセプターに親和性を有する置換されたスピロ環状シクロヘキサン誘導体を製造することができることが見出された。

【0010】

本発明は、一般式(1)の個々の立体異性体の形態又はそれらの混合物の形態、遊離化合物及び/又はその生理学的に許容される塩及び/又は溶媒和物の形態の化合物に関し、

【化1】



(1)

30

式中、

A₁ は、-N=又は-CR₇=を表し、

A₂ は、-N=又は-CR₈=を表し、

A₃ は、-N=又は-CR₉=を表し、

A₄ は、-N=又は-CR₁₀=を表し；

40

ただし、基A₁、A₂、A₃及びA₄の多くても2つは、好ましくは基A₁、A₂、A₃及びA₄の0、1又は2つは-N=を表し、

Wは、-NR₄-、-O-又は-S-を表し、好ましくは-NR₄-又は-O-を表し；

Xは、-NR₁₇-、-O-、-S(=O)₀₋₂-又は-CR₁₈R₁₉-を表し、好ましくは-NR₁₇-又は-O-を表し；

Y₁、Y₁'、Y₂、Y₂'、Y₃、Y₃'、Y₄及びY₄'は、それぞれ相互に無関係に、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CHO、-R₀、-C(=O)R₀、-C(=O)H、-C(=O)OH、-C(=O)OR₀、-C(=O)NH

50

$-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)-NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ からなる群から選択され；好ましくはそれぞれ無関係に、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基- $NHC_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基- $N(C_1 \sim C_8$ -脂肪族基) $_2$ 、 $-S-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-S$ -アリール、 $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基-アリールからなる群から選択され；又は Y_1 及び Y_1' 、又は Y_2 及び Y_2' 、又は Y_3 及び Y_3' 、又は Y_4 及び Y_4' は一緒になって $=O$ を表し；

10

ただし、基 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' の少なくとも1つ、好ましくは基 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' の1つ又は2つは $-H$ ではなく；

R_0 は、それぞれ無関係に、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-C_3 \sim C_{12}$ -環状脂肪族基、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基- $C_3 \sim C_{12}$ -環状脂肪族基、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基-アリール、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基-ヘテロアリール、 $-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基- $C_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基-アリール又は $-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基-ヘテロアリールを表し；

20

R_1 及び R_2 は、相互に無関係に、 $-H$ 又は $-R_0$ を表し；又は R_1 及び R_2 は、一緒になって $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_{11}CH_2CH_2-$ 又は $-(CH_2)_{3-6}-$ を表し；

R_3 は、 $-R_0$ を表し；

R_4 は、 $-H$ 、 $-R_0$ 、 $-COR_{12}$ 又は $-S(=O)_2R_{12}$ を表し；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{18} 及び R_{19} は、それぞれ相互に無関係に、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_{13}$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-SO_2R_{13}$ 、 $-S(=O)_2OR_{13}$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_{13}$ 、 $-CONR_{13}$ 、 $-NR_{14}R_{15}$ 、 $=O$ 又は $-R_0$ を表し、又は R_5 及び R_6 は一緒になって $-(CH_2)_{2-6}-$ を表し、その際、個々の水素原子は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_{13}$ 、 $-CN$ 又は $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基によって置換されていてもよく；

30

R_{11} は、それぞれ無関係に、 $-H$ 、 $-R_0$ 又は $-C(=O)R_0$ を表し；

R_{12} は、それぞれ無関係に、 $-H$ 、 $-R_0$ 、 $-OR_{13}$ 又は $-NR_{14}R_{15}$ を表し；

R_{13} は、それぞれ無関係に、 $-H$ 又は $-R_0$ を表し；

R_{14} 及び R_{15} は、相互に無関係に、 $-H$ 又は $-R_0$ を表し；又は R_{14} 及び R_{15} は、一緒になって $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_{16}CH_2CH_2-$ 又は $-(CH_2)_{3-6}-$ を表し；

R_{16} は、 $-H$ 又は $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基を表し；

40

R_{17} は、 $-H$ 、 $-R_0$ 、 $-COR_{12}$ 又は $-S(=O)_2R_{12}$ を表し；

その際、

「脂肪族基」は、それぞれ分枝又は非分枝の、飽和又はモノ又はポリ不飽和の、非置換又はモノ又はポリ置換された脂肪族炭化水素基であり；

「環状脂肪族基」は、それぞれ飽和又はモノ又はポリ不飽和の、非置換又はモノ又はポリ置換された、脂環状、単環状又は多環状炭化水素基であり、この環炭素原子の数は、好ましくは記載された範囲内にあり（例えば、「 $C_3 \sim C_8$ 」環状脂肪族基は、好ましくは3、4、5、6、7又は8個の環炭素原子を有する）；

その際、「脂肪族基」及び「環状脂肪族基」に関して、「モノ又はポリ置換された」とは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C($

50

$=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NH-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ からなる群から相互に無関係に選択される置換基による1個もしくは数個の水素原子のモノ又はポリ置換、例えば、1箇所、2箇所、3箇所又は全部の箇所の置換であると解釈され；

10

「アリール」とは、それぞれ無関係に、少なくとも1つの芳香環を有するが、環中にヘテロ原子を有していない炭素環状環系を表し、その際、このアリール基は、場合により、他の飽和、(部分)不飽和又は芳香族環系が縮合されてもよく、かつそれぞれのアリール基は、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されてもよく、その際これらのアリール置換基は同じ又は異なり、かつこのアリールのそれぞれ任意でかつ可能な位置にあることができ；

「ヘテロアリール」は、1、2、3、4又は5個のヘテロ原子を有する5員、6員又は7員の、環状芳香族基を表し、その際、このヘテロ原子は、同じ又は異なる窒素、酸素又は硫黄であり、このヘテロ環は非置換であるか又はモノ又はポリ置換されてもよく；この複素環が置換された場合には、この複数の置換基は同じ又は異なり、かつヘテロアリールの任意でかつ可能な箇所に存在することができ；及びこの複素環は部分的に二環状又は多環状の系であることができ；

20

その際、「アリール」及び「ヘテロアリール」に関して、「モノ又はポリ置換された」とは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ からなる群から選択される置換基による環系の1個もしくは数個の水素原子のモノ又はポリ置換であると解釈され；その際、場合により存在するN環原子はそれぞれ酸化されてもよい(N-酸化物)。

30

【0011】

多様な基を要約する場合に、例えば R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} 並びに前記置換基の基、例えば $-OR_{13}$ 、 $-SR_{13}$ 、 $-SO_2R_{13}$ 又は $-COOR_{13}$ を要約する場合、置換基、例えば R_{13} は2つ以上の基、例えば R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} を表し、1つの物質の中で異なる意味を引き受ける。

【0012】

この本発明による化合物は、ORL1レセプター及び μ オピオイドレセプターに良好な結合性を示す。

40

【0013】

好ましい実施形態の場合には、本発明による化合物は少なくとも0.1のORL1/ μ 親和性の比率を有する。このORL1/ μ 比率は、 $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ として定義される。特に好ましくはこのORL1/ μ 比率は、少なくとも0.2又は少なくとも0.5、好ましくは少なくとも1.0又は少なくとも2.0、さらに好ましくは少なくとも3.0又は少なくとも4.0、最も好ましくは少なくとも5.0又は少なくとも7.5、特に少なくとも10又は少なくとも15である。好ましい実施形態の場合に、このORL1/ μ 比率は0.1~30の範囲内、好ましくは0.1~25の範囲内にある

50

。

【0014】

他の好ましい実施形態の場合に、本発明による化合物は、30より高く、好ましくは少なくとも50、さらに好ましくは少なくとも100、最も好ましくは少なくとも200、特に少なくとも300のORL1/ μ 親和性の比率を有する。

【0015】

これらの本発明による化合物は、好ましくは μ オピオイドレセプターで高くても500 nM、好ましくは高くても100 nM、更に好ましくは高くても50 nM、最も好ましくは高くても10 nM、特に高くても1.0 nMの K_i 値を有する。

【0016】

μ オピオイドレセプターでのこの K_i 値を測定する方法は当業者に公知である。実施例との関連で記載したような測定を行うのが好ましい。

【0017】

これらの本発明による化合物は、好ましくはORL1レセプターで高くても500 nM、好ましくは高くても100 nM、さらに好ましくは高くても50 nM、最も好ましくは高くても10 nM、特に高くても1.0 nMの K_i 値を有する。

【0018】

ORL1レセプターでのこの K_i 値を測定する方法は当業者に公知である。実施例との関連で記載したような測定を行うのが好ましい。

【0019】

意外にも、ORL1レセプター及び μ オピオイドレセプターに対して親和性を有し、 $1/[K_i(\text{ORL1})/K_i(\mu)]$ として定義されたORL1対 μ の比率が0.1~30、好ましくは0.1~25の範囲内にある化合物は、他のオピオイドレセプターリガンドと比較して明らかな利点を有する薬理学的プロフィールを有することが明らかになった。

【0020】

1. 本発明による化合物は、急性痛モデルにおいて有効性を示し、この化合物はときおり慣用の段階3オピオイドに匹敵する。同時に、この化合物は慣用の μ オピオイドと比較して明らかに改善された適合性により優れている。

【0021】

2. 慣用の段階3オピオイドとは反対に、本発明による化合物は単神経障害性痛及び多発神経障害性痛モデルにおいて明らかに高い有効性を示し、このことはORL1成分と μ オピオイド成分との相乗効果に起因する。

【0022】

3. 慣用の段階3オピオイドとは反対に、本発明による化合物は、神経障害性の動物において、抗異痛作用又は抗痛覚過敏作用と抗侵害受容効果との十分な分離、好ましくは完全な分離を示す。

【0023】

4. 慣用の段階3オピオイドとは反対に、本発明による化合物は、慢性の炎症性痛（特にカラギナン又はCFAにより誘導された痛覚過敏、内臓性の炎症痛）のための動物モデルにおいて、急性痛と比べて明らかに向上した作用を示す。

【0024】

5. 慣用の段階3オピオイドとは反対に、 μ オピオイドに典型的な副作用（特に、呼吸低下、オピオイドにより誘導された痛覚過敏、身体的な依存/禁断、精神的な依存/中毒）は、本発明による化合物の場合に治療的に有効な用量範囲で明らかに低減されるか又は好ましくは観察されない。

【0025】

一方で減少された μ オピオイド副作用に基づき、及び他方で慢性痛、好ましくは神経障害性痛の際に高められた有効性に基づき、混合されたORL1/ μ アゴニストは純粋な μ オピオイドと比較して明らかに拡大された安全間隔により優れている。このことから、痛

10

20

30

40

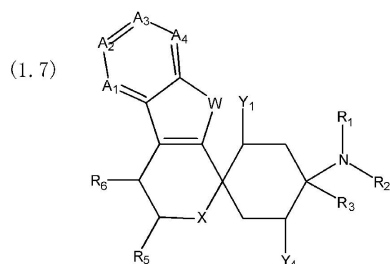
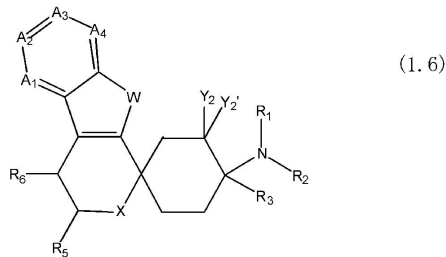
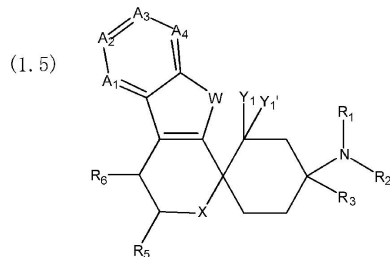
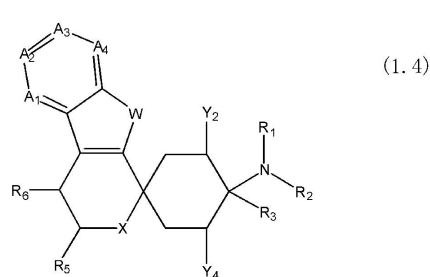
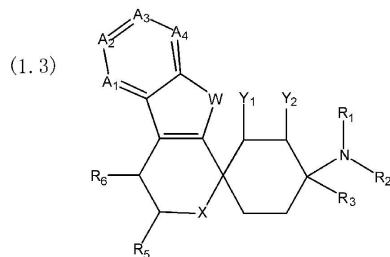
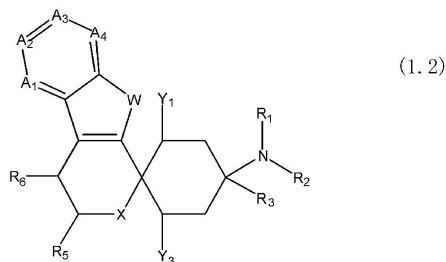
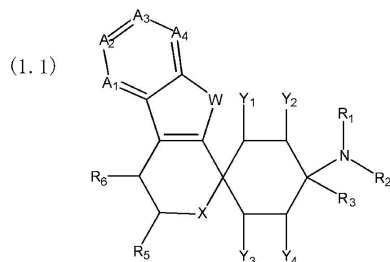
50

みの状態、好ましくは慢性痛、さらに好ましくは神経障害性痛の治療において、明らかに拡大された「治療ウィンドウ」が生じる。

【 0 0 2 6 】

一般式 (1) の本発明による化合物の好ましい実施形態は、一般式 (1 . 1)、(1 . 2)、(1 . 3)、(1 . 4)、(1 . 5)、(1 . 6) 又は (1 . 7) である：

【 化 2 】



【 0 0 2 7 】

この場合、基 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' のそれぞれいくつかはそれぞれ - H を表し、場合により - H ではないそれぞれの基だけが示されている (しかしながら - H であることもできる)。

【 0 0 2 8 】

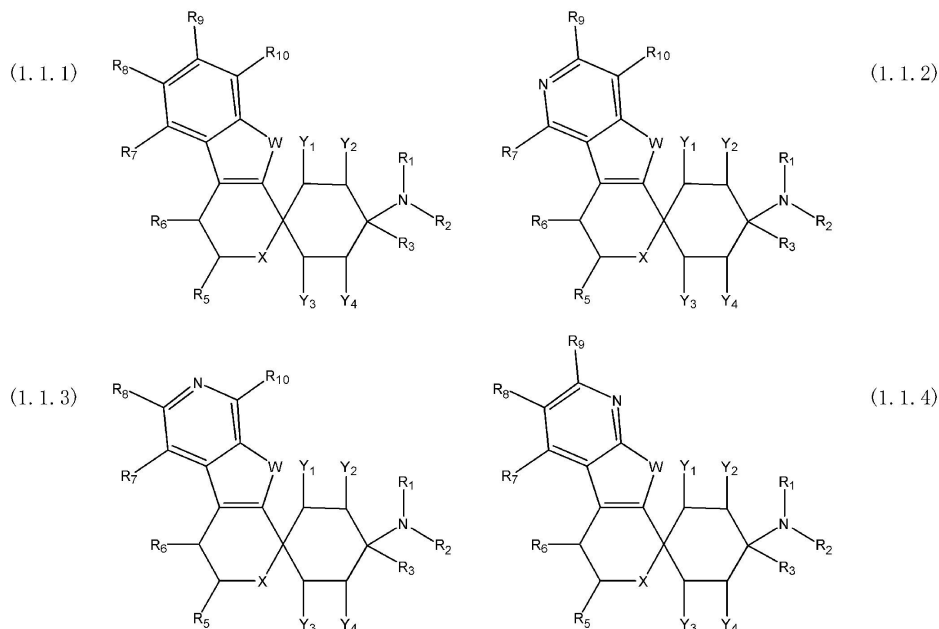
本発明による化合物 (1)、(1 . 1)、(1 . 2)、(1 . 3)、(1 . 4)、(1 . 5)、(1 . 6) 又は (1 . 7) の好ましい実施形態の場合に、 A_1 、 A_2 、 A_3 及び A_4 は - N = でない。本発明による化合物 (1)、(1 . 1)、(1 . 2)、(1 . 3)、(1 . 4)、(1 . 5)、(1 . 6) 又は (1 . 7) の他の好ましい実施形態の場合に、基 A_1 、 A_2 、 A_3 及び A_4 の3つは - N = ではなく、残りの基は - N = である。好ましくは、 A_1 、 A_2 及び A_3 は - N = ではなく；又は A_1 、 A_2 及び A_4 は - N = ではなく；又は A_1 、 A_3 及び A_4 は - N = ではなく；又は A_2 、 A_3 及び A_4 は - N = ではない。本発明による化合物 (1)、(1 . 1)、(1 . 2)、(1 . 3)、(1 . 4)、(1 . 5)、(1 . 6) 又は (1 . 7) の他の好ましい実施形態の場合に、基 A_1 、 A_2

、 A_3 及び A_4 の 2 つは $-N=$ ではなく、残りの 2 つの基は $-N=$ である。好ましくは、 A_1 及び A_2 は $-N=$ であり、 A_3 及び A_4 は $-N=$ ではないか；又は A_2 及び A_3 は $-N=$ であり、 A_1 及び A_4 は $-N=$ ではないか；又は A_3 及び A_4 は $-N=$ であり、 A_1 及び A_2 は $-N=$ ではないか；又は A_1 及び A_3 は $-N=$ であり、 A_2 及び A_4 は $-N=$ ではないか；又は A_1 及び A_4 が $-N=$ であり、 A_2 及び A_3 は $-N=$ ではないか；又は A_2 及び A_4 は $-N=$ であり、 A_1 及び A_3 は $-N=$ ではない。

【0029】

本発明の好ましい実施形態は、一般式 (1.1.1)、(1.1.2)、(1.1.3) 又は (1.1.4) の化合物である。

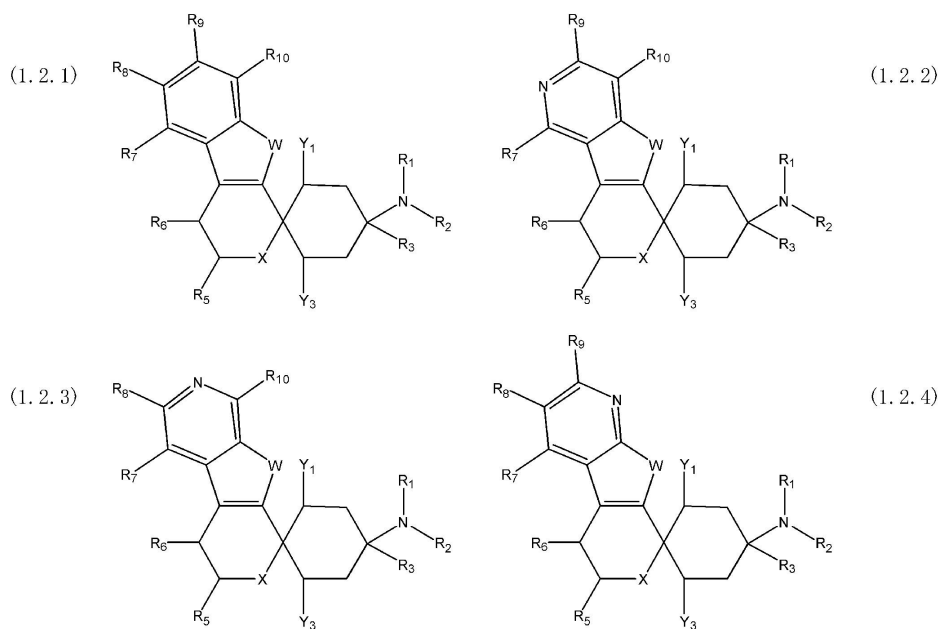
【化3】



【0030】

本発明の他の好ましい実施形態は、一般式 (1.2.1)、(1.2.2)、(1.2.3) 又は (1.2.4) の化合物である。

【化4】



【0031】

本発明の他の好ましい実施形態は、一般式 (1.3.1)、(1.3.2)、(1.3.3) 又は (1.3.4) の化合物である。

10

20

30

40

50

【化 5】



10



20

【化 6】

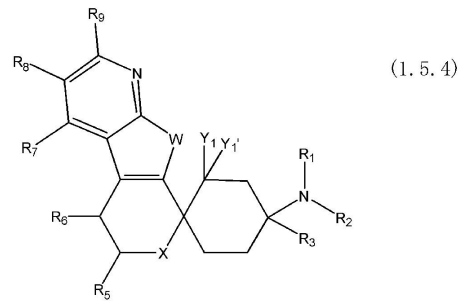
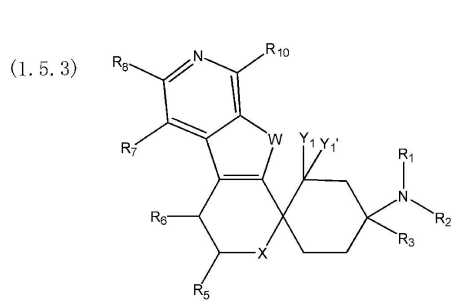
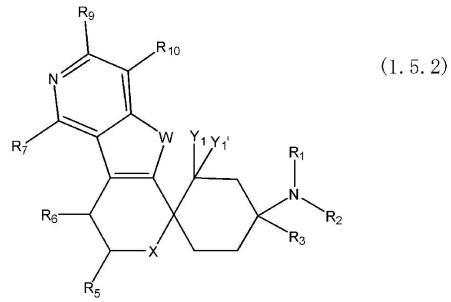
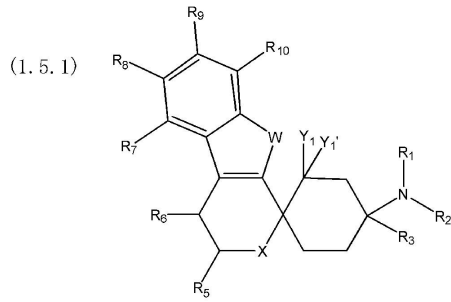


30



40

【化 7】

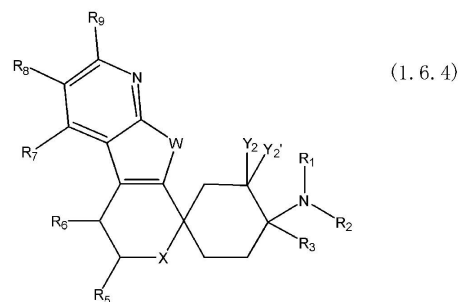
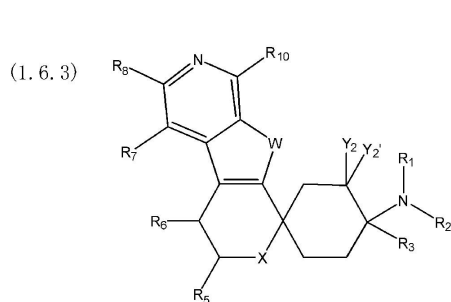
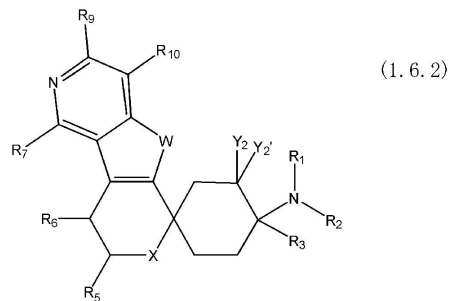
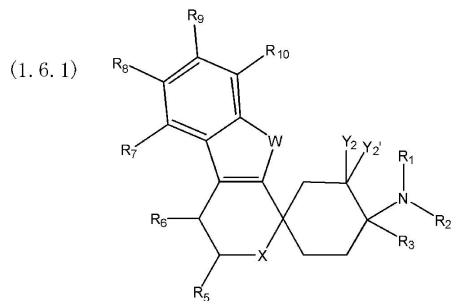


10

【 0 0 3 4 】

本発明の他の好ましい実施形態は、一般式 (1 . 6 . 1)、(1 . 6 . 2)、(1 . 6 . 3) 又は (1 . 6 . 4) の化合物である。

【化 8】



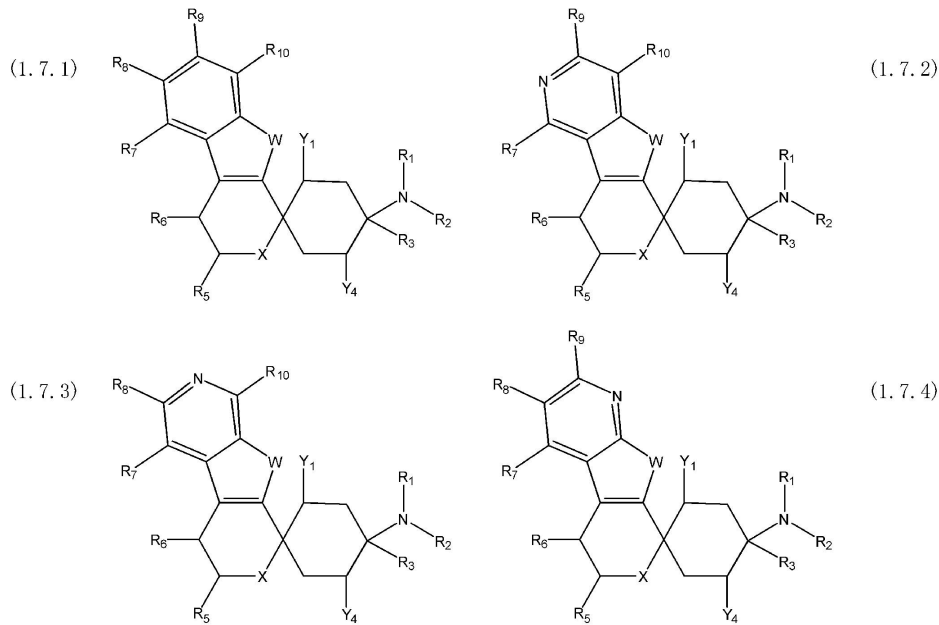
30

【 0 0 3 5 】

本発明の他の好ましい実施形態は、一般式 (1 . 7 . 1)、(1 . 7 . 2)、(1 . 7 . 3) 又は (1 . 7 . 4) の化合物である。

40

【化 9】

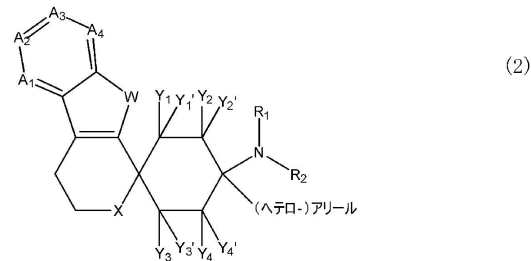


10

【 0 0 3 6 】

一般式 (1) の本発明による化合物の他の好ましい実施形態は、一般式 (2) である： 20

【化 1 0】



【 0 0 3 7 】

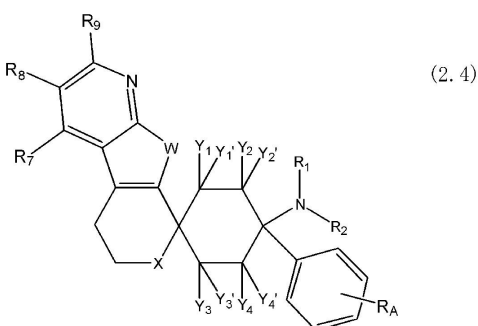
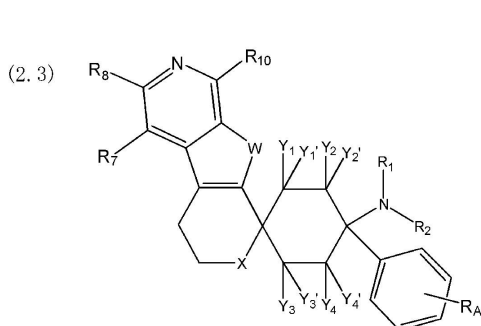
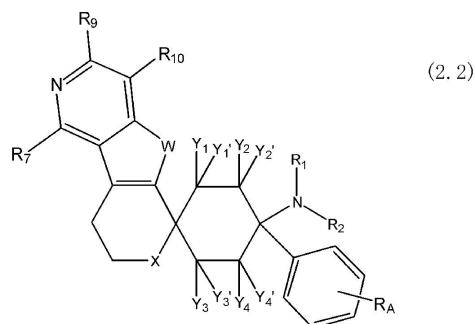
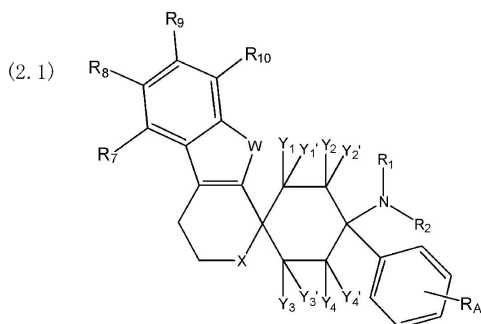
30

式中、(ヘテロ-)アリールは、-アリール又は-ヘテロアリールを表し、それぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている。

【 0 0 3 8 】

一般式 (2) の化合物の好ましい実施形態は、一般式 (2 . 1)、(2 . 2)、(2 . 3) 又は (2 . 4) である：

【化 1 1】



10

【0039】

式中、 R_A は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 又は $-CH_3$ を表し、好ましくは $-H$ を表す。

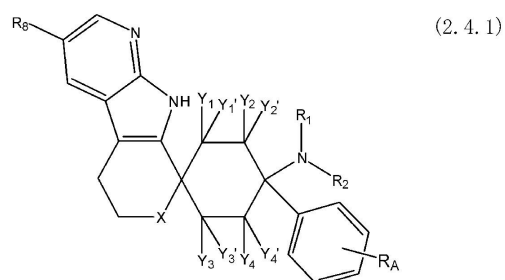
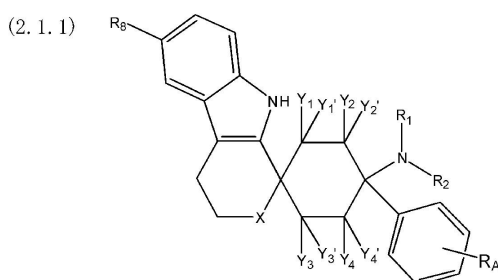
【0040】

一般式(2)、(2.1)、(2.2)、(2.3)及び(2.4)の化合物の場合、 W は、好ましくは $-NH-$ である。

【0041】

一般式(2.1)の化合物の特に好ましい実施形態は、一般式(2.1.1)であり、一般式(2.4)の化合物の特に好ましい実施形態は、一般式(2.4.1)である。

【化 1 2】



30

【0042】

特に好ましいのは、一般式(2.1.1)又は(2.1.4)の化合物であり、その際、

X は、 $-O-$ 又は $-NR_{17}-$ を表し、好ましくは $-O-$ 又は $-NH-$ を表し；

R_0 は、それぞれ無関係に、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-C_3 \sim C_{12}$ -環状脂肪族基、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基- $-C_3 \sim C_{12}$ -環状脂肪族基、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基- $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基- $-ヘテロアリール$ 、 $-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基- $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基- $-アリール$ 又は $-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基- $-ヘテロアリール$ を表し；

R_1 は、 $-CH_3$ を表し；

R_2 は、 $-H$ 又は $-CH_3$ を表し；

R_8 は、 $-H$ 又は $-F$ を表し；

R_{12} は、それぞれ無関係に、 $-H$ 、 $-R_0$ 、 $-OR_{13}$ 又は $-NR_{14}R_{15}$ を表し

40

50

;

R_{13} は、それぞれ無関係に、 $-H$ 又は $-R_0$ を表し；

R_{14} 及び R_{15} は、相互に無関係に、 $-H$ 又は $-R_0$ を表し；又は R_{14} 及び R_{15} は、一緒になって $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_{16}CH_2CH_2-$ 又は $-(CH_2)_{3-6}-$ を表し；

R_{16} は、 $-H$ 又は $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基を表し；

R_{17} は、 $-H$ 、 $-R_0$ 、 $-COR_{12}$ 又は $-S(=O)_2R_{12}$ を表し；及び

Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' は、それぞれ相互に無関係に、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基- $NHC_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基- $N(C_1 \sim C_8$ -脂肪族基) $_2$ 、 $-S-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-S$ -アリール、 $-アリール$ 及び $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基-アリールからなる群から選択され；ただし、基 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' の少なくとも1つは $-H$ ではなく；及び

R_A は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 又は $-CH_3$ を表す。

【0043】

本発明による化合物の好ましい実施形態の場合には、 W は $-NR_4-$ であり、 X は $-NR_{17}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_{1-2}-$ (つまり $-S(=O)-$ 又は $-S(=O)_2-$)、又は $-CR_{18}R_{19}-$ である。

【0044】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態の場合には、 W は $-O-$ であり、 X は $-NR_{17}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_{1-2}-$ 又は $-CR_{18}R_{19}-$ である。

【0045】

本発明による化合物の他の好ましい実施形態の場合には、 W は $-S-$ であり、 X は $-NR_{17}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_{1-2}-$ 又は $-CR_{18}R_{19}-$ である。

【0046】

好ましくは Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' は、それぞれ相互に無関係に、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基、 $-NH-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-NH-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- OH 、 $-N(C_1 \sim C_6$ -脂肪族基) $_2$ 、 $-N(C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- OH) $_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- $C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-NH-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-アリール、 $-NH-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-ヘテロアリール、 $-NH$ -アリール、 $-NH$ -ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-S-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基、 $-S-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-S-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- $C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-S-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-アリール、 $-S-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-ヘテロアリール、 $-S$ -アリール、 $-S$ -ヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-O-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基、 $-O-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-O-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- OH 、 $-O-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- $C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-O-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-アリール、 $-O-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-ヘテロアリール、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-O-C(=O)C_1 \sim C_6$ -脂肪族基、 $-O-C(=O)C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-O-C(=O)C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- OH 、 $-O-C(=O)C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- $C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-O-C(=O)C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-アリール、 $-O-C(=O)C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-ヘテロアリール、 $-O-C(=O)$ -アリール、 $-O-C(=O)$ -ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基- $NHC_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基- $N(C_1 \sim C_8$ -脂肪族基) $_2$ 、 $-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- $C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-ヘテロアリール、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C(=O)C_1 \sim C_6$ -脂肪族基、 $-C(=O)C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-C(=O)C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- $C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-C(=O)C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-アリール、 $-C(=O)C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-ヘテロアリール、 $-C(=O)$ -アリール、 $-C(=O)$ -ヘテロアリール、 $-C$

10

20

30

40

50

O_2H 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基、 $-\text{CO}_2-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ -環状脂肪族基、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基- $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ -環状脂肪族基、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基-アリール、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基-ヘテロアリール、 $-\text{CO}_2$ -アリール、 $-\text{CO}_2$ -ヘテロアリールからなる群から選択されるか；又は Y_1 及び Y_1' 、又は Y_2 及び Y_2' 、又は Y_3 及び Y_3' 、又は Y_4 及び Y_4' は一緒になって $=\text{O}$ を表し；ただし基 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' の少なくとも1つは $-\text{H}$ ではない。

【0047】

好ましくは、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' は、それぞれ相互に無関係に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基- $\text{NHC}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基- $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{-脂肪族基})_2$ 、 $-\text{C}_3\sim\text{C}_8$ -環状脂肪族基、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基- $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ -環状脂肪族基、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基-アリール、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基-ヘテロアリール、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_8$ -脂肪族基、 $-\text{S}$ -アリール、 $-\text{アリール}$ 又は $-\text{ヘテロアリール}$ からなる群から選択される。

10

【0048】

特に好ましくは、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' は、それぞれ相互に無関係に、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ -アルケニル、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル- $\text{NH}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル-アリール、 $-\text{S}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -アルキル及び $-\text{S}-\text{アリール}$ からなる群から選択される。

20

【0049】

特に好ましい実施形態の場合には、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' 基の1つ、好ましくは Y_1 、 Y_1' 、 Y_3 又は Y_3' は又は基 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' の2つはそれぞれ、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -脂肪族基、好ましくは、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ を表し、残りの基は $-\text{H}$ を表す。

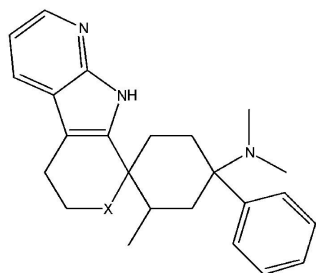
【0050】

好ましい代表例は、化合物E-1～E-9であり、この場合、Xはそれぞれ $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ である：

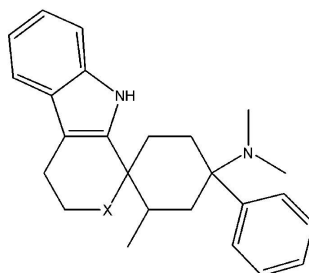
30

【化 1 3】

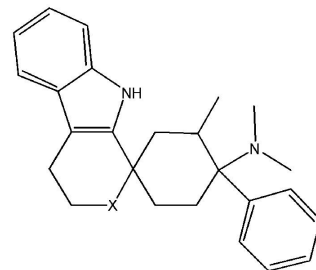
E-1



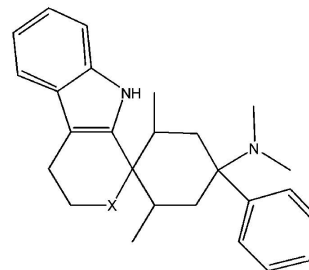
E-2



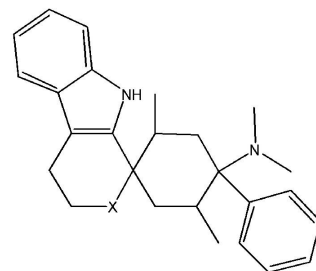
E-3



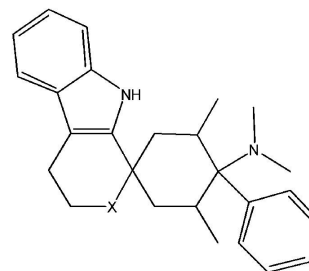
E-4



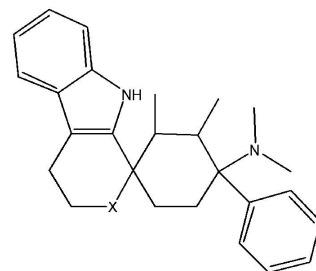
E-5



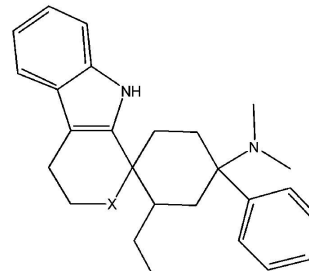
E-6



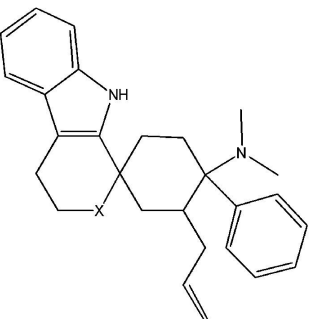
E-7



E-8



E-9



【 0 0 5 1】

他の特に好ましい実施形態の場合には、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' 基の1つ、好ましくは Y_1 、 Y_1' 、 Y_3 又は Y_3' は、- アリール (好ましくは - フェニル又は4 - フルオロ - フェニル) 又は - $C_1 \sim C_6$ - 脂肪族基 - アリール (好ましくは - ベンジル又は4 - フルオロ - ベンジル) を表し、残りの基は - Hを表す。

【 0 0 5 2】

好ましい代表例は、化合物 E - 1 0 ~ E - 1 3 であり、この場合、X はそれぞれ - O - 又は - NH - である：

10

20

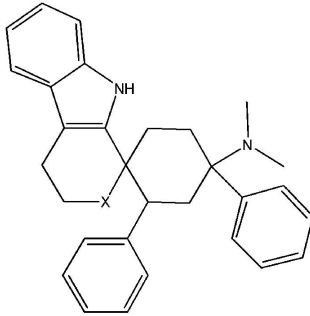
30

40

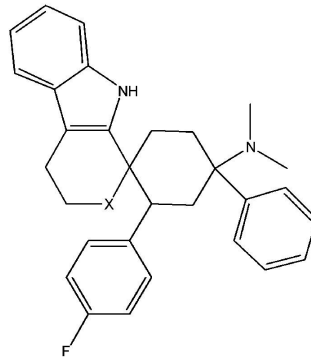
50

【化 1 4】

E-10

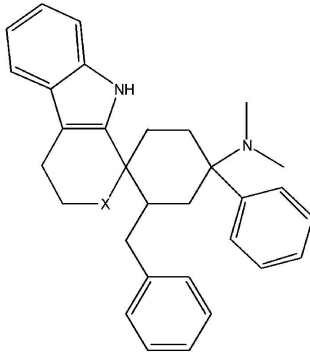


E-11

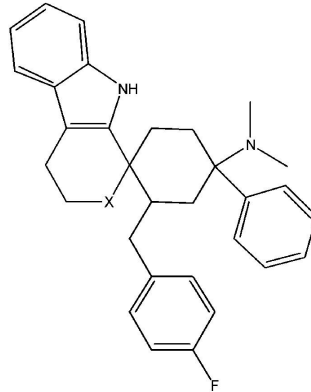


10

E-12



E-13



20

【 0 0 5 3】

他の特に好ましい実施形態の場合には、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' 基の 1 つ、好ましくは Y_1 、 Y_1' 、 Y_3 又は Y_3' は又は基 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' の 2 つはそれぞれ、-F を表し、残りの基は -H を表す。

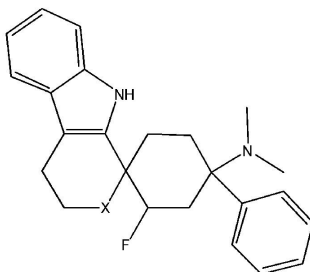
【 0 0 5 4】

好ましい代表例は、化合物 E - 1 4 ~ E - 1 7 であり、この場合、X はそれぞれ -O- 又は -NH- である：

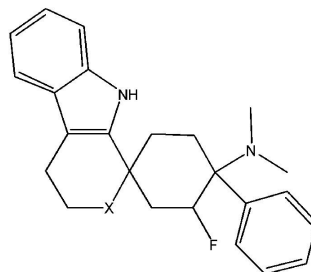
30

【化 1 5】

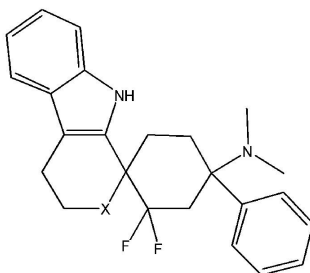
E-14



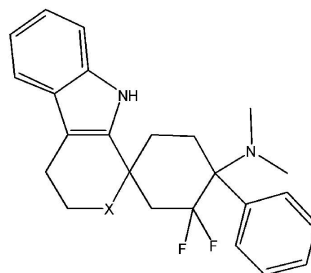
E-15



E-16



E-17



40

【 0 0 5 5】

他の特に好ましい実施形態の場合には、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' 基の 1 つ、好ましくは Y_1 、 Y_1' 、 Y_3 又は Y_3' は、-S- $C_1 \sim C_6$ - 脂肪族基（好ましくは -S- $C_1 \sim C_6$ - アルキル）、-S-アリアル（好ましくは -S

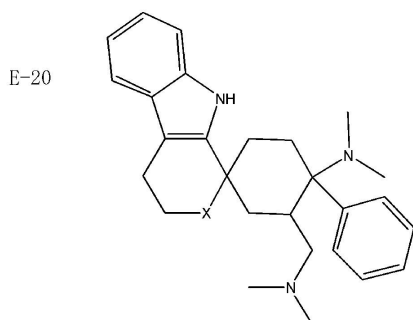
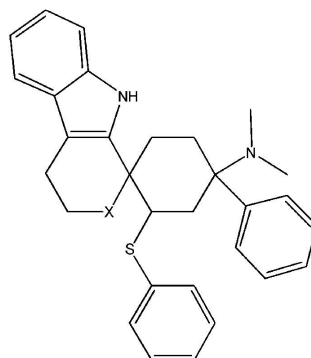
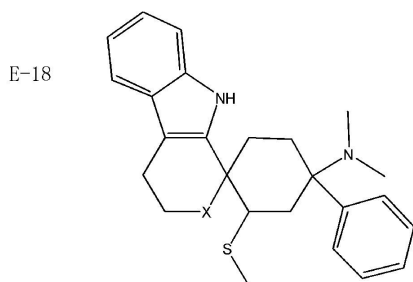
50

- フェニル) 又は - $C_1 \sim C_6$ - 脂肪族基 - $N(C_1 \sim C_6 \text{ - 脂肪族基})_2$ 、(好ましくは - $C_1 \sim C_6$ - アルキル - $N(C_1 \sim C_6 \text{ - アルキル})_2$) を表し、残りの基は - H を表す。

【0056】

好ましい代表例は、化合物 E-18 ~ E-20 であり、この場合、X はそれぞれ - O - 又は - NH - である：

【化16】



【0057】

R_0 は、好ましくはそれぞれ無関係に、- $C_1 \sim C_8$ - 脂肪族基、- $C_3 \sim C_{12}$ - 環状脂肪族基、- アリール、- ヘテロアリール、- $C_1 \sim C_8$ - 脂肪族基 - $C_3 \sim C_{12}$ - 環状脂肪族基、- $C_1 \sim C_8$ - 脂肪族基 - アリール又は - $C_1 \sim C_8$ - 脂肪族基 - ヘテロアリールを表す。この場合、- $C_1 \sim C_8$ - 脂肪族基 - $C_3 \sim C_{12}$ - 環状脂肪族基、- $C_1 \sim C_8$ - 脂肪族基 - アリール又は - $C_1 \sim C_8$ - 脂肪族基 - ヘテロアリールは、- $C_3 \sim C_{12}$ - 環状脂肪族基、- アリール基又は - ヘテロアリール基がそれぞれ二価の - $C_1 \sim C_8$ - 脂肪族基 - を介して結合していることを意味する。- $C_1 \sim C_8$ - 脂肪族基 - アリールの好ましい例は、- $CH_2 - C_6H_5$ 、- $CH_2CH_2 - C_6H_5$ 、及び - $CH = CH - C_6H_5$ である。

【0058】

好ましくは、 R_1 及び R_2 は、相互に無関係に、- H；- $C_1 \sim C_6$ - 脂肪族基；- $C_3 \sim C_8$ - 環状脂肪族基、- $C_1 \sim C_6$ - 脂肪族基 - アリール、- $C_1 \sim C_6$ - 脂肪族基 - $C_3 \sim C_8$ - 環状脂肪族基又は - $C_1 \sim C_6$ - 脂肪族基 - ヘテロアリールを表すか；又は基 R_1 及び R_2 は一緒になって1つの環を形成し、- $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -、- $CH_2CH_2NR_{11}CH_2CH_2$ - 又は - $(CH_2)_{3-6}$ - を表す。

【0059】

好ましくは、 R_1 及び R_2 は、相互に無関係に、- H；- $C_1 \sim C_5$ - 脂肪族基を表すか；又は基 R_1 及び R_2 は一緒になって1つの環を形成し、- $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -、- $CH_2CH_2NR_{11}CH_2CH_2$ - 又は - $(CH_2)_{3-6}$ - を表し、その際、 R_{11} は好ましくは - H 又は - $C_1 \sim C_5$ - 脂肪族基を表す。

【0060】

特に、 R_1 及び R_2 は、相互に無関係に、- CH_3 又は - H を表し、その際、 R_1 及び R_2 は同時に - H を表さないか；又は R_1 及び R_2 は1つの環を形成し、- $(CH_2)_3$

- 4 - を表す化合物が好ましい。

【 0 0 6 1 】

さらに特に、 R_1 及び R_2 は - C H ₃ を表す化合物が好ましい。

【 0 0 6 2 】

R_3 は、- C ₁ ~ C ₈ - 脂肪族基、- C ₃ ~ C ₈ - 環状脂肪族基、- アリール、- ヘテロアリールを表すか；又はそれぞれ - C ₁ ~ C ₃ - 脂肪族基を介して結合した - アリール、- ヘテロアリール又は - C ₃ ~ C ₈ - 環状脂肪族基を表すのが好ましい。

【 0 0 6 3 】

特に、 R_3 は、エチル、- プロピル、- ブチル、- ペンチル、- ヘキシル、- ヘプチル、- シクロペンチル、- シクロヘキシル、- フェニル、- ベンジル、- ナフチル、- アントラセニル、- チオフェニル、- ベンゾチオフェニル、- フリル、- ベンゾフラニル、- ベンゾジオキサニル、- インドリル、- インダニル、- ベンゾジオキサニル、- ピロリル、- ピリジル、- ピリミジル又は - ピラジニル（それぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）；飽和の非分枝の - C ₁ ~ C ₃ - 脂肪族基を介して結合した - C ₅ ~ C ₆ - 環状脂肪族基、- フェニル、- ナフチル、- アントラセニル、- チオフェニル、- ベンゾチオフェニル、- ピリジル、- フリル、- ベンゾフラニル、- ベンゾジオキサニル、- インドリル、- インダニル、- ベンゾジオキサニル、- ピロリル、- ピリミジル、- チアゾリル又は - ピラジニル（それぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）を表すのが好ましい。

【 0 0 6 4 】

好ましくは、 R_3 は、- プロピル、- ブチル、- ペンチル、- ヘキシル、- フェニル、- フリル、- チオフェニル、- ナフチル、- ベンジル、- ベンゾフラニル、- インドリル、- インダニル、- ベンゾジオキサニル、- ベンゾジオキサニル、- ピリジル、- ピリミジル、- ピラジニル、- チアゾリル又は - ベンゾチオフェニル（それぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）；飽和の非分枝の - C ₁ ~ C ₃ - 脂肪族基を介して結合した - フェニル、- フリル又は - チオフェニル（それぞれ非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）を表す。

【 0 0 6 5 】

さらに、 R_3 は、- プロピル、- ブチル、- ペンチル、- ヘキシル、- フェニル、- フェネチル、- チオフェニル、- ピリジル、- チアゾリル、- ベンゾチオフェニル又は - ベンジル（それぞれ置換されているか又は非置換である）が好ましく、特に - プロピル、- 3 - メトキシプロピル、- ブチル、- ペンチル、- ヘキシル、- フェニル、- 3 - メチルフェニル、- 3 - フルオロフェニル、- ベンゾ [1 , 3] - ジオキサニル、- チエニル、- ベンゾチオフェニル、- 4 - クロロベンジル、- ベンジル、- 3 - クロロベンジル、- 4 - メチルベンジル、- 2 - クロロベンジル、- 4 - フルオロベンジル、- 3 - メチルベンジル、- 2 - メチルベンジル、- 3 - フルオロベンジル、- 2 - フルオロベンジル、- 1 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾリル又は - フェネチルが好ましい。

【 0 0 6 6 】

さらに特に、 R_3 は、- ブチル、- エチル、- 3 - メトキシプロピル、- ベンゾチオフェニル、- フェニル、- 3 - メチルフェニル、- 3 - フルオロフェニル、- ベンゾ [1 , 3] - ジオキサニル、- ベンジル、- 1 - メチル - 1 , 2 , 4 - チアゾリル、- チエニル又は - フェネチルを表すのが好ましい。

【 0 0 6 7 】

最も好ましくは、 R_3 は、- フェニル、- ベンジル又は - フェネチル（それぞれ非置換であるか又は環がモノ又はポリ置換されている）；- C ₁ ~ C ₅ - 脂肪族基、- C ₄ ~ C ₆ - 環状脂肪族基、- ピリジル、- チエニル、- チアゾリル、- イミダゾリル、- 1 , 2 , 4 - チアゾリル又は - ベンゾイミダゾリル（非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）を表す。

【 0 0 6 8 】

特に、 R_3 は、- フェニル、- ベンジル、- フェネチル、- チエニル、- ピリジル、-

チアゾリル、-イミダゾリル、-1,2,4-チアゾリル、-ベンゾイミダゾリル又は-ベンジル（非置換であるか又は-F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅又は-N(CH₃)₂でモノ又はポリ置換されている）；-エチル、-n-プロピル、-2-プロピル、-アリル、-n-ブチル、-iso-ブチル、-sec-ブチル、-tert-ブチル、-n-ペンチル、-iso-ペンチル、-neo-ペンチル、-n-ヘキシル、-シクロペンチル又は-シクロヘキシル（それぞれ非置換であるか又は-OH、-OCH₃又は-OC₂H₅でモノ又はポリ置換されている）を表し、その際、好ましくは-チエニル、-ピリジル、-チアゾリル、-イミダゾリル、-1,2,4-チアゾリル及び-ベンゾイミダゾリルは非置換である。

10

【0069】

特に、-フェニル（非置換であるか又は-F、-Cl、-CN、-CH₃でモノ置換されている）；-チエニル；-エチル、-n-プロピル又は-n-ブチル（非置換であるか又は-OCH₃、-OH又は-OC₂H₅、特に-OCH₃でモノ又はポリ置換されている）が好ましい。

【0070】

好ましくは、R₄は、-H；-C₁~C₆-脂肪族基、-アリール、-ヘテロアリール、-C₁~C₆-脂肪族基-アリール、-C₁~C₆-脂肪族基-ヘテロアリール又は-C₁~C₆-脂肪族基-環状脂肪族基、-COR₁₂又は-SO₂R₁₂を表す。

【0071】

特に、R₄は-Hを表すのが好ましい。

20

【0072】

R₅は、=O；-H；-COOR₁₃、-CONR₁₃、-OR₁₃、-C₁~C₆-脂肪族基、C₃~C₈-環状脂肪族基、アリール-又はヘテロアリール、又はそれぞれ-C₁~C₃-脂肪族基を介して結合したアリール、C₃~C₈-環状脂肪族基又はヘテロアリールを表すのが好ましい。

【0073】

好ましくは、R₆は、-H、-F、-Cl、-NO₂、-CF₃、-OR₁₃、-SR₁₃、-SO₂R₁₃、-SO₂OR₁₃、-CN、-COOR₁₃、-NR₁₄R₁₅、-C₁~C₅-脂肪族基、-C₃~C₈-環状脂肪族基、-アリール-又はヘテロアリール；又はそれぞれ-C₁~C₃-脂肪族基を介して結合した-アリール、-C₃~C₈-環状脂肪族基又は-ヘテロアリールを表すか；又はR₅及びR₆は好ましくは一緒になって-(CH₂)_n-を表し、式中、n=2、3、4、5又は6を表し、その際、個々の水素原子は-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CF₃、-OR₁₃、-CN又は-C₁~C₅-脂肪族基により置換されてもよい。

30

【0074】

さらに、R₅は、-H、-C₁~C₅-脂肪族基又は-COOR₁₃を表すのが好ましい。特に、R₅は、-CH₃、-CH₂OH、-COOH又は-COOCH₃を表すのが好ましい。さらに特に、R₅は-Hを表すのが好ましい。

【0075】

40

R₆は、-H、-C₁~C₅-脂肪族基、-アリール又は、-C₁~C₃-脂肪族基（架橋）を介して結合した-アリールを表す化合物も好ましい。特に、R₆は、-H、-CH₃、-フェニル又は-ベンジルを表すのが好ましい。さらに特に、R₆は-Hを表すのが好ましい。

【0076】

R₇、R₈、R₉及びR₁₀は、それぞれ相互に無関係に、-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO₂、-CF₃、-OR₁₃、-SR₁₃、-SO₂R₁₃、-SO₂OR₁₃、-CN、-COOR₁₃、-NR₁₄R₁₅；-C₁~C₅-脂肪族基、-C₃~C₈-環状脂肪族基；-アリール又は-ヘテロアリール；又はそれぞれ-C₁~C₃-脂肪族基を介して結合した-アリール、-C₃~C₈-環状脂肪族基又は-ヘテロアリー

50

ルを表すのが好ましい。

【0077】

R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、それぞれ相互に無関係に、- H、- メチル、- エチル、- プロピル、- ブチル、- ピリジル、- O - ベンジル、- F、- Cl、- Br、- I、- CF₃、- OH、- OCH₃、- NH₂、- COOH、- CO - OCH₃、- NHCH₃、- N(CH₃)₂ 又は - NO₂ を表すのが好ましい。

【0078】

特に、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、それぞれ相互に無関係に、- H、- F、- OH、- CH₃、- Cl、- OCH₃、- Br 又は - NO₂ を表す。

【0079】

好ましい実施形態の場合に、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、- H を表す。

【0080】

特に好ましい実施形態の場合には、基 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} の3つは - H を表し、残りの基、好ましくは R_8 又は R_9 は、- H ではなく、好ましくは F、- Cl、- OH 又は - OCH₃ である。

【0081】

他の好ましい実施形態の場合に、基 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} の2つは - H を表し、残りの2つの基は - H ではない。

【0082】

R_{11} は、- H、- C₁ ~ C₅ - 脂肪族基、- C₃ ~ C₈ - 環状脂肪族基、- アリール、- ヘテロアリール、- C₁ ~ C₆ - 脂肪族基 - アリール、- C₁ ~ C₆ - 脂肪族基 - C₃ ~ C₈ - 環状脂肪族基、- C₁ ~ C₆ - 脂肪族基 - ヘテロアリール、- C(=O) アリール、- C(=O) ヘテロアリール、又は - C(=O) C₁ ~ C₆ - 脂肪族基を表す。

【0083】

R_{12} は、- H、- C₁ ~ C₅ - 脂肪族基、- C₃ ~ C₈ - 環状脂肪族基、- アリール - 又は - ヘテロアリール、又はそれぞれ - C₁ ~ C₃ - 脂肪族基を介して結合した - アリール、- C₃ ~ C₈ - 環状脂肪族基又は - ヘテロアリール、又は - OR₁₃ 又は - NR₁₄ R_{15} を表すのが好ましい。特に、 R_{12} は、- C₂ - 脂肪族基、好ましくは CH₂CH₂ - 又は - CH=CH - を介して結合された - アリール、好ましくはフェニルであるのが好ましい。

【0084】

R_{13} は、- H、- C₁ ~ C₅ - 脂肪族基、- C₃ ~ C₈ - 環状脂肪族基、- アリール 又は - ヘテロアリール；又はそれぞれ - C₁ ~ C₃ - 脂肪族基を介して結合した - アリール、- C₃ ~ C₈ - 環状脂肪族基又は - ヘテロアリールを表すのが好ましい。

【0085】

R_{14} 及び R_{15} は、相互に無関係に、- H、- C₁ ~ C₅ - 脂肪族基、- C₃ ~ C₈ - 環状脂肪族基、- アリール 又は - ヘテロアリール；又はそれぞれ - C₁ ~ C₃ - 脂肪族基を介して結合した - アリール、- C₃ ~ C₈ - 環状脂肪族基又は - ヘテロアリールを表すか；又は R_{14} 及び R_{15} は一緒になって - CH₂CH₂OCH₂CH₂ -、- CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂ - 又は - (CH₂)₃₋₆ - を表すのが好ましい。

【0086】

R_{16} は、H 又は C₁ ~ C₅ - 脂肪族基を表すのが好ましい。

【0087】

R_{17} は、- H、- R₀ (好ましくは C₁ ~ C₈ - 脂肪族基)、- COR₁₂ 又は - SO₂R₁₂ を表すのが好ましい。特に好ましい実施形態の場合には、 R_{17} は - H 又は - COR₀、好ましくは H 又は - CO - C₁ ~ C₈ - 脂肪族基 - アリール、特に好ましくは H 又は - CO - CH=CH - アリールを表す。

【0088】

R_{18} 及び R_{19} は、それぞれ相互に無関係に、- H、- C₁ ~ C₅ - 脂肪族基、- C₃ ~ C₈ - 環状脂肪族基、- アリール 又は - ヘテロアリール；又はそれぞれ - C₁ ~ C₃

10

20

30

40

50

- 脂肪族基を介して結合した - アリール、 $-C_3 \sim C_8$ - 環状脂肪族基又は - ヘテロアリールを表すのが好ましい。特に、 R_{18} 及び R_{19} は、 $-H$ であるのが好ましい。

【0089】

この記載の目的で、炭化水素基は一方で脂肪族炭化水素基と他方で芳香族炭化水素基に区別される。

【0090】

脂肪族炭化水素基は、それ自体、一方で非環状脂肪族炭化水素基 (= 「脂肪族基」) と、他方で環状脂肪族炭化水素基、つまり脂環状炭化水素基 (= 「環状脂肪族基」) に区別される。環状脂肪族基は、単環状又は多環状であることができる。脂環状炭化水素基 (= 「環状脂肪族基」) は、純粋な脂肪族炭素環も、脂肪族複素環をも有し、つまり明確に特定

10

【0091】

芳香族炭化水素は、それ自体、一方で炭素環状の芳香族炭化水素 (= 「アリール」) 及び複素環状の芳香族炭化水素 (= 「ヘテロアリール」) に区別される。

【0092】

多環状の、少なくとも部分的に芳香族の系の分類は、好ましくは、多環状の系の少なくとも1つの芳香環が環中に少なくとも1つのヘテロ原子 (通常ではN、O又はS) を有するかどうかによる。このようなヘテロ原子の少なくとも1つがこの環中に存在する場合には、好ましくは「ヘテロアリール」 (場合により多環状の系の付加的に存在する環として、ヘテロ原子を有するかもしれない他の炭素環状の芳香族又は非芳香族の環が存在する場合であっても) であり、場合によりこの多環状の系の複数の芳香族の環中にこのようなヘテロ原子が存在しない場合には、好ましくは「アリール」 (場合により多環状の系の付加的に存在する非芳香族の環中に環ヘテロ原子が存在する場合であっても) である。

20

【0093】

この環状の置換基の中には、従って、分類の際に好ましくは次の優先順位が通用する：ヘテロアリール > アリール > 環状脂肪族基。

【0094】

この記載の目的で、単結合の及び多結合の、例えば二結合の炭化水素基は概念的に区別されず、つまり「 $C_1 \sim C_3$ - 脂肪族基」は、文脈に応じて、例えば $-C_1 \sim C_3$ - アルキル、 $-C_1 \sim C_3$ - アルケニル及び $-C_1 \sim C_3$ - アルキニルも、例えば $-C_1 \sim C_3$ - アルキレン-、 $-C_1 \sim C_3$ - アルケニレン- 及び $-C_1 \sim C_3$ - アルキニレンも含む。

30

【0095】

脂肪族基は、それぞれ分枝又は非分枝の、飽和又はモノ又はポリ不飽和の、非置換又はモノ又はポリ置換された脂肪族炭化水素基であるのが好ましい。脂肪族基がモノ又はポリ置換されている限り、この置換基は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_1 \sim 2-R_0$ 、 $-S(=O)_1 \sim 2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ からなる群から相互に無関係に選択される。「脂肪族基」は、分枝されているか又は直鎖であることができる非環状の飽和又は不飽和の炭化水素基、つまり、アルカニル、アルケニル及びアルキニルを含む。この場合、アルケニルは少なくとも1つの $C=C$ - 二重結合を有し、アルキニルは少なくとも1つの $C \equiv C$ - 三重結合を有する。好ましい非置換の単結合の脂肪族基は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2C$

40

50

H_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；また同様に $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}=\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$ 、 $-\text{C}=\text{CCH}_3$ 及び $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ を含む。好ましい非置換の二結合の脂肪族基は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；また同様に $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}=\text{C}-$ 及び $-\text{C}=\text{CCH}_2-$ を含む。好ましい置換された単結合の脂肪族基は、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ を含む。好ましい置換された二結合の脂肪族基は、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOHCH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$ を含む。特に、 $-\text{メチル}-$ 、 $-\text{エチル}-$ 、 $-\text{n}-\text{プロピル}-$ 及び $-\text{n}-\text{ブチル}-$ が好ましい。

【0096】

環状脂肪族基は、それぞれ飽和又はモノ又はポリ不飽和の、非置換又はモノ又はポリ置換された、脂肪族（つまり芳香族でない）、単環状又は多環状炭化水素基であるのが好ましい。環炭素原子の数は、好ましくは記載された範囲内にある（つまり、「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ - 環状脂肪族基は、好ましくは3、4、5、6、7又は8個の環炭素原子を有する）。この記載の目的で、「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ - 環状脂肪族基」は、好ましくは、飽和又は不飽和であるが芳香族ではない、3、4、5、6、7又は8個の環炭素原子を有する環状炭化水素基であり、その際、場合により1又は2個の炭素原子は相互に無関係にヘテロ原子S、N又はOにより置き換えられている。シクロアルキルがモノ又はポリ置換されている限り、この置換基は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}_0$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}-\text{R}_0$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_0$ 、 $-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}_0)_2$ からなる群から相互に無関係に選択される。好ましくは、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ - 環状脂肪族基は、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、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニル、同様にテトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリニル及びピロリジニルの群からなる群から選択される。

【0097】

好ましくは、「脂肪族基」又は「環状脂肪族基」との関連で、「モノ又はポリ置換された」とは、1個又は数個の水素原子の $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ - アルキル、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ - アルキル、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_1 \sim \text{C}_6$ - アルキル、 $-\text{N}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ - アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1 \sim \text{C}_6$ - アルキル又は $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ による1箇所もしくは数箇所の置き換え、例えば1箇所、2箇所、3箇所又は4箇所の置き換えであると解釈される。特に好ましい置換基は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 及び $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ である。

【0098】

複数箇所置換された基とは、異なる原子又は同じ原子が、数箇所、例えば2箇所又は3箇所置換されており、例えば $-\text{CF}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ の場合のように同じC原子に3

10

20

30

40

50

個又は $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CHCHCl}_2$ の場合のように異なる箇所にも 3 個の置換基を有するような基であると解釈される。この多重置換は、同じ又は異なる置換基で行われてもよい。場合により、置換基はそれ自体置換されてもよく； $-\text{O}-$ 脂肪族基、つまり $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ を有する。脂肪族基又は環状脂肪族基は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 又は $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ で置換されている場合が好ましい。さらに特に、脂肪族基又は環状脂肪族基は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 又は $-\text{OC}_2\text{H}_5$ で置換されている場合が好ましい。

【0099】

好ましくは、「アリール」とは、それぞれ無関係に、少なくとも 1 つの芳香環を有するが、環中にヘテロ原子を有していない炭素環状環系を表し、その際、このアリール基は、場合により、他の飽和、(部分)不飽和又は芳香族環系が縮合されてもよく、かつそれぞれのアリール基は、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されてもよく、その際これらのアリール置換基は同じ又は異なり、かつこのアリールのそれぞれ任意でかつ可能な位置にあることができる。好ましいアリールは、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオランテニル、フルオレニル、インダニル及びテトラリニルである。特に、フェニル及びナフチルが好ましい。アリールが 1 箇所又は数箇所置換されている限り、このアリール置換基は同じ又は異なることができ、かつこのアリールの任意でかつ可能な全ての位置に存在することができ、かつ $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}-$ 、 $-\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}_0$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}-\text{R}_0$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}_0$ 、 $-\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$ 、 $-\text{Si}(\text{R}_0)_3$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}_0)_2$ からなる群から相互に無関係に選択される。好ましい置換されたアリールは、2-フルオロ-フェニル、3-フルオロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、2,3-ジフルオロ-フェニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、3,4-ジフルオロ-フェニル、2-クロロ-フェニル、3-クロロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、2,3-ジクロロ-フェニル、2,4-ジクロロ-フェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、2-メトキシ-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-メトキシ-フェニル、2,3-ジメトキシ-フェニル、2,4-ジメトキシ-フェニル、3,4-ジメトキシ-フェニル、2-メチル-フェニル、3-メチル-フェニル、4-メチル-フェニル、2,3-ジメチル-フェニル、2,4-ジメチル-フェニル及び 3,4-ジメチル-フェニルである。

【0100】

ヘテロアリールは、1、2、3、4 又は 5 個のヘテロ原子を有する 5 員、6 員又は 7 員の、環状芳香族基を表し、その際、このヘテロ原子は、同じ又は異なる窒素、酸素又は硫黄であり、このヘテロ環は非置換であるか又はモノ又はポリ置換されてもよく；この複素環が置換された場合には、この複数の置換基は同じ又は異なり、かつこのヘテロアリールの任意でかつ可能な箇所にも存在することができ；及びこの複素環は部分的に二環状又は多環状の系であることができるのが好ましい。「ヘテロアリール」は、ピロリル、インドリル、フリル(フラニル)、ベンゾフラニル、チエニル(チオフェニル)、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、フタラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、インダゾリル、プリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル又はオキサジアゾリルからなる群から選択されるのが有利であり、そ

の際、この結合はこのヘテロアリール基のそれぞれ任意でかつ可能な環原子を介して行うことができる。ヘテロアリールが1箇所又は数箇所置換されている限り、このヘテロアリール置換基は同じ又は異なることができ、かつこのヘテロアリールの任意でかつ可能な全ての位置に存在することができ、かつ - F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NO₂、- CHO、= O、- R₀、- C(=O)R₀、- C(=O)OH、- C(=O)OR₀、- C(=O)-NH₂、- C(=O)NHR₀、- C(=O)N(R₀)₂、- OH、- O(CH₂)₁₋₂O-、- OR₀、- OC(=O)H、- OC(=O)R₀、- OC(=O)OR₀、- OC(=O)NHR₀、- OC(=O)N(R₀)₂、- SH、- SR₀、- SO₃H、- S(=O)₁₋₂-R₀、- S(=O)₁₋₂NH₂、- NH₂、- NHR₀、- N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O-、- NH-C(=O)R₀、- NHC(=O)OR₀、- NHC(=O)NH₂、- NHC(=O)NHR₀、- NHC(=O)N(R₀)₂、- Si(R₀)₃、- PO(OR₀)₂ からなる群から相互に無関係に選択され；その際、場合により存在するN環原子はそれぞれ酸化されてもよい(N-酸化物)。

【0101】

「アリール」又は「ヘテロアリール」の関連で、「モノ又はポリ置換された」とは、環系の1個又は数個の水素原子の、1箇所もしくは数箇所、例えば2箇所、3箇所、4箇所又は5箇所の置き換えであると解釈される。

【0102】

特に、(ヘテロ)アリール置換基は、- F、- Cl、- Br、- I、- CN、- CHO、- CO₂H、- NH₂、- NO₂、- NHR₀、- N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O-、- SH、- SR₀、- OH、- OR₀、- C(=O)R₀、- CO₂R₀、- C(=O)NH₂、- C(=O)NHR₀、- C(=O)N(R₀)₂、- S(=O)₁₋₂R₀、- S(=O)₂NH₂、- SO₃H、= O又は-R₀から相互に無関係に選択されるのが好ましい。好ましい置換基は、- F、- Cl、- Br、- I、- OH、- OC₁₋₆-アルキル、- O-C(=O)-C₁₋₆-アルキル、- SH、- NH₂、- NHC₁₋₆-アルキル、- N(C₁₋₆-アルキル)₂、- C(=O)OC₁₋₆-アルキル又は-C(=O)OHである。特に好ましい置換基は、- F、- Cl、- OH、- SH、- NH₂及び-C(=O)OHである。

【0103】

本発明による化合物は、個々の立体異性体の形態又はそれらの混合物の形態、遊離化合物及び/又はその生理学的に許容される塩及び/又は溶媒和物の形態で存在することができる。

【0104】

本発明による化合物は、置換パターンに応じてキラル又はアキラルであることができる。

【0105】

本発明による化合物は、スピロ環系に関して異性体であり、この場合、スピロ-シクロヘキサン環系での置換パターンは、シス/トランス、Z/E又はsyn/antiで表すことができる。「シス-トランス-異性体」は立体異性体(配置異性体)のサブグループである。

【0106】

好ましい実施形態の場合に、シス異性体のジアステレオマー過剰率は、少なくとも50% de、好ましくは少なくとも75% de、さらに好ましくは少なくとも90% de、最も好ましくは少なくとも95% de、殊に少なくとも99% deである。他の好ましい実施形態の場合に、トランス異性体のジアステレオマー過剰率は、少なくとも50% de、好ましくは少なくとも75% de、さらに好ましくは少なくとも90% de、最も好ましくは少なくとも95% de、殊に少なくとも99% deである。

【0107】

この異性体(ジアステレオマー)の分離のために適した方法は当業者に公知である。例

10

20

30

40

50

として、カラムクロマトグラフィー、分取HPLC及び晶析法を挙げることができる。

【0108】

本発明による化合物がキラルである場合には、好ましくはラセミ体として又はエナンチオマーの濃縮された形で存在する。好ましい実施形態の場合に、S-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率(ee)は、少なくとも50%ee、好ましくは少なくとも75%ee、さらに好ましくは少なくとも90%ee、最も好ましくは少なくとも95%ee、殊に少なくとも99%eeである。好ましい他の実施形態の場合に、R-エナンチオマーのエナンチオマー過剰率(ee)は、少なくとも50%ee、好ましくは少なくとも75%ee、さらに好ましくは少なくとも90%ee、最も好ましくは少なくとも95%ee、殊に少なくとも99%eeである。

10

【0109】

このエナンチオマーの分離のために適した方法は当業者に公知である。例えば、キラル固定相での分取HPLC及びジアステレオマー中間体への変換が挙げられる。ジアステレオマー中間体への変換は、例えばキラルのエナンチオマー純粋な酸との塩形成として行われる。このように形成されたジアステレオマーの分離後に、この塩は次いで再び遊離塩基又は他の塩に変換される。

【0110】

詳細に特定されていない場合に、本発明による化合物に関するそれぞれの参照は、全ての異性体(例えば立体異性体、ジアステレオ異性体、エナンチオマー)を任意の混合比で有する。

20

【0111】

詳細に特定されていない場合に、本発明による化合物のそれぞれの参照は、遊離化合物(つまり塩として存在していない形態)及び生理学的に許容される塩を有する。

【0112】

この記載の目的で、本発明による化合物の生理学的に許容される塩は、それぞれの化合物のアニオン又は酸と生理学的、特にヒト及び/又は哺乳類において適用する場合に認容性である無機酸又は有機酸との塩として存在する。

【0113】

特定の酸との生理学的に許容される塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、サッカリン酸、モノメチルセバシン酸、5-オキソ-プロリン、ヘキサ-1-スルホン酸、ニコチン酸、2-, 3-又は4-アミノ安息香酸、2-, 4-, 6-トリメチル-安息香酸、-リボ酸、アセチルグリシン、アセチルサリチル酸、馬尿酸及び/又はアスパラギン酸の塩である。特に好ましいのは、塩酸塩、クエン酸塩及びヘミクエン酸塩である。

30

【0114】

カチオン又は塩基との生理学的に許容される塩は、アニオンとしてのそれぞれの化合物と、生理学的に、特にヒト及び/又は哺乳類に適用する場合に許容性である少なくとも1種の、好ましくは無機のカチオンとの塩である。特に好ましいのは、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩、並びにアンモニウム塩、特に(一)又は(二)ナトリウム塩、(一)又は(二)カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩である。

40

【0115】

本発明による化合物は、置換基により、例えば R_1 、 R_2 及び R_3 (第1世代の置換基)により定義され、前記置換基はそれ自体場合により置換されている(第2世代の置換基)。定義に応じて、この置換基の置換基はそれ自体新たに置換されてもよい(第3世代の置換基)。例えば $Y_1 = -R_0$ 、その際、 $R_0 = -C_1 \sim C_8$ -脂肪族基(第1世代の置換基)である場合、この $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基はそれ自体、例えば $-OR_0$ により置換されてもよく、その際、 $R_0 =$ -アリール(第2世代の置換基)である。このことから、官能基 $-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基-Oアリールが生じる。-アリールは、次いでそれ自体新たに、例えば $-C_1$ (第3世代の置換基)により置換されてもよい。このことから、次い

50

で全体として官能基 - C₁ ~ C₈ - 脂肪族基 - Oアリール - C₁が生じる。

【0116】

好ましい実施形態の場合に、この第3世代の置換基は新たに置換されることはできず、つまり、第4世代の置換基は存在しない。

【0117】

好ましい実施形態の場合に、この第2世代の置換基は新たに置換されることはできず、つまり、第3世代の置換基は存在しない。換言すると、この実施形態の場合に、R₀ ~ R₁₉の官能基は、それぞれ場合により置換されてもよくそれぞれの置換基はそれ自体新たに置換されることができない。

【0118】

他の好ましい実施形態の場合に、この第1世代の置換基は新たに置換されることはできず、つまり、第2世代の置換基も第3世代の置換基も存在しない。換言すると、この実施形態の場合に、R₀ ~ R₁₉の官能基は、それぞれ置換されていない。

【0119】

「置換された脂肪族基」又は「置換された環状脂肪族基」が、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅又は-N(CH₃)₂で置換された脂肪族基又は環状脂肪族基を表し；及び「置換されたアリール」又は「置換されたヘテロアリール」は、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅又は-N(CH₃)₂で置換されたアリール又はヘテロアリールを表し；ラセミ体の形態；エナンチオマー、ジアステレオマー、エナンチオマー又はジアステレオマーの混合物又は個々のエナンチオマー又はジアステレオマーの形態；塩基及び/又は生理学的に許容される酸又はカチオンの塩の形態の化合物が好ましい。

【0120】

本発明による化合物の好ましい実施形態について、R₁及びR₂は一緒になって1つの環を形成し、-CH₂CH₂CH₂-又は-CH₂CH₂CH₂CH₂-を表すことが該当する。特に、R₁及びR₂は1つの環を形成して、一緒になって-CH₂CH₂CH₂-を表す化合物が好ましい。

【0121】

さらに、R₃はフェニル、ベンジル又はフェネチル（これらはそれぞれ非置換であるか又は環が1箇所又は数箇所置換されている）；-C₁ ~ C₅-アルキル（これは非置換であるか又は1箇所又は数箇所置換されている）；-C₄ ~ C₆シクロアルキル（これは非置換であるか又は1箇所又は数箇所置換されている）；-ピリジル、-チエニル、-チアゾリル、-イミダゾリル、-1,2,4-トリアゾール又は-ベンゾイミダゾリル（これらは非置換であるか又は1箇所又は数箇所置換されている）を表す化合物も好ましい。

【0122】

特に、R₃は、-フェニル、-ベンジル、-フェネチル、-チエニル、-ピリジル、-チアゾリル、-イミダゾリル、-1,2,4-チアゾリル、-ベンゾイミダゾリル又は-ベンジル（非置換であるか又は1箇所もしくは数箇所-F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、-OH、-OCH₃、-OC₂H₅又は-N(CH₃)₂により置換されている）；-エチル、-n-プロピル、-2-プロピル、-アリル、-n-ブチル、-iso-ブチル、-sec-ブチル、-tert-ブチル、-n-ペンチル、-iso-ペンチル、-neo-ペンチル、-n-ヘキシル、-シクロペンチル又は-シクロヘキシルであり、その際、-チエニル、-ピリジル、-チアゾリル、-イミダゾリル、-1,2,4-チアゾリル及び-ベンゾイミダゾリルは好ましくは非置換であり、特に-フェニルは非置換であるか又は-F、-Cl、-CN、-CH₃によりモノ置換されており；-チエニル；-エチル、-n-プロピル又は-n-ブチルは、非置換であるか又は-OCH₃、-OH又は-OC₂H₅により、特に-OCH₃により1箇所又は数箇所置換されている化合物が好ましい。

10

20

30

40

50

【0123】

本発明による化合物の好ましい実施形態について、 R_5 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-CH_2O$ -フェニル（その際、前記フェニル基は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 又は $-N(CH_3)_2$ で置換されてもよい）又は $-CH_2OH$ を表すことが通用する。特に、 R_5 は H を表す化合物が好ましい。

【0124】

R_6 は $-H$ ； $-メチル$ 、 $-エチル$ 、 $-CF_3$ 、 $-ベンジル$ 又は $-フェニル$ を表すことができ、その際、前記ベンジル基又はフェニル基は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 又は $-N(CH_3)_2$ で置換されていることができる化合物も好ましい。特に、 R_6 は H を表すスピロ環状シクロヘキサン誘導体が好ましい。

10

【0125】

さらに、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、相互に無関係に、 $-H$ ； $-C_1 \sim C_5$ -アルキル（分枝又は非分枝の、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-チエニル$ 、 $-ピリミジニル$ 、 $-ピリジル$ 、 $-N(CH_3)_2$ 又は $-NO_2$ を表し、好ましくは基 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} の1つは、 $-H$ ； $-C_1 \sim C_5$ -アルキル（分枝又は非分枝の、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 又は $-N(CH_3)_2$ 又は $-NO_2$ を表し、残りの基は $-H$ であるか；又は基 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} の2つは、相互に無関係に、 $-H$ ； $-C_1 \sim C_5$ -アルキル（分枝又は非分枝の、非置換であるか又はモノ又はポリ置換されている）； $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 又は $-N(CH_3)_2$ 又は $-NO_2$ を表し、残りの基は $-H$ である化合物が好ましい。特に、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、相互に無関係に、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-Cl$ 又は $-OCH_3$ を表す、スピロ環状シクロヘキサン誘導体が好ましい。

20

【0126】

X は、 $-O-$ を表す化合物が特に好ましい。さらに、 X は、 $-NR_{17}-$ を表す化合物が特に好ましい。

30

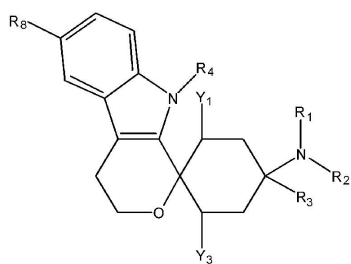
【0127】

一般式(1.2.1)、(1.2.4)、(1.3.1)、(1.3.4)、(1.4.1)、(1.4.4)、(1.5.1)、(1.5.4)、(1.6.1)、(1.6.4)、(1.7.1)及び(1.7.4)の本発明による化合物の好ましい実施形態は、一般式(1.2.1.1)、(1.2.1.2)、(1.2.4.1)、(1.2.4.2)、(1.3.1.1)、(1.3.1.2)、(1.3.4.1)、(1.3.4.2)、(1.4.1.1)、(1.4.1.2)、(1.4.4.1)、(1.4.4.2)、(1.5.1.1)、(1.5.1.2)、(1.5.4.1)、(1.5.4.2)、(1.6.1.1)、(1.6.1.2)、(1.6.4.1)、(1.6.4.2)、(1.7.1.1)、(1.7.1.2)、(1.7.4.1)及び(1.7.4.2)である：

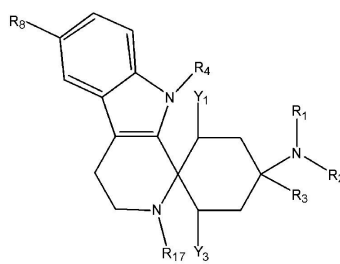
40

【化 1 7】

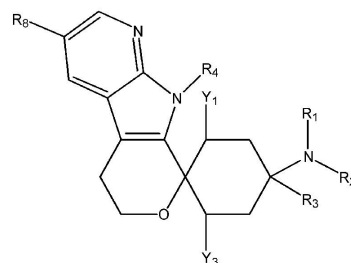
(1. 2. 1. 1)



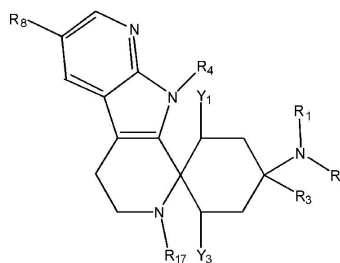
(1. 2. 1. 2)



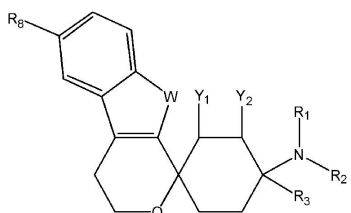
(1. 2. 4. 1)



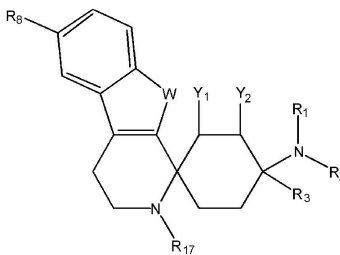
(1. 2. 4. 2)



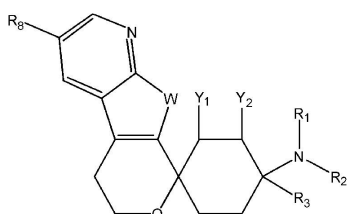
(1. 3. 1. 1)



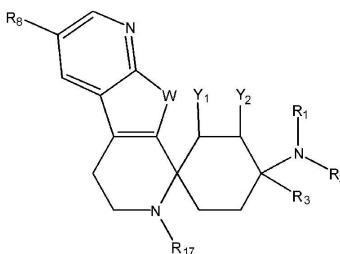
(1. 3. 1. 2)



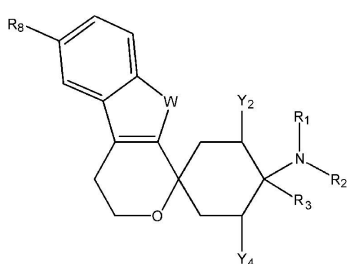
(1. 3. 4. 1)



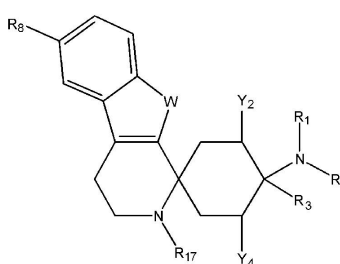
(1. 3. 4. 2)



(1. 4. 1. 1)



(1. 4. 1. 2)

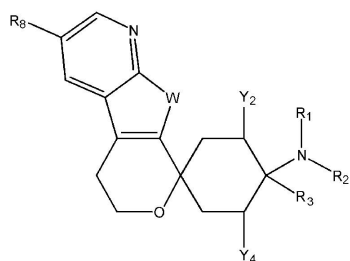


10

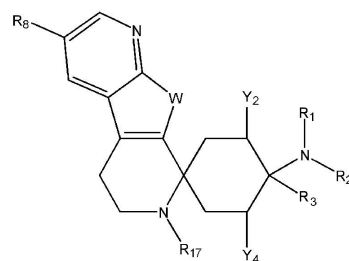
20

30

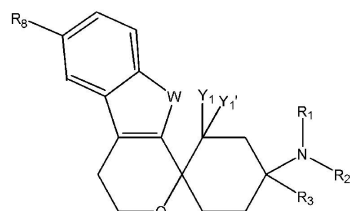
(1. 4. 4. 1)



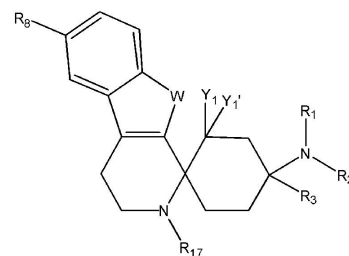
(1. 4. 4. 2)



(1. 5. 1. 1)

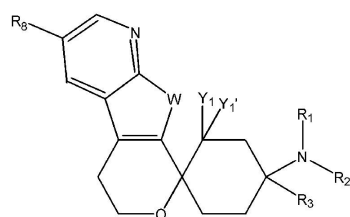


(1. 5. 1. 2)

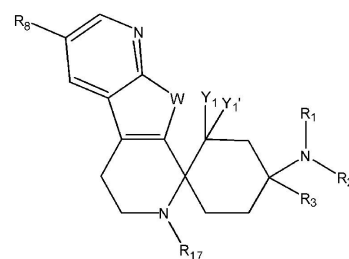


10

(1. 5. 4. 1)

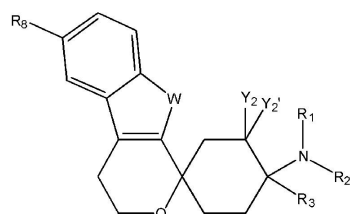


(1. 5. 4. 2)

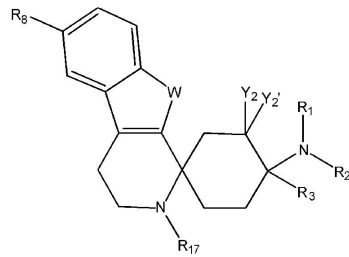


20

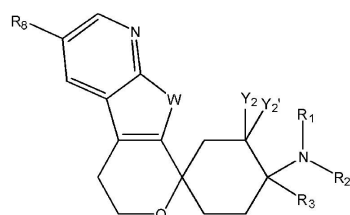
(1. 6. 1. 1)



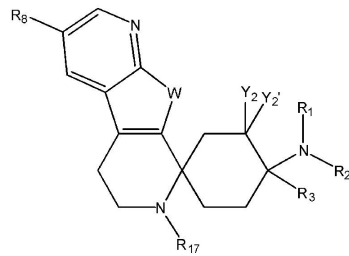
(1. 6. 1. 2)



(1. 6. 4. 1)

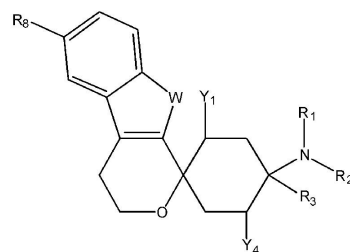


(1. 6. 4. 2)

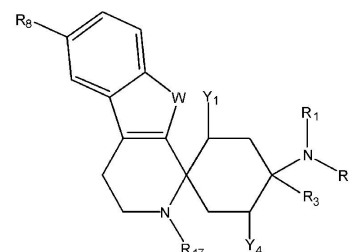


30

(1. 7. 1. 1)

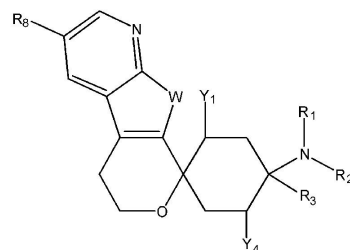


(1. 7. 1. 2)

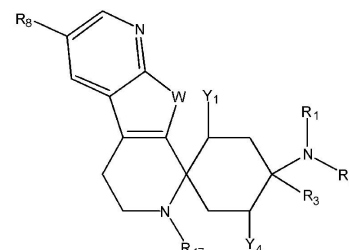


40

(1. 7. 4. 1)



(1. 7. 4. 2)



式中、好ましくは

50

R_1 は、 $-CH_3$ を表し；
 R_2 は、 $-H$ 又は $-CH_3$ を表し；
 R_3 は、非置換であるか又は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 又は $-CH_3$ でモノ又はポリ置換された $-フェニル$ を表し、
 R_4 は、 $-H$ 又は $-COR_{12}$ を表し；
 R_8 は、 $-H$ 又は $-F$ を表し；
 R_{17} は、 $-H$ 又は $-COR_{12}$ を表し；及び
 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 及び Y_4' は、存在する限り、それぞれ相互に無関係に、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基、 $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- $NHC_1 \sim C_6$ -脂肪族基、 $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- $N(C_1 \sim C_8$ -脂肪族基) $_2$ 、 $-C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基- $C_3 \sim C_8$ -環状脂肪族基、 $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-アリール、 $-C_1 \sim C_6$ -脂肪族基-ヘテロアリール、 $-S-C_1 \sim C_8$ -脂肪族基、 $-S$ -アリール、 $-アリール$ 及び $-ヘテロアリール$ からなる群から選択され、ただし、基 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 及び Y_4 の少なくとも 1 つは $-H$ ではない。

10

【0128】

さらに、次の群からなる化合物が特に好ましい：

- ・(±)- $N, N, 2$ -トリメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；
2-ヒドロキシプロパン-1, 2, 3-トリカルボキシラート；
- ・(±)- $N, N, 2$ -トリメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；
2-ヒドロキシプロパン-1, 2, 3-トリカルボキシラート；
- ・(±)-2-メチル-4-(ジメチルアミノ)1-4-フェニル-スピロ[シクロヘキサン-1, 8'-(5, 6, 8, 9-テトラヒドロ-ピラノ[3, 4-b]-7-アザ-インドール)]；2-ヒドロキシプロパン-1, 2, 3-トリカルボキシラート；
- ・(±)-2-ベンジル- N, N -ジメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；
- ・(±)-2-ベンジル- N, N -ジメチル-4-フェニル-2', 3', 4', 9'-テトラヒドロスピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピリド[3, 4-b]インドール]-4-アミン；2-ヒドロキシプロパン-1, 2, 3-トリカルボキシラート；
- ・(±)-2-(3-フルオロベンジル)- N, N -ジメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；
- ・ $N, N, 3, 5$ -テトラメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；
- ・ $N, N, 2, 6$ -テトラメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；
- ・ $N, N, 2, 5$ -テトラメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；
- ・2-ベンジル- N, N -ジメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；
- ・2-(4-フルオロベンジル)- N, N -ジメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；
- ・ $N, N, 2, 3$ -テトラメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；
- ・ N, N -ジメチル-3, 4-ジフェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン；

20

30

40

50

- ・ 2 - (4 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ 3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ N , N , 3 - トリメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ 3 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ; 10
- ・ 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ N , N - ジメチル - 2 - (メチルチオ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 - (フェニルチオ) - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ 3 , 3 - ジフルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ; 20
- ・ 2 , 2 - ジフルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ 2 - アリル - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ N , N , 3 , 5 - テトラメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ N , N , 2 , 6 - テトラメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ; 30
- ・ N , N , 2 , 5 - テトラメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ 2 - ベンジル - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ 2 - (4 - フルオロベンジル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ; 40
- ・ N , N , 2 , 3 - テトラメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ N , N - ジメチル - 3 , 4 - ジフェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ 2 - (4 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;
- ・ 3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' 50

, 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ N, N, 3 - トリメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 3 - フルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

10

・ N, N - ジメチル - 2 - (メチルチオ) - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 - (フェニルチオ) - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 3, 3 - ジフルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 2, 2 - ジフルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

20

・ 2 - アリル - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 2 - ベンジル - 6' - フルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 6' - フルオロ - 2 - (3 - フルオロベンジル) - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

30

・ 2 - (3 - フルオロベンジル) - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 3, 6' - ジフルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 2, 6' - ジフルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

40

・ 3, 3, 6' - トリフルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 2, 2, 6' - トリフルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 2, 6, 6' - トリフルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン;

・ 2, 2, 6' - トリフルオロ - N - メチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ -

50

10

20

30

40

50

- [illegible]

[3 , 4 - b] インドール] - 2 ' (9 ' H) - イル) - 3 - フェニルプロプ - 2 - エン
- 1 - オン ;

・ (E) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 2 , 6 , 6 ' - トリフルオロ - 4 - (3 -
フルオロフェニル) - 3 ' , 4 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド
[3 , 4 - b] インドール] - 2 ' (9 ' H) - イル) - 3 - フェニルプロプ - 2 - エン
- 1 - オン ;

・ 2 - メチル - 4 - (ジメチルアミノ) 1 - 4 - フェニル - スピロ [シクロヘキサン -
1 , 8 ' - (5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ペンタヒドロ - ピリド [3 , 4 - b] - 7 - アザ - イン
ドール)] :

・ N , N , 2 - トリメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラヒドロス
ピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ;

・ 2 - ベンジル - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラ
ヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - ア
ミン ; 及び

・ 2 - ベンジル - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラ
ヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール] - 4 - ア
ミン

・ 6 ' - フルオロ - 2 - (3 - フルオロベンジル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル
- 4 ' , 9 ' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ - [3 , 4 - b] イン
ドール] - 4 - アミン

・ 2 - (3 - フルオロベンジル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4
' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] イン
ドール] - 4 - アミン

・ N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 - (フェニルチオ) - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ -
3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 -
アミン

・ N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 - (フェニルチオ) - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 '
- テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] インドール]
- 4 - アミン

・ 2 - (3 - フルオロベンジル) - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4
' , 9 ' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピリド [3 , 4 - b] イン
ドール] - 4 - アミン

・ 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - ス
ピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) 酢酸
- メチルエステル

・ 2 - アリル - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - ス
ピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン

・ 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H -
スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン

・ 2 - アリル - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - ス
ピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン

・ 2 , 6 ' - ジフルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ -
3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 -
アミン

・ 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シ
クロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) メタノール

・ 2 , 6 ' - ジフルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ -
3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 -
アミン

・ 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 ' , 3 ' , 4 ' , 9 ' - テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロスピロ[シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド[3, 4 - b]インドール] - 4 - アミン

・ 2 - フルオロ - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ[シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド[3, 4 - b]インドール] - 4 - アミン

・ 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ[3, 4 - b]インドール] - 2 - イル)エタノール

・ 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ[3, 4 - b]インドール] - 2 - イル)メチル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン

・ N - ((4 - (ジメチルアミノ) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ[3, 4 - b]インドール] - 2 - イル)メチル) - 3 - フェニルケイ皮酸アミド

・ tert - ブチル 2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ[3, 4 - b]インドール] - 2 - イル)エトキシ)アセタート

・ 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ[シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ[3, 4 - b]インドール] - 2 - イル)アセトニトリル

又はその生理学的に認容性の塩及び/又は溶媒和物。

【0129】

本発明による化合物は、例えば多様な疾患との関連で重要な ORL1 レセプターに作用するため、前記物質は医薬中の製剤学的作用物質として適している。

【0130】

本発明による他の主題は、従って、少なくとも1種の本発明による化合物を含有し、並びに場合により適当な添加剤及び/又は助剤及び/又は場合により他の作用物質を含有する医薬である。

【0131】

本発明による医薬は、少なくとも1種の本発明による化合物の他に、場合により適当な添加剤及び/又は助剤、並びに担持剤、充填剤、溶剤、希釈剤、着色剤及び/又は結合剤を含有し、かつ液状の医薬剤形として注射溶液、滴剤又は液剤の形態に、半固体の医薬剤形として顆粒剤、錠剤、ベレット、パッチ、カプセル、プラスター/スプレープラスター又はエアゾールの形態に加工することができる。この助剤等の選択並びにその使用されるべき量は従って、前記医薬が、経口、経口的、腸管外、静脈内、腹腔内、皮内、筋肉内、点鼻、パッカル、直腸又は局所、例えば皮膚、粘膜又は目に対して適用されるかどうかに依存する。経口適用のために、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、顆粒剤、滴剤、液剤及びシロップ剤の形態の調製物が適しており、腸管外、局所及び吸入適用のために、溶液、懸濁液、容易に再構築可能な乾燥調製物並びにスプレー剤が適している。場合により皮膚浸透を促進する薬剤の添加下で、デボー剤、溶解した形態又はプラスターの形態の本発明による化合物は、適当な経皮適用調製物である。経口又は経皮適用することができる調製剤形は、それぞれ本発明による化合物を遅延放出することができる。本発明による化合物は、腸管外の長時間デボー剤形、例えばインプラント又はインプラントされたポンプの形で適用することができる。原則として、本発明による医薬に、当業者に公知の他の作用物質が添加されてもよい。

【0132】

患者に投与すべき作用物質量は、患者の体重、適用種類、適応症及び疾患の重度に依存して変えられる。通常では、少なくとも1種の本発明による化合物 0.00005 ~ 50 mg/kg、好ましくは 0.001 ~ 0.5 mg/kg が適用される。

【0133】

10

20

30

40

50

本発明による医薬の前記の全ての形態について、前記医薬が、少なくとも1種の本発明による化合物の他に、なお他の作用物質、特にオピオイド、好ましくは強いオピオイド、特にモルフィン、又は麻酔薬、好ましくはヘキシバルビタール又はハロタンを含有する場合が、特に好ましい。

【0134】

前記医薬の好ましい形態において、含有される本発明による化合物は純粋なジアステレオマー及び/又はエナンチオマーとして存在する。

【0135】

このORL1レセプターは特に痛み現象において同定された。相応して本発明による化合物は、痛み、特に急性痛、神経障害性痛又は慢性痛の治療のための医薬の製造のために使用することができる。

10

【0136】

本発明の他の主題は、従って、痛み、特に急性痛、内臓性痛、神経障害性痛又は慢性痛を治療するための医薬の製造のための、本発明による化合物の使用である。

【0137】

本発明の他の主題は、不安状態、ストレス及びストレスに関連する症候群、鬱病、てんかん、アルツハイマー病、老人性痴呆、一般的な認識機能障害、学習及び記憶障害（向精神薬として）、禁断症状、アルコール乱用及び/又は薬物乱用及び/又は医薬乱用、アルコール依存症及び/又は薬物依存症及び/又は医薬依存症、性的機能障害、心臓血管疾患、低血圧症、高血圧症、耳鳴り、掻痒、偏頭痛、難聴、腸の運動性の不足、摂食障害、拒食症、肥満症、運動器官障害、下痢、悪液質、尿失禁の治療のため、筋弛緩剤、鎮痙剤又は麻酔剤として、又はオピオイド系鎮痛剤又は麻酔剤を用いた治療の際の同時投与のため、利尿又は抗ナトリウム利尿、抗不安のため、運動活力の調節のため、神経伝達物質放出の調節のため及びそれに関連する神経変性疾患の治療のため、禁断症状の治療のため及び/又はオピオイドの中毒能力の低下のための医薬の製造のための、本発明による化合物の使用に関する。

20

【0138】

その際、前記の使用の1つにおいて、この使用された化合物が、純粋なジアステレオマー及び/又はエナンチオマーとして、ラセミ体として又はジアステレオマー及び/又はエナンチオマーの非当量モル量の又は当量モル量の混合物として存在する場合が好ましい。

30

【0139】

本発明の更なる主題は、特に、痛みの、特に慢性痛の治療を必要とするヒトを含まない哺乳動物又はヒトの前記された適応症の1つを、治療上有効な用量の本発明による化合物又は本発明による医薬を投与することによる治療方法に関する。

【0140】

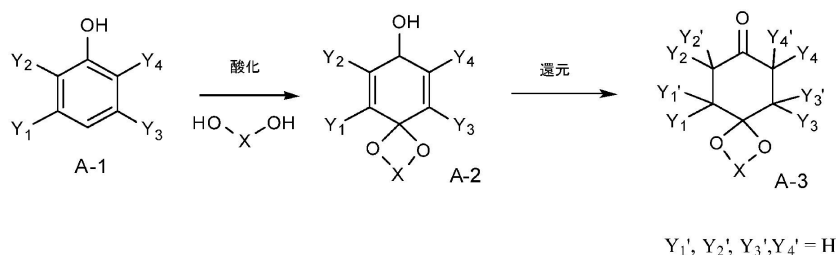
本発明の更なる主題は、次の記載及び実施例に記載されたような本発明による化合物の製造方法に関する。

【0141】

a) シクロヘキサジオンケタールの2, 3, 5及び/又は6位の誘導化

【化18】

40



【0142】

タイプA-3の置換されたシクロヘキサジオンケタールは、当業者に公知の方法により公知の出発化合物A-1から合成することができる。文献中では、フェノールA-1が

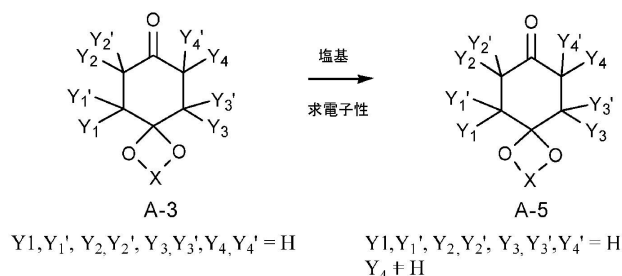
50

ら超原子価ヨード試薬を用いて中間体のシクロヘキサジエンケタール A - 2 に酸化することが記載されている (Rose et al. 著、Can. J. Chem., 74, 1996, 1836.)。式 A - 3 の化合物は、次いで、相応するケタール A - 2 から、当業者に公知の方法により、水素雰囲気下でかつ例えばロジウムベースの金属触媒の存在で還元により得ることができる。

【 0 1 4 3 】

b) シクロヘキサンジオンケタールの 2 位の誘導化

【 化 1 9 】



10

【 0 1 4 4 】

一般式 A - 5 の 置換されたシクロヘキサンジオンケタールは、非置換のケタール A - 3 を、塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS)、カリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDS)、水素化ナトリウム (NaH)、水素化カリウム (KH)、ナトリウムメタノレート (NaOMe)、カリウムテトラブトキシレート (KtOBu)、アミン塩基、例えばジエチルアミン (HNEt₂)、ジイソプロピルエチルアミン (Huenig の塩基)、ピペリジン、ピロリジン、プロリンと反応させ、及び例えば Y₄ - X のタイプ (式中、X = 例えば Br、I、OTos、OTf など及び Y₄ = 例えばアルキル、ベンジル) の相応する求電子化合物と、有機溶剤又は有機溶剤混合物、例えばジクロロメタン (DCM)、ジクロロエタン (DCE)、ジエチルエーテル (Et₂O)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタン (DME)、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中で、- 78 ~ 150 の温度で反応させることにより得られる。更に、生じたアニオンを、相応するマイケル (Michael) アクセプター系と反応させることができる。ヘテロ原子の導入は、硫黄化合物 (Y₄ = S - アルキル又は S - アリール)、相応する求電子フッ素化試薬、例えば Selectfluor (登録商標) (Y₄ = F)、相応する求電子アミノ化試薬、例えば N - アルコキシカルボニル - 又は N - カルボキサミド - オキサジリジン (Y₄ = NR₂) 又は相応する求電子ヒドロキシル化試薬、例えばオキソジペルオキシモリブデン (ピリジン) (ヘキサメチルリントリアミド) 錯体 (MoOPH (Y₄ = OH)) との反応により行われる。

20

30

【 0 1 4 5 】

アルドール状の反応は酸性媒体中でも行うことができる。置換基は、更にマンニッヒ反応を用いて酸性条件下 (ショウノウスルホン酸、p - TosOH 等) で導入することができる。

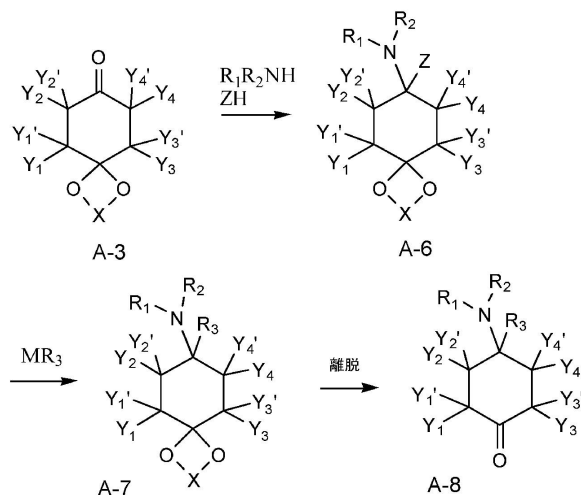
【 0 1 4 6 】

c) アミノシクロヘキサノンの合成

(1) アミノニトリル経路 / トリアゾール経路

40

【化 20】



10

【0147】

式 A - 6 の構造は、ケトン A - 3 をアミン及び酸性試薬 Z - H と反応させることにより製造することができる。適当な反応試薬 Z - H は、例えばシアン化水素、1, 2, 3 - トリアゾール、ベンゾトリアゾール又はピラゾールである。

【0148】

構造 A - 6 の化合物を得るための特に好ましい経路は、ケトン A - 3 を金属シアン化物及び相応するアミンと、酸の存在で、好ましくはアルコール中で、 $-40 \sim 60$ の温度で、好ましくは室温でメタノール中のアルカリ金属シアン化物を用いて反応させることである。

20

【0149】

構造 A - 6 の化合物を得るための他の特に好ましい経路は、ケトン A - 3 を 1, 2, 3 - トリアゾール及び相応するアミンと、脱水条件下で、好ましくは水分離器を使用しながら、高めた温度で、不活性溶剤中で又は分子ふるい又は他の乾燥剤を使用しながら反応させることである。同様に、トリアゾール基の代わりにベンゾトリアゾール基又はピラゾール基を有する A - 6 に類縁する構造を導入することができる。

【0150】

一般に、ケタール A - 7 は式 A - 6 の構造中で適当な離脱基 Z の置換により得ることができる。適当な離脱基は、好ましくはシアノ基；1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル - 基である。他の適当な離脱基は、1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 1 - イル - 基及びピラゾール - 1 - イル - 基である (Katritzky et al. 著, Synthesis 1989, 66-69)。

30

【0151】

構造 A - 7 の化合物を得るための特に好ましい経路は、アミノニトリル A - 6 を相応する有機金属化合物、好ましくはグリニャール化合物で、好ましくはエーテル中で、好ましくは室温で反応させることである。前記有機金属化合物は購入することにより得られるか、又は公知の方法により製造することができる。

【0152】

構造 A - 7 の化合物を得るための更なる特に好ましい経路は、アミノトリアゾール A - 6 を相応する有機金属化合物、好ましくはグリニャール化合物で、好ましくはエーテル中で、好ましくは室温で反応させることである。

40

【0153】

前記有機金属化合物は購入することにより得られるか、又は文献に公知の方法により製造することができる。

【0154】

式 A - 8 の化合物は、相応するケタール A - 7、又はその塩から、当業者に公知の方法により酸を用いた脱保護により遊離させることができる。この場合、X はアルキル基、アルキル/アルキリデン/アリール又はアルキル (飽和/不飽和) で置換されているアルキ

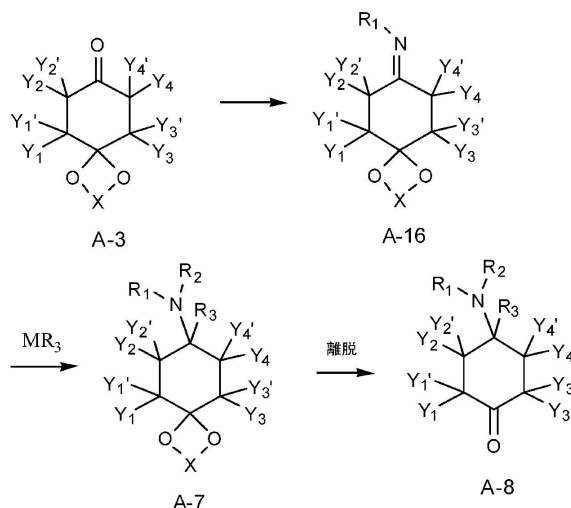
50

リデンの群から選択される。

【 0 1 5 5 】

(2) イミン経路

【 化 2 1 】



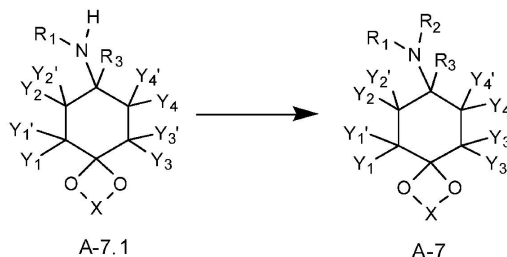
10

【 0 1 5 6 】

このイミン経路中で、ケトン前駆体 A - 3 からイミン A - 1 6 が合成され、このイミン A - 1 6 は求核試薬 M R 3 の使用下で構成要素 A - 7 及び更に A - 8 に変換される。この必要なイミン構成要素 A - 1 6 は当業者に公知の方法により製造することができる (Layer 著, Chem. Rev., 1963, 8, 489-510)。この有機金属種 M R 3 のイミン A - 1 6 への付加のために、文献に公知の方法 (例えば、Maddox et al. 著, J. Med. Chem., 1965, 8, 230-235. Kudzma et al. 著, J. Med. Chem., 1989, 32, 2534-2542) を用いた。

20

【 化 2 2 】



30

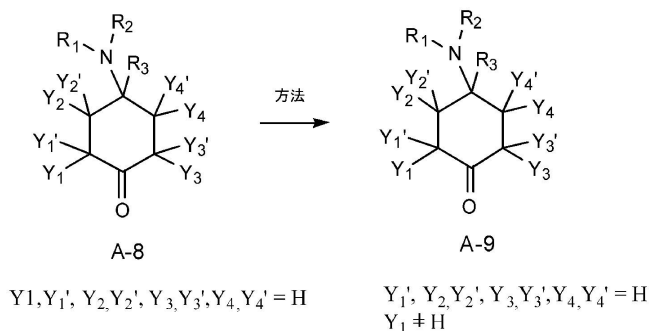
【 0 1 5 7 】

窒素原子に最大で 1 個の置換基を有するアミノアセタール A - 7 . 1 は、当業者に原則的に公知の方法により、例えば還元アミノ化により、窒素原子に 1 個又は 2 個の他の置換基 (R 2 H) を有する相応するアミノ - アセタール A - 7 に変換することができる。

【 0 1 5 8 】

d) アミノシクロヘキサノンの 2 位の誘導化

【 化 2 3 】



40

【 0 1 5 9 】

50

タイプ A - 9 の置換されたアミノシクロヘキサノンは、当業者に公知の方法により公知の出発化合物 A - 8 から合成することができる。

【 0 1 6 0 】

方法 1 :

文献中に、適当なホスフィンリガンド、例えばキサントホスの存在で、例えばタイプ $Y_1 - X$ (式中、 Y_1 = アリール / ヘタリール及び $X = Br, I$) の相応するアリールハロゲン化物を用いたケトン A - 8 の - アリール化が記載されている (Elliott et al. 著 Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 16; 11; 2006; 2929; Dirat et al. 著 Tetrahedron Lett.; EN; 47; 8; 2006; 1295.)。

【 0 1 6 1 】

方法 2 :

タイプ A - 9 の 置換されたアミノシクロヘキサノンは、非置換のケタール A - 8 を、塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMD S)、カリウムヘキサメチルジシラジド (KHMD S)、水素化ナトリウム (NaH)、水素化カリウム (KH)、ナトリウムメタノラート (NaOMe)、カリウムテトラブトキシラート (KtOBu)、アミン塩基、例えばジエチルアミン (HNEt₂)、ジイソプロピルエチルアミン (Huenig の塩基)、ピペリジン、ピロリジン、プロリンと反応させ、及び $Y_4 - X$ のタイプ (式中、 $X =$ 例えば Br、I、OTos、OTf など) の相応する求電子化合物と、有機溶剤又は有機溶剤混合物、例えばジクロロメタン (DCM)、ジクロロエタン (DCE)、ジエチルエーテル (Et₂O)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタン (DME)、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中で、 - 78 ~ 150 の温度で反応させることにより得られる。更に、生じたアニオンを、相応するマイケル (Michael) アクセプター系と反応させることができる。ヘテロ原子の導入は、硫黄化合物 ($Y_4 = S$ - アルキル又は S - アリール)、相応する求電子フッ素化試薬、例えば Selectfluor (登録商標) ($Y_4 = F$)、相応する求電子アミノ化試薬、例えば N - アルコキシカルボニル - 又は N - カルボキサミド - オキサジリジン ($Y_4 = NR_2$) 又は相応する求電子ヒドロキシル化試薬、例えばオキソジベルオキシモリブデン (ピリジン) (ヘキサメチルリントリアミド) 錯体 (MoOPH ($Y_4 = OH$)) との反応により行うことができる。アルドール状の反応は酸性媒体中でも行うことができる。置換基は、更にマンニッヒ反応を用いて酸性条件下 (ショウノウスルホン酸、 p - TosOH 等) で導入することができる。

【 0 1 6 2 】

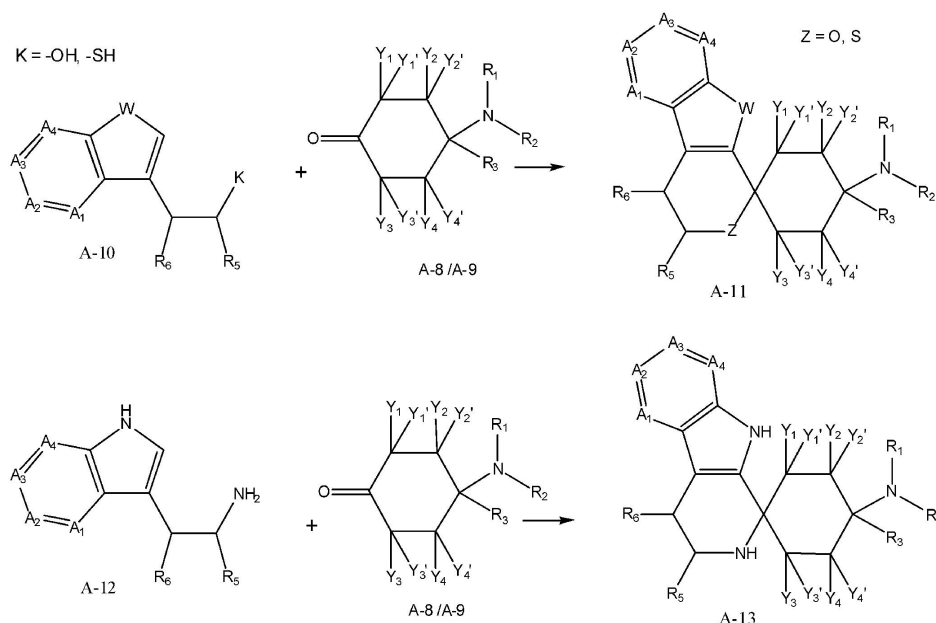
e) タイプ A - 11 及び A - 13 のスピロ環状化合物の合成

10

20

30

【化 2 4】



10

【0163】

タイプ A - 10 ($K = O$) のトリプトフォール又は他のヘテロサイクレンは、オキサ - ピクテット - スペングラ (Oxa-Pictet-Spengler) 反応のタイプの反応で、及びタイプ A - 12 のトリプタミン又は他のヘテロサイクレンは、ピクテット - スペングラ (Pictet-Spengler) 反応のタイプの反応で、タイプ A - 8 / A - 9 のケトンと、酸、酸無水物、エステル又は弱酸性に反応する塩又はルイス酸の群からの少なくとも 1 種の適当な試薬の添加下で反応させて、式 A - 11 / A - 13 の生成物にすることができる。X = SH について、前記反応は同様に進行する。

20

【0164】

好ましくは、この場合、カルボン酸、リン酸又はスルホン酸又はこれらのそれぞれの無水物、カルボン酸トリアルキルシリルエステル、酸性に反応する塩、鉍酸又はルイス酸 (三フッ化ホウ素、塩化インジウム (III)、四塩化チタン、塩化アルミニウム (III) からなる群から選択される) 群からなる少なくとも 1 種の試薬は、又は少なくとも 1 種の遷移金属塩を添加しながら、好ましくは少なくとも 1 種の遷移金属トリフラート (遷移金属トリフルオロメタンスルホン酸塩) を添加しながら、特に好ましくは、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III) 及びトリフルオロメタンスルホン酸インジウム (III) からなる群から選択される少なくとも 1 種の遷移金属トリフルオロメタンスルホン酸を添加しながら、場合によりセライトを添加しながら、固相に結合された反応体と共に又は複数の試薬を、高めた温度で又は低めた温度で、マイクロ波照射を行って又はマイクロ波照射を行わずに、場合により適当な溶剤又は溶剤混合物中で、例えば塩素化された又は塩素化されていない、好ましくは芳香族の炭化水素、アセトニトリル中で、エーテル性の溶剤中で、好ましくはジエチルエーテル又は THF 中で、又はニトロメタン中で、適当な場合にはアルコール又は水中で使用される。

30

40

【0165】

この場合、ピリジニウム - パラ - トルエンスルホン酸塩、セライトの存在での五酸化リン、三フッ化ホウ素エーテラート、トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸と一緒のオルトチタン酸 - テトライソプロピルエステル、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル、トリフルオロメタンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、リン酸、ポリリン酸、ポリリン酸エステル、p - トルエンスルホン酸、塩酸 HCl ガス、酢酸塩緩衝剤と一緒に硫酸、四塩化スズが特に好ましくは使用される。

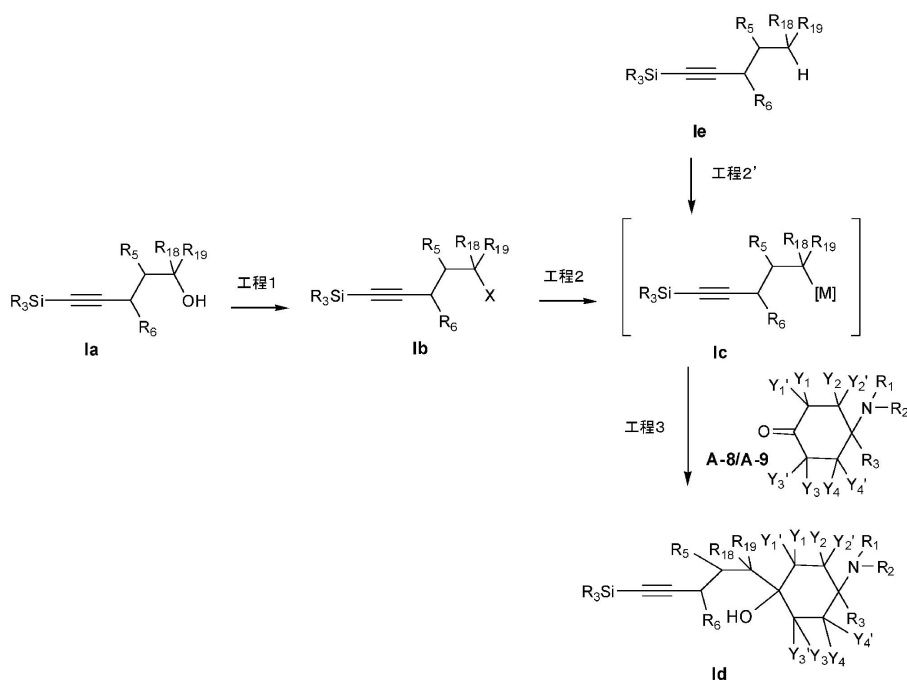
【0166】

50

f) タイプ A - 14 のスピロ環状化合物の合成

構成要素合成 - アルキン

【化 25】



10

20

【0167】

工程 1 において、一般式 **I a** のアルコールを、離脱基（例えば $-\text{OSO}_2-\text{Me}$ 、 $-\text{OSO}_2-\text{p-トルエン}$ 、 $-\text{OTf}$ ）に変換した後で又は直接（ムカイヤマレドックス縮合の意味で）、一般式 **I b** のハロゲン化物（ $\text{X} = \text{Cl}$ 、 Br 、 I ）に変換する。これを、ハロゲン金属交換によってタイプ **I c** の相応するリチウムオルガニル（ $[M] = \text{Li}$ ）又はグリニャール試薬（ $[M] = \text{MgX}$ ）に変換する（工程 2）。

【0168】

これとは別に、工程 2' で、一般式 **I e**（ R_{18} 又は R_{19} = 例えば SO_2Ph 、 SO_2Ph 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ）のアルキンから出発して、リチウム

30

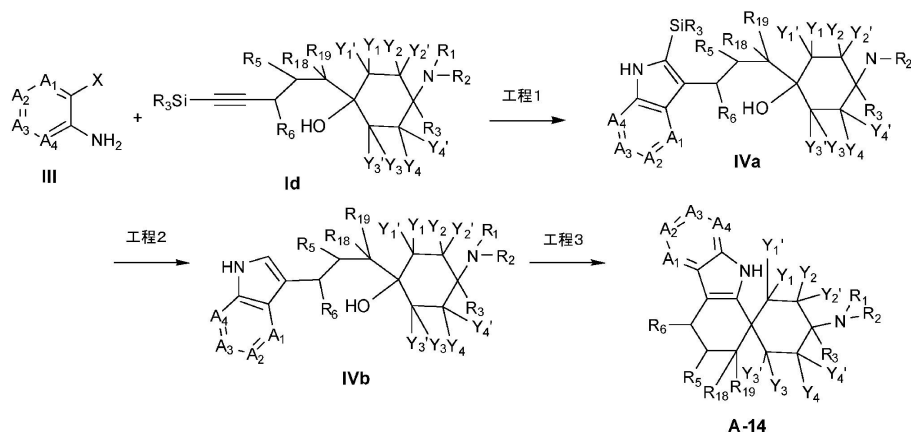
【0169】

工程 3 において、一般式 **I c** の金属オルガニルを、一般式 **A - 8 / A - 9** のシクロヘキサノンのカルボニル基での 1, 2 - 付加の意味で反応させて、タイプ **I d** の相応するアルキン構成要素にする。

【0170】

Larock 反応及びスピロ環化

【化 2 6】



10

【 0 1 7 1 】

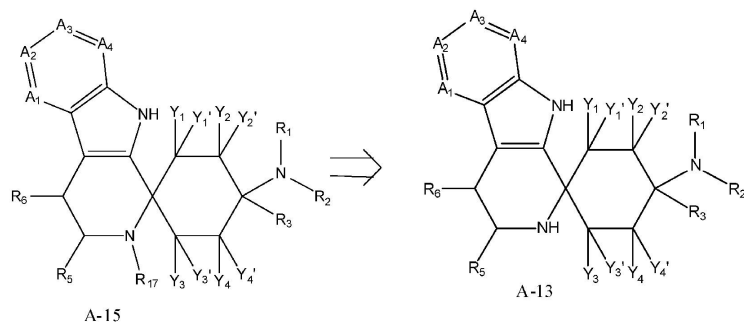
第 1 工程において、一般式 I I I の化合物（式中 X はハロゲン基又はスルホン酸エステルを表す）を Larock によるインドール合成の意味で、パラジウム触媒の添加下で一般式 I d のアルキンと反応させて、一般式 I V a のインドールにする。一般式 I I I の化合物は市場で入手可能である（模範的合成は国際公開第 2 0 0 8 0 0 9 4 1 6 号パンフレットも参照）。第 2 工程において、一般式 I V a の化合物を、フッ化物の存在で又は有機酸もしくはは無機酸の存在で脱シリルし、一般式 I V b の化合物に変換する。一般式 A - 1 4 のスピロ環状化合物の製造のために、一般式 I V b のアルコールを、有機酸又はそのトリメチルシリルエステル又はは無機酸の添加下で又は遷移金属塩の添加下で反応させる。

20

【 0 1 7 2 】

g) スピロ環状化合物の誘導化（第 2 級アミン）

【化 2 7】



30

【 0 1 7 3 】

タイプ A - 1 3 の第 2 級アミンは、当業者に公知の方法により、タイプ A - 1 5 の化合物にアシル化、スルホニル化又はカルバモイル化することができる。これらの反応は、好ましくは高めた温度で、特に好ましくはマイクロ波を入射しながら実施される。

【 0 1 7 4 】

このような当業者に公知の方法は、塩基、例えばトリエチルアミンを添加しながら、無水物又は酸塩化物との反応により行うことができる。

40

【 0 1 7 5 】

一般式 A - 1 3 の化合物を、イソシアナートを用いてタイプ A - 1 5 の相応する尿素誘導体に変換することができる。

【 0 1 7 6 】

更に、一般式 A - 1 3 の化合物はアルデヒドと、少なくとも 1 種の還元剤の添加下で、還元アミノ化の意味で反応させて、タイプ A - 1 5 の化合物にすることができる。

【 0 1 7 7 】

h) 前駆体

一般式 A - 1、A - 3、A - 1 0 及び A - 1 2 の化合物は、市場で入手することができ

50

るか、又はその製造が先行技術から公知であるか又は当業者に自明の方法で先行技術から導き出すことができる。このために次の引用文献が特に重要である：Jirkovsky et al. 著, J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Beck et al. 著, J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada et al. 著, Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Gardén et al. 著, Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer et al. 著, J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; Bandini et al. 著 J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386 - 5389; Davis et al. 著, J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi et al. 著, J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave et al. 著, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer 著, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239; Katz et al. 著, J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 1244-1250; Bac et al. 著, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2819; Ma et al. 著 J. Org. Chem. 2001, 66, 4525; Kato et al. 著 J. Fluorine Chem. 99, 1, 1999, 5 - 8.

【 0 1 7 8 】

本発明による化合物の合成のための更なる詳細に関しては、特に適当な出発物質構成要素の合成に関しては、さらに広範囲に、国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 3 9 6 7 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 5 / 0 6 3 7 6 9 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 5 / 0 6 6 1 8 3 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 6 / 0 1 8 1 8 4 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 6 / 1 0 8 5 6 5 号パンフレット、国際公開第 2 0 0 7 / 1 2 4 9 0 3 号パンフレット及び国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 9 4 1 6 号パンフレットが参照される。当業者は、本発明による化合物の合成のために適当な出発物質構成要素は、これらの文献に開示された合成図及び実施例と同様に製造することができることを認識する。

【 0 1 7 9 】

実施例

次の実施例は本発明の詳細な説明のために用いられるものであるが、本発明を限定するものではない。

【 0 1 8 0 】

製造された化合物の収量は最適化されていない。全ての温度は修正されていない。「エーテル」の記載はジエチルエーテルを意味し、「E E」の記載は酢酸エチルを意味し、「D C M」の記載はジクロロメタンを意味する。「当量」の記載は物質当量を意味し、「S m p .」は融点又は熔融温度範囲を意味し、「Z e r s .」は分解を意味し、「R T」は室温を意味し、「a b s .」は絶対（無水）を意味し、「r a c .」はラセミ体を意味し、「k o n z .」は濃縮されたことを意味し、「m i n」は分を意味し、「h」は時間を意味し、「d」は日を意味し、「V o l . %」は体積パーセントを意味し、「m %」は質量パーセントを意味し、「M」はmol / l で表す濃度表示である。

【 0 1 8 1 】

カラムクロマトグラフィーの固定相として、E. Merck (Darmstadt) 社のシリカゲル 6 0 (0 . 0 4 0 ~ 0 . 0 6 3 m m) を使用した。薄層クロマトグラフィーによる試験は、E. Merck (Darmstadt) 社の H P T L C 用製品プレート、シリカゲル 6 0 F 2 5 4 を用いて実施した。クロマトグラフィー試験のための展開剤の混合比は、常に体積 / 体積で記載されている。

【 0 1 8 2 】

1. 構成部分の合成：

ケトン構造部分

(♯) - 4 - ジメチルアミノ - 2 - メチル - 4 - フェニルシクロヘキサノン

ジイソプロピルアミン (2 . 1 m l 、 1 5 m m o l) を乾燥 T H F 中にアルゴン下で装入し、ヘキサン中の n - ブチルリチウム (2 . 5 M 、 6 m l 、 1 5 m m o l) を 3 0 で添加した。この反応混合物を - 7 8 に冷却した。この溶液に、乾燥 T H F 1 0 m l 中に溶かした 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキサノン (2 . 1 7 g 、 1 0 m m o l) を 1 0 分以内に滴下した。このバッチを - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、引き続きヨウ化メチル (1 . 8 6 m l 、 3 0 m m o l) を添加した。これを室温に温め、更に 1 8 時

間撈拌した。この溶剤を回転蒸発器で除去し、残留物をDCM中に収容した。これを1N HCl (3 × 30 ml) で抽出した。この水相を5N NaOH (20 ml) で塩基性に調節し、DCM (3 × 30 ml) で抽出した。この合わせた有機相をH₂O (2 × 10 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶剤の除去後に得られたはんこ対の残留物 (1.2 g) を、酢酸 (1 ml) から再結晶させた。

【0183】

収量：549 mg (23%)。

融点：50。

【0184】

(±) - 2 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン

ジイソプロピルアミン (2.1 ml, 15 mmol) を乾燥THF (30 ml) 中にアルゴン下で装入し、ヘキサン中のブチルリチウム (2.5 M, 6 ml, 15 mmol) の溶液を -30 (浴温度) で添加した。この反応混合物を -78 に冷却した。この温度に達した後に、乾燥THF (10 ml) 中に溶かした4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキサノン (2.17 g, 10 mmol) を15分以内に滴加した。このバッチを30分間 -78 で放置した。次いで、乾燥THF (20 ml) 中に溶かした臭化ベンジル (3.6 ml, 30 mmol) を10分間以内に添加した。この反応混合物を更に15分間 -78 で撈拌し、次いで冷却器を取り除いた。室温に到達した後に、このバッチを更に18時間撈拌した。後処理のために、このバッチに注意深く水 (1 ml) を添加し、次いで飽和NH₄Cl溶液 (40 ml) の添加を行った。この有機相を分離し、この水相を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を飽和NH₄Cl溶液 (2 × 40 ml) で洗浄した。引き続き、有機相に1N HCl (50 ml) を添加し、入念に振出した。この酸性の水相を分離し、有機相を水 (2 × 20 ml) で洗浄した。合わせた水相を酢酸エチル (1 × 30 ml) で洗浄した。次いで、この水溶液を2N NaOH 70 ml に添加した。アルカリ性の溶液から油状物が生じた。この生じた混合物を酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。この合わせた有機相をMgSO₄ で乾燥し、引き続き濃縮した。得られた残留物 (2.27 g) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル60 (50 g) ; 酢酸エチル (1000 ml)] によって可能なジアステレオ異性体の一方を単離した。

【0185】

収量：1.2 g (40%)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 32.8, 33.2, 34.9, 37.3, 38.1, 38.3, 38.7, 47.6, 61.5, 126.1, 127.0, 127.6, 128.2, 128.3, 129.0, 135.4, 139.8, 211.4.

【0186】

(±) - 2 - (3 - フルオロベンジル) - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン

ジイソプロピルアミン (2.1 ml, 15 mmol) を乾燥THF (30 ml) 中にアルゴン下で装入し、ヘキサン中のブチルリチウム (2.5 M, 6 ml, 15 mmol) の溶液を -30 (浴温度) で添加した。この反応混合物を -78 に冷却した。この温度に達した後に、乾燥THF (20 ml) 中に溶かした4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキサノン (2.17 g, 10 mmol) を15分以内に滴加した。このバッチを30分間 -78 で放置した。次いで、乾燥THF (10 ml) 中に溶かした1 - (ブromoメチル) - 3 - フルオロベンゼン (3.7 ml, 30 mmol) を1分間以内に添加した。この反応混合物を更に10分間 -78 で撈拌し、次いで冷却器を取り除いた。室温に到達した後に、このバッチを更に18時間撈拌した。後処理のために、このバッチに注意深く水 (1 ml) を添加し、次いで飽和NH₄Cl溶液 (40 ml) の添加を行った。この有機相を分離し、この水相を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を飽和NH₄Cl溶液 (2 × 40 ml) で洗浄した。引き続き、有機相に1N HCl (30 ml) を添加し、入念に振出した。この酸性の水相を分離し、有機相を水 (2 × 20 ml) で洗浄した。合わせた水相を酢酸エチル (1 × 30 ml) で洗浄した。次い

で、この水溶液を 2 N NaOH 70 ml に添加した。アルカリ性の溶液から油状物が生じた。この生じた混合物を酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。この合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、引き続き濃縮した。得られた残留物 (2.1 g) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル 60 (70 g) ; 酢酸エチル (700 ml)] によって可能なジアステレオ異性体の一方を単離した。

【0187】

収量 : 1.11 g (約 34%)、純度約 90%。

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 33.0, 34.7, , 38.1, 38.3, 38.7, 38.8, 47.3, 61.5, 113.0, 113.1, 115.7, 115.9, 124.7, 127.0, 127.1, 127.3, 127.5, 127.9, 128.3, 129.7, 129.8, 135.4, 142.4, 142.5, 161.7, 164.1, 211.0.

10

【0188】

(±) - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - 2 - チオフェニルシクロヘキサン (より非極性ジアステレオ異性体及びより極性ジアステレオ異性体)

ジイソプロピルアミン (1.65 ml、11.4 mmol) を乾燥 THF (20 ml) 中にアルゴン下で装入し、ヘキサン中のブチルリチウム (2.5 M、5 ml、12.5 mmol) の溶液を -30 (浴温度) で添加した。この反応混合物を -78 に冷却した。この温度に達した後に、乾燥 THF (10 ml) 中に溶かした 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキサノン (2.17 g、10 mmol) を 1 ~ 2 分以内に滴加した。このバッチを 30 分間 -78 で放置した。次いで、乾燥 THF (10 ml) 中に溶かした二硫化ジフェニル (2.18 g、10 mmol) を 10 分間以内に添加した。この反応混合物を更に 60 分間 -78 で攪拌し、次いで冷却器を取り除いた。室温に到達した後に、このバッチを更に 18 時間攪拌した。後処理のために、このバッチに注意深く水 (1 ml) を添加し、次いで飽和 NH₄Cl 溶液 (40 ml) の添加を行った。この相を強力に混合した後に有機溶剤を除去し、この水相を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NH₄Cl 溶液 (2 × 40 ml) で洗浄した。引き続き、有機相に 1 N HCl (50 ml) を添加し、入念に振出した。この酸性の水相を分離し、有機相を水 (2 × 20 ml) で洗浄した。合わせた水相を酢酸エチル (1 × 30 ml) で洗浄した。次いで、この水溶液を 2 N NaOH (70 ml) に添加した。アルカリ性の溶液から油状物が生じた。この生じた混合物を酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。この合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、引き続き濃縮した。得られた残留物 (2.48 g) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル 60 (50 g) ; シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 (500 ml)、酢酸エチル (500 ml)] によってケトンのより非極性ジアステレオ異性体を 540 mg (16%) の収量で、ケトンのより極性ジアステレオ異性体を 730 mg (22%) の収量で白色の固体として単離した。この両方のジアステレオ異性体は、それぞれ他の異性体を約 10% の量で含有するため、純粋な物質の融点を測定することはできなかった。

20

30

【0189】

*クロロホルム性溶液中での長時間の放置の際に、前記ジアステレオ異性体 (この異性体比率は 14 日後に約 1 : 9 の非極性 / 極性から約 1 : 1.7 に変化する) の異性化が観察されるため、この異性体はそれぞれ純粋な形で単離することは恐らく不可能である。

40

【0190】

より非極性のジアステレオ異性体 : ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 33.8, 36.5, 38.0, 41.4, 53.5, 60.0, 126.6, 127.1, 127.5, 127.7, 128.9, 132.9, 133.9, 137.2, 206.4 (他の異性体のシグナルを差し引いた後)

より極性のジアステレオ異性体 : ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 32.4, 37.2, 38.7, 40.7, 54.4, 61.6, 127.3, 127.4, 127.6, 128.4, 128.9, 132.9, 133.8, 135.9, 206.0 (他の異性体のシグナルを差し引いた後)。

【0191】

(±) - (5 - ジメチルアミノ - 2 - オキソ - 5 - フェニルシクロヘキシル) 酢酸 - メチルエステル (より非極性ジアステレオ異性体及びより極性ジアステレオ異性体)

50

ジイソプロピルアミン (2.1 ml、15 mmol) を乾燥 THF (30 ml) 中にアルゴン下で装入し、ヘキサン中のブチルリチウム (2.5 M、5 ml、12.5 mmol) の溶液を -30 (浴温度) で添加した。この反応混合物を -78 に冷却した。この温度に達した後に、乾燥 THF (10 ml) 中に溶かした 4-(ジメチルアミノ)-4-フェニルシクロヘキサノン (2.17 g、10 mmol) を 1 分以内に滴加した。このバッチを 30 分間 -78 で放置した。次いで、乾燥 THF (5 ml) 中に溶かしたプロモ酢酸メチルエステル (1 ml、10.6 mmol) を 1 分間以内に添加した。この反応混合物を 1 時間 -78 で攪拌し、次いで冷却器を取り除いた。室温に到達した後に、このバッチを更に 4 時間攪拌した。約 2 時間後にこのバッチは濁り、沈殿物が生じ始める。後処理のために、このバッチに注意深く水 (1 ml) を添加し、次いで、飽和 NaCl 溶液 (30 ml) と 2N HCl (20 ml) とからなる混合物の添加を行った。このバッチを 10 分間攪拌し、有機相を分離し、飽和 NaCl 溶液 (2 x 10 ml) で抽出した。この合わせた水相を酢酸エチル (3 x 20 ml) で洗浄し、引き続き中和のために飽和 NaHCO₃ 溶液 (約 30 ml) に注いだ。この生じたエマルジョンを 2N NaOH で塩基性にし、酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出した。この合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、引き続き濃縮した。得られた残留物 (2.53 g) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル 60 G (10 g); シクロヘキサン/酢酸エチル 2:1 (70 ml)、シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1 (70 ml)、酢酸エチル (70 ml)] により、このケトンの両方の可能なジアステレオ異性体は、710 mg (より非極性ジアステレオ異性体、24%) 又は 260 mg (より極性ジアステレオ異性体、ジエステル約 10% で汚染、約 8%) の収量で単離した。2 箇所置換されたケトンは今までの全ての観察によりトリプトフォルと反応していなかったため、より極性化合物の更なる精製は行うことができなかった。

【0192】

(±)-2-アリル-4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノン (より非極性ジアステレオ異性体及びより極性ジアステレオ異性体)

ジイソプロピルアミン (2.1 ml、15 mmol) を乾燥 THF (30 ml) 中にアルゴン下で装入し、ヘキサン中のブチルリチウム (2.5 M、6 ml、15 mmol) の溶液を -30 (浴温度) で添加した。この反応混合物を -78 に冷却した。この温度に達した後に、乾燥 THF (20 ml) 中に溶かした 4-(ジメチルアミノ)-4-フェニルシクロヘキサノン (2.17 g、10 mmol) を 15 分以内に滴加した。このバッチを 30 分間 -78 で放置した。次いで、乾燥 THF (20 ml) 中に溶かした臭化アリル (2.6 ml、30 mmol) を 1 分間以内に添加した。この反応混合物を更に 10 分間 -78 で攪拌し、次いで冷却器を取り除いた。室温に到達した後に、このバッチを更に 18 時間攪拌した。後処理のために、このバッチに注意深く水 (1 ml) を添加し、次いで飽和 NH₄Cl 溶液 (40 ml) の添加を行った。この有機相を分離し、この水相を酢酸エチル (3 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NH₄Cl 溶液 (2 x 40 ml) で洗浄した。引き続き、有機相に 1N HCl (30 ml) を添加し、入念に振出した。この酸性の水相を分離し、有機相を水 (2 x 20 ml) で洗浄した。合わせた水相を酢酸エチル (1 x 30 ml) で洗浄した。次いで、この水溶液を 2N NaOH (70 ml) に添加した。アルカリ性の溶液から油状物が生じた。この生じた混合物を酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出した。この合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、引き続き濃縮した。得られた残留物 (2 g) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル 60 (50 g); シクロヘキサン/酢酸エチル 1:10 (700 ml)] によりケトンのより非極性ジアステレオ異性体を 540 mg (22%) の収量で単離した。このより極性ジアステレオ異性体は、470 mg (19%) の収量で得られた。

【0193】

(±)-4-ジメチルアミノ-2-フルオロ-4-フェニルシクロヘキサノン

4-(ジメチルアミノ)-4-フェニルシクロヘキサノン (5.00 g、23.01 mmol) の無水テトラヒドロフラン (70 ml) 中の溶液に、アルゴン雰囲気中で -78 で

リチウムジイソプロピルアミド (16.6 ml、29.91 mmol、テトラヒドロフラン、ヘプタン、エチルベンゼン中で1.8 M) を滴加した。この混合物を -78 で10分間攪拌し、引き続き室温に温めた。次いで、この反応混合物を再び -78 に冷却し、無水テトラヒドロフラン (100 ml) 中のN-フルオロ-ビス(フェニルスルホニル)アミン (NFSI、9.43 g、29.91 mmol) を滴加した。この反応混合物をゆっくりと室温に温め、4時間攪拌した。次いで、真空中で揮発性成分を完全に除去した。引き続き、この残留物に酢酸エチル (100 ml) 及び水 (80 ml) を添加した。この相を分離した。この水相を、酢酸エチル (3 × 40 ml) で抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で揮発性成分を除去した。この残留した明黄色の樹脂を、酢酸エチル (50 ml) で粗大なシリカゲルに取り、クロマトグラフィーにより分離した [シリカゲル (150 g)、シクロヘキサン/酢酸エチル 3 : 1 (500 ml)、2 : 1 (500 ml)、1 : 1 (500 ml)、1 : 2 (1000 ml)]。非極性ケトン 663 mg (2.82 mmol、12%) 及び極性ケトン 1488 mg (6.32 mmol、27%) が無色の微結晶粉末として単離された。

【0194】

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) ppm (より非極性ジアステレオ異性体): 32.9 (1 C), 35.2 (1 C), 37.9 (2 C), 39.3 (1 C, d, $J = 18$ Hz, unter DMSO- D_5), 61.2 (1 C, d, $J = 11$ Hz), 90.0 (1 C, d, $J = 185$ Hz), 126.7 (2 C), 126.9 (1 C), 127.5 (2 C), 136.3 (1 C), 205.0 (1 C, d, $J = 13$ Hz)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) ppm (より極性ジアステレオ異性体): 32.0 (1 C), 34.8 (1 C), 38.3 (2 C), 39.4 (1 C, d, $J = 18$ Hz, unter DMSO- D_5), 61.4 (1 C, $J = 11$ Hz), 89.4 (1 C, d, $J = 187$ Hz), 127.1 (1 C), 127.3 (2 C), 128.0 (2 C), 135.4 (1 C), 204.3 (1 C, d, $J = 14$ Hz)。

【0195】

2 - (5 - ジメチルアミノ - 2 - オキソ - 5 - フェニルシクロヘキシルメチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (2つの可能なジアステレオ異性体の一方)

リチウムジイソプロピルアミド溶液 (ヘキサン中の1.8 M、6 ml、10 mmol) を無水テトラヒドロフラン (10 ml) 中に装入した。この溶液を -78 に冷却した。この温度に達した後に、乾燥 THF (5 ml) 中に溶かした 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキサノン (1.1 g、5 mmol) を1分以内に滴加した。このバッチを30分間 -78 で放置した。次いで、乾燥 THF (20 ml) 中に溶かした N - (プロモメチル) フタルイミド (3.6 g、15 mmol) を1分間以内に添加した。この反応混合物を1時間 -78 で攪拌し、次いで冷却器を取り除いた。室温に到達した後に、このバッチを更に18時間攪拌した。後処理のために、このバッチに注意深く水 (1 ml) を添加し、次いで飽和 NH_4Cl 溶液 (40 ml) の添加を行った。この有機相を分離し、この水相を酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NH_4Cl 溶液 (1 × 40 ml) で洗浄した。引き続き、有機相に 1 N HCl (50 ml) を添加し、入念に振出した。この酸性の水相を分離し、有機相を水 (2 × 20 ml) で洗浄した。合わせた水相を酢酸エチル (1 × 30 ml) で洗浄した。次いで、この水溶液を 2 N NaOH (70 ml) に添加した。アルカリ性の溶液から油状物が生じた。この生じた混合物を酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。この合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、引き続き濃縮した。この得られた残留物 (2 g) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル 60 G (50 g); シクロヘキサン/酢酸エチル 1 : 10 (700 ml)] によりケトンの可能な2つのジアステレオ異性体の一方を 223 mg (12%) の収量で単離した。

【0196】

(±) - 3 - (5 - ジメチルアミノ - 2 - オキソ - 5 - フェニルシクロヘキシル) プロピオニトリル (2つの可能なジアステレオ異性体の一方)

4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキサノン (2.17 g、10 mmol) を、シクロヘキシルアミン (109 mg、1 mmol)、氷酢酸 (26 mg、0.43

mmol) 及び 4 - メトキシフェノール (26 mg、0.21 mmol) のトルエン 10 ml 中の溶液に注いだ。この混合物を 90 (浴温度) に加熱し、2 時間以内にアクリルニトリル (4 ml、60.8 mmol) を添加した。引き続き、このバッチを 120 に加熱した。3 時間後に加熱器を取り外し、このバッチを室温に達した後に 1 N NaOH (20 ml) を添加した。この得られた混合物を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。この合わせた有機相を水で洗浄し、引き続き $MgSO_4$ で乾燥した。溶剤の除去後に得られた残留物 (2.2 g) は放置の際に固体となり、これは主に出発ケトン及びこれに関連するより非極性生成物からなっていた。クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル 60 G (10 g); シクロヘキサン/酢酸エチル 1:1 (120 ml)] により、このケトンの両方の可能なジアステレオ異性体の一方が 400 mg (14%) の収量で油状物として得られた。

10

【0197】

実施例番号 1 及び実施例番号 2:

工程 1:

N, N, 2 - トリメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン (非極性ジアステレオマー及び極性ジアステレオマー混合物)

(±) - 4 - ジメチルアミノ - 2 - メチル - 4 - フェニルシクロヘキサノン (461 mg、2 mmol) を、トリプトフル (322 mg、2 mmol) と一緒に DCM (100 ml) 中に溶かし、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.19 ml、2.14 mmol) を添加した。これを室温で 20 時間攪拌した。この反応混合物に 2 N NaOH (2 ml) 及び H_2O (2 ml) を添加し、20 分間攪拌した。この有機相を、まず 2 N NaOH (5 ml) で、次いで H_2O (5 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。この得られた半固体の残留物をエタノール 10 ml に収容し、5 で 2 時間冷却した。この場合に生じた固体を廃棄した。母液中に残留した残留物を、シリカゲル (50 g、EE/エタノール = 4:1) カラムクロマトグラフィーにより精製した。

20

【0198】

収量 (非極性ジアステレオマー): 375 mg (50%)、白色の固体

融点: 190 ~ 210

30

収量 (より極性ジアステレオマー): 83 mg (11%)、約 20% が他のジアステレオ異性体により汚染。

【0199】

工程 2:

N, N, 2 - トリメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン; 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシラート (1:1) (実施例 1、非極性ジアステレオマー)

(±) - N, N, 2 - トリメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン (240 mg、0.64 mmol) を、沸騰したエタノール (100 ml) 中に溶かした。引き続き、エタノール (10 ml) 中に溶かしたクエン酸 (124 mg、0.65 mmol) を添加し、この反応混合物を約 5 に冷却した。この温度で 60 時間後に、生じた固体を分離した。

40

【0200】

収量: 135 mg (37%)、明黄色の結晶性の固体

融点: 221 ~ 223。

HPLC/MS - 分析: $R_t = 2.87$ min; $m/z = 374.9$ 。

【0201】

N, N, 2 - トリメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シ

50

クロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン ; 2 - ヒドロキシプロパン - 1 , 2 , 3 - トリカルボキシラート (1 : 1) (実施例番号 2 、極性ジアステレオマー混合物)

このより極性スピロエーテル混合物 (83 mg 、 0.22 mmol) を沸騰するエタノール (20 ml) 中に溶かした。引き続き、エタノール (10 ml) 中に溶かしたクエン酸 (43 mg 、 0.22 mmol) を添加し、この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶剤を除去した後に、クエン酸塩がガラス状の固体として得られた。

【 0202 】

収量 : 124 mg (100%)

融点 : 64 ~ 83

HPLC/MS- 分析 : $R_t = 2.63 \text{ min}$; $m/z = 375.0$ (80%) 及び $R_t = 2.76 \text{ min}$; $m/z = 374.9$ (20%)。

【 0203 】

実施例番号 3 :

工程 1 :

2 - メチル - 4 - (ジメチルアミノ) 1 - 4 - フェニル - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 8 ' - (5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3 , 4 - b] - 7 - アザ - インドール)]

4 - ジメチルアミノ - 2 - メチル - 4 - フェニルシクロヘキサノン (0.42 g 、 1.85 mmol) を、2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) エタノール (0.30 g 、 1.85 mmol) と一緒に窒素下でジクロロメタン (5 ml) 中に極めて乾燥した状態で装入した。引き続きトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (1.43 ml 、 7.4 mmol) の迅速な添加を行った。この混合物を室温で 7 日間攪拌した。ジクロロメタンの添加後に、この混合物を 1 M Na_2CO_3 溶液で塩基性に調節し、20 分間攪拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (3 x) で抽出した。この合わせた有機抽出物を、飽和 NaCl 溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。前記乾燥剤を濾過した後に、溶剤を回転蒸発器で除去した。この得られた固体にメタノール (5 ml) を添加し、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。この固体を吸引し、少量のメタノールで洗浄し、油ポンプ真空中で 50 ° で乾燥した。

収量 : 0.2 g (28%)。

【 0204 】

工程 2 :

2 - メチル - 4 - (ジメチルアミノ) 1 - 4 - フェニル - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 8 ' - (5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3 , 4 - b] - 7 - アザ - インドール)] ; 2 - ヒドロキシプロパン - 1 , 2 , 3 - トリカルボキシラート (1 : 1) (実施例番号 3 、一方のジアステレオマー)

(±) - 2 - メチル - 4 - (ジメチルアミノ) 1 - 4 - フェニル - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 8 ' - (5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピラノ [3 , 4 - b] - 7 - アザ - インドール)] (0.194 g 、 0.52 mmol) を熱いエタノール (6 ml) 中に懸濁させ、同様にクエン酸 (0.099 g) のエタノール (3 ml) 中の熱い溶液を添加した。この溶液を室温で 3 時間攪拌した。引き続きこの沈殿物を吸引し、少しずつエーテルで洗浄し、高真空で 60 ° で乾燥させた。

【 0205 】

収量 : 0.215 g (73%)。

HPLC/MS- 分析 : $R_t = 2.0 \text{ min}$; $m/z = 376.0$ 。

【 0206 】

実施例番号 4 :

2 - ベンジル - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン (実施例番号 4 、一方のジアステレオマー)

(±) - 2 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (349 mg、1.14 mmol) を、トリプトフル (184 mg、1.14 mmol) と一緒にジクロロメタン (30 ml) 中に溶かし、トリフルオロメタンスルホン酸 - トリメチルシリルエステル (0.24 ml、1.24 mmol) を添加した。このバッチを室温で3時間撹拌した。数時間 (約1時間) 後に沈殿物が生じ始めた。後処理のために、この反応混合物に2N NaOH (20 ml) を添加し、20分間撹拌した。この場合、沈殿物は溶解する。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (4 × 20 ml) で抽出した。この合わせた有機相をMgSO₄で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で留去した。得られた残留物 (535 mg) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル60 G (10 g) ; 酢酸エチル300 ml] によって可能なジアステレオ異性体のスピロエーテルの一方を単離した。

10

【0207】

収量 : 392 mg (76%)

融点 : 122 ~ 125 (トルエンから)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 22.5, 27.8, 31.7, 31.9, 36.3, 38.2, 44.9, 60.0, 61.7, 74.7, 109.5, 110.8, 118.0, 119.4, 121.6, 125.7, 126.6, 127.0, 127.6, 127.8, 128.0, 129.0, 135.8, 136.3, 137.0, 141.2.

【0208】

実施例番号5:

工程1:

20

2 - ベンジル - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサ - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン

(±) - 2 - ベンジル - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (307 mg、1 mmol) を、トリブタミン (160 mg、1 mmol) と一緒にメタノール中に溶解させ、室温で24時間撹拌した。引き続きこの溶剤を真空中で除去し、この残留物を1, 2 - ジクロロエタン (20 ml) 中に溶解させた。この混合物にトリフルオロ酢酸 (1.7 ml、22.8 mmol) を添加し、室温で24時間撹拌した。後処理のために、この反応混合物に2N NaOH (20 ml) を添加し、20分間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (4 × 20 ml) で抽出した。この合わせた有機相をMgSO₄で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で留去した。得られた残留物 (260 mg) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル60 G (10 g) ; 酢酸エチル/エタノール1:1 (80 ml)、メタノール (60 ml)] によって可能なジアステレオ異性体の一方を単離した。

30

【0209】

収量 : 80 mg (17%)、ガラス状の固体 (純度約95%)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-D₆) ppm: 23.1, 28.4, 32.0, 33.2, 36.7, 38.1, 39.7, 45.1, 55.6, 61.9, 110.7, 110.9, 117.9, 119.2, 121.4, 125.9, 126.6, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 129.1, 135.5, 135.6, 138.3, 141.0

【0210】

40

工程2:

2 - ベンジル - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサ - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシレート (1:1) (実施例番号5、一方のジアステレオマー)

2 - ベンジル - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサ - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン (4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ、62 mg、0.14 mmol) を、2 - プロパノール (3 ml) 中に沸騰加熱して溶解させ、クエン酸の熱い溶液 [40 mg、0.2 mmol、熱いイソプロパノール (1 ml) 中] を添加した。直ぐに沈

50

殿物が生じた。このバッチを、沈殿を完了させるために5 で2時間放置し、次いでこの固体をフリットで分離し、乾燥させた。

【0211】

収量：48mg (53%)、純度約90%

融点：148 から

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-D6) ppm: 21.8, 23.1, 26.0, 29.8, 32.5, 35.6, 37.3, 43.1, 43.9, 56.0, 61.9, 71.4, 108.6, 111.1, 117.4, 118.2, 120.6, 126.0, 126.6, 128.0, 128.2, 128.4, 128.6, 129.0, 131.7, 136.0, 137.0, 139.9, 171.2, 176.4.

【0212】

実施例番号6:

2 - (3 - フルオロベンジル) - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン (実施例番号6、一方のジアステレオマー)

(±) - 2 - (3 - フルオロベンジル) - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (325mg, 1mmol) を、トリプトフォール (161mg, 1mmol) と一緒にジクロロメタン (30ml) 中に溶かし、トリフルオロメタンスルホン酸 - トリメチルシリルエステル (0.22ml, 1.14mmol) を添加した。このバッチを室温で2.5時間撹拌した。数時間 (約1時間) 後に沈殿物が生じ始めた。後処理のために、この反応混合物に2N NaOH (20ml) を添加し、20分間撹拌した。この場合、沈殿物は溶解した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (4 × 20ml) で抽出した。この合わせた有機相をMgSO₄で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で留去した。得られた残留物 (352mg) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル60G (10g); 酢酸エチル (150ml)] によって可能なジアステレオ異性体の一方を単離した。

【0213】

収量：240mg (51%)

融点：108 から

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 22.5, 27.6, 31.6, 32.1, 36.1, 38.2, 44.7, 60.0, 61.7, 74.6, 109.6, 110.9, 112.5, 112.7, 115.5, 115.7, 118.0, 119.5, 121.7, 124.8, 126.7, 127.0, 127.9, 128.0, 129.3, 129.4, 135.7, 136.3, 136.7, 143.8, 143.9, 161.5, 164.0.

【0214】

実施例番号7

工程1:

6' - フルオロ - 2 - (3 - フルオロベンジル) - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ - [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン (実施例番号7、4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ)

(±) - 2 - (3 - フルオロベンジル) - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (325mg, 1mmol, 2つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体の1つ) を、5 - フルオロトリプトフォール (179mg, 1mmol) と一緒にジクロロメタン (30ml) 中に溶かし、トリフルオロメタンスルホン酸 - トリメチルシリルエステル (0.22ml, 1.14mmol) を添加した。この透明な明黄色の溶液が褐色に呈色した。このバッチを室温で2時間撹拌した。後処理のために、この反応混合物に1N NaOH (30ml) を添加し、15分間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (2 × 20ml) で抽出した。この合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で留去した。この得られた残留物 (477mg) をクロマトグラフィーのために酢酸エチル中に溶解させた。この場合、白色の固体 (86mg) が生じ、これはNMRによって及びLC/MS中で4つの可能なジアステレオ異性体の1つとして同定された。この濾液を濃縮し、クロマトグラフィーにより精製した [シリカゲル6

0 (20 g) ; 酢酸エチル (600 ml)]。この得られた生成物 (242 mg) を固体と統合した。4つの可能なジアステレオ異性体の1つが、融点 133 ~ 136 で全体の収量 328 mg (67%) で得られた。

【0215】

実施例番号 7 : ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) ppm : 22.4, 27.5, 31.6, 32.2, 36.1, 38.2, 44.6, 59.9, 61.6, 74.5, 103.0, 103.3, 109.6, 109.9, 111.3, 111.4, 112.5, 112.7, 115.5, 115.7, 124.7, 126.7, 127.3, 127.4, 127.9, 128.0, 129.4, 132.2, 136.4, 138.8, 143.8, 156.7, 159.0, 161.5, 164.0。

【0216】

実施例番号 8 及び実施例番号 9 及び実施例番号 10

10

工程 1 :

2 - (3 - フルオロベンジル) - N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン (実施例番号 8、より極性異性体、実施例番号 9、より非極性異性体、実施例番号 10、2 倍のより極性 (zweitpolareres) 異性体、4 つのラセミ体のジアステレオ異性体ペアの 3 つ)

(±) - 2 - (3 - フルオロベンジル) - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (478 mg、1.47 mmol、2 つの可能なジアステレオ異性体の 1 つ) をトリプタミン (235 mg、1.47 mmol) と一緒にメタノール (20 ml) 中に溶解させ、室温で 24 時間撹拌した。引き続きこの溶剤を真空中で除去し、この残留物を 1, 2 - ジクロロエタン (20 ml) 中に溶解させた。この混合物にトリフルオロ酢酸 (1.5 ml、20.3 mmol) を添加し、室温で 24 時間撹拌した。後処理のために、この反応混合物に 2 N NaOH (24 ml) を添加し、20 分間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (4 × 20 ml) で抽出した。この合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。この得られた残留物 (510 mg) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル 60 (30 g) ; メタノール (1000 ml)] によって、比較的極性のラセミ体のジアステレオ異性体ペア (4 つの可能な異性体の 1 つ) が収量 130 mg (18%、油状物、これは放置すると固体となった) で 95% を上回る純度 (より極性の異性体) でガラス状の固体として単離した。

20

【0217】

非極性フラクションの第 2 のクロマトグラフィーによる分離 [シリカゲル 60 G (10 g) ; 酢酸エチル (140 ml)、酢酸エチル / エタノール 1 : 1 (30 ml)] により、4 つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの他の 2 つを単離することができた。より非極性異性体を含むこのフラクションから、メタノール (1 ml) を用いた洗浄によって未反応のケトンを分離した。このラセミ体のジアステレオ異性体ペアは、収量 29 mg (4% の収率、より非極性異性体) で 258 からの融点で得られた。2 倍のより極性のラセミ体のジアステレオ異性体ペアは、同様に、生じたフラクション残留物をメタノール (約 1 ml) と一緒に砕くことにより、結晶形 (結晶転移下で融点 138 から) で収量 8 mg (1.7%、2 つのペアの異性体) で得られた。

30

【0218】

実施例番号 8 : ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) ppm: 23.0, 28.2, 32.2, 33.0, 36.5, 38.1, 39.7, 44.7, 50.5, 61.7, 110.7, 112.6, 112.8, 115.6, 115.8, 117.9, 119.1, 121.3, 124.9, 126.6, 127.3, 127.8, 128.0, 129.4, 129.5, 135.6, 135.7, 138.1, 143.8, 143.9, 161.5, 163.9

実施例番号 9 : ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) ppm: 23.2, 28.5, 31.6, 32.3, 36.6, 37.8, 39.8, 42.8, 55.6, 59.3, 110.6, 110.9, 112.6, 112.8, 115.7, 115.9, 118.0, 119.2, 121.4, 124.8, 126.6, 126.7, 127.3, 127.6, 129.5, 129.6, 135.8, 139.0, 139.1, 144.3, 144.4, 161.5, 164.0

実施例番号 10 : ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) ppm: 23.1, 31.2*, 36.4, 36.9, 38.1, 39.7, 45.4, 56.1, 61.5*, 111.2, 112.8, 113.0, 115.7, 115.8, 118.0, 119.2, 121

40

50

.6, 124.78, 124.81, 126.6, 127.2, 127.9, 128.1, 129.6, 129.7, 135.9, 143.7, 161.7, 164.1

*著しく幅広のシグナル。

【0219】

実施例番号 1 1

工程 1 :

N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 - (フェニルチオ) - 4', 9' - ジヒドロ - 3', H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン (実施例 1 1、4 つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの 1 つ)

(±) - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - 2 - チオフェニルシクロヘキサノン (300 mg、0.92 mmol) の混合物を、トリプトフル (148 mg、0.92 mmol) と一緒にジクロロメタン (50 ml) 中に溶解させ、トリフルオロメタンスルホン酸 - トリメチルシリルエステル (0.2 ml、1.1 mmol) を添加した。このバッチを室温で 20 時間撹拌した。後処理のために、この反応混合物に 2 N NaOH (10 ml) を添加し、2 時間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (4 × 20 ml) で抽出した。この合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。得られた残留物 (420 mg) からクロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル 60 G (10 g); シクロヘキサン / 酢酸エチル 4 : 1 (150 ml)] によって 4 つの可能なジアステレオ異性体の 1 つがガラス状の固体として単離され、これをエタノール (2 ml) と一緒に砕くことにより固体にした。この生成物を、収量 79 mg (18%) で融点 228 ~ 233 (結晶転移 120 から) で単離することができた。

【0220】

実施例番号 1 1 : ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 22.4, 26.9, 28.0, 30.4, 36.5, 38.0, 54.4, 60.48, 60.52, 75.0, 109.5, 111.0, 118.2, 119.4, 121.6, 126.7, 126.9, 127.0, 127.4, 128.6, 133.0, 135.8, 136.1, 136.9, 138.6

【0221】

実施例番号 1 2 及び実施例番号 1 3

工程 1 :

N, N - ジメチル - 4 - フェニル - 2 - (フェニルチオ) - 2', 3', 4', 9' - テトラヒドロスピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピリド [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン (実施例番号 1 2、より非極性異性体及び実施例番号 1 3、より極性異性体、4 の可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの 2 つ)

このより極性の 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - 2 - チオフェニルシクロヘキサン (277 mg、0.85 mmol) をトリプタミン (136 mg、0.85 mmol) と一緒にメタノール (20 ml) 中に溶解させ、室温で 24 時間撹拌した。引き続きこの溶剤を真空中で除去し、この残留物を 1, 2 - ジクロロエタン (20 ml) 中に溶解させた。この混合物にトリフルオロ酢酸 (1.5 ml、20.3 mmol) を添加し、室温で 24 時間撹拌した。後処理のために、この反応混合物に 2 N NaOH (20 ml) を添加し、30 分間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (3 × 10 ml) で抽出した。この合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。得られた残留物 (410 mg) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル 60 G (10 g); 酢酸エチル / エタノール 3 : 1 (150 ml)] によって可能なジアステレオ異性体の 2 つを単離した。より非極性異性体ペアは、収量 72 mg (17%) で融点 190 ~ 192 を有する固体として生じた (MeOH と共に砕いた後)。より極性異性体ペアを、生じたフラクション残留物をメタノール (1 ml) と一緒に砕くことにより、収量 129 mg (32%) 及び融点 171 ~ 173 で得られた。

【0222】

実施例番号 1 2 : ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 23.3, 29.9, 35.6, 38.1, 38.9, 39.6, 55.4, 56.2, 62.1, 111.0, 111.3, 118.1, 119.1, 121.8, 126.4, 127.2, 127.4

, 127.8, 128.2, 128.8, 132.2, 132.6, 134.4, 136.0

実施例番号 1 3 : ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) ppm: 23.0, 27.0, 33.2, 35.2, 38.3, 39.6, 55.7, 55.8, 62.8, 110.7, 110.9, 118.0, 119.0, 121.3, 126.9, 127.2, 127.4, 127.9, 128.1, 128.4, 133.7, 134.2, 135.5, 136.3, 137.5。

【 0 2 2 3 】

実施例番号 1 4

工程 1 :

2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) 酢酸 - メチルエステル (実施例番号 1 4 、 より非極性ケトンからのより非極性ジアステレオ異性体、4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ)

このより非極性 (5 - ジメチルアミノ - 2 - オキソ - 5 - フェニルシクロヘキシル) 酢酸 - メチルエステル (3 1 0 m g 、 1 . 0 7 m m o l) を、トリプトフォール (1 7 2 m g 、 1 . 0 7 m m o l) と一緒にジクロロメタン (3 0 m l) 中に溶解させ、トリフルオロメタンスルホン酸 - トリメチルシリルエステル (0 . 2 m l 、 1 . 1 m m o l) を添加した。3時間後にDC試料を採取し、この試料は十分な反応を示した。このバッチを室温で20時間撹拌した。後処理のために、この反応混合物に2 N NaOH (1 0 m l) を添加し、20分間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (3 × 2 0 m l) で抽出した。この合わせた有機相をMgSO₄で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。この得られた固体にメタノール (3 m l) を添加した。この混合物を沸騰するまで加熱し、その際、この固体は部分的にだけ溶解した。この混合物を沈殿を完了させるために5で2時間放置した。引き続き、この固体をフリットを用いて分離し、真空中で乾燥させた。4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つが、収量317mg (6 8 %) で融点262 ~ 268で単離することができた。

【 0 2 2 4 】

実施例番号 1 4 : ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) ppm : 22.4, 28.2, 29.5, 34.1, 34.8, 37.0, 38.1, 51.3, 59.4, 59.8, 74.4, 109.2, 111.1, 118.0, 119.3, 121.6, 126.6, 126.8, 127.3, 135.9, 137.1, 139.2, 174.3

【 0 2 2 5 】

実施例番号 1 5

工程 1 :

2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) 酢酸 - メチルエステル (実施例番号 1 5 、 より極性ケトンからのより極性ジアステレオ異性体、4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ)

このより極性 (5 - ジメチルアミノ - 2 - オキソ - 5 - フェニルシクロヘキシル) 酢酸 - メチルエステル (3 5 0 m g 、 約 1 0 % のジエステルで汚染、純粋なモノエステルに対して計算、1.2mmol) を、トリプトフォール (1 9 4 m g 、 1 . 2 m m o l) と一緒にジクロロメタン (2 0 m l) 中に溶解させ、トリフルオロメタンスルホン酸 - トリメチルシリルエステル (0 . 2 4 m l 、 1 . 3 3 m m o l) を添加した。このバッチを室温で20時間撹拌した。この溶液から生じる沈殿物を、フリットを用いて分離し、これはスピロエーテルのトリフルオロメタンスルホン酸塩であるため、ジクロロメタン (1 0 m l) と2 N NaOH (5 m l) とからの混合物中で室温で撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (3 × 1 0 m l) で抽出した。この合わせた有機相をMgSO₄で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。このスピロエーテルの異性体の第1のバッチが、収量67mgで融点253 ~ 269で得られた。後処理を完了するために、この母液として得られた反応溶液に2 N NaOH (1 0 m l) を添加し、20分間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (3 × 2 0 m l) で抽出した。この合わせた有機相をMgSO₄で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。この得られた固体にメタノール (2 m l) を添加し、沸騰するまで加熱した。この混合

物を室温に到達した後に、沈殿を完了させるために5 で17時間放置した。引き続き、この固体をフリットを用いて分離し、真空中で乾燥させた。このラセミ体のジアステレオ異性体ペアの更なるバッチを、収量198mg [全体の収量：265mg、51% (モノエステルケトン100%に対して計算して)] で、融点256~263 で単離することができた。

【0226】

実施例番号15：¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm : 22.3, 28.1, 31.3, 33.0, 35.1, 38.3, 39.0, 51.3, 59.7, 61.9, 74.1, 109.5, 111.0, 118.0, 119.5, 121.7, 126.9, 128.0, 128.2, 135.7, 136.2, 136.4, 174.1

【0227】

実施例番号16

工程1：

2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4' , 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) 酢酸 - メチルエステル (実施例番号16、4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ)

この(5 - ジメチルアミノ - 2 - オキソ - 5 - フェニルシクロヘキシル) 酢酸 - メチルエステル (310mg、1.07mmol) を、トリプトフォール (172mg、1.2mmol) と一緒にジクロロメタン (20ml) 中に溶解させ、トリフルオロメタンスルホン酸 - トリメチルシリルエステル (0.2ml、1.1mmol) を添加した。このバッチを室温で20時間撹拌した。後処理のために、この反応溶液に2N NaOH (10ml) を添加し、20分間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (3 x 20ml) で抽出した。この合わせた有機相をMgSO₄ で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。この固体の残留物にメタノール (3ml) を添加し、5 で2時間放置した。引き続き、この固体をフリットを用いて分離し、真空中で乾燥させた。所望の生成物の第1のバッチは、収量47mgで単離することができた。このメタノール性の母液を濃縮し、得られた残留物 (385mg) をクロマトグラフィーにより精製した [シリカゲル60G (10g) ; 酢酸エチル / エタノール 2 : 1 (120ml)] 。わずかなすでに加水分解された生成物 (遊離アルコール) の他に、ラセミ体のジアステレオ異性体ペアを含有するフラクションを得ることができ、これは第1のバッチと同一であることが判明した。存在する不純物を除去するために、このフラクションと一緒に濃縮し、メタノール (1ml) と一緒に砕き、5 で48時間放置した。このラセミ体のジアステレオ異性体ペアが、全体の収量98mg (21%) で、融点233~237 で単離することができた。

【0228】

実施例番号16：¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm : 20.6, 22.2, 27.6, 30.9, 31.7, 38.3, 41.5, 59.8, 61.5, 65.7, 73.0, 108.7, 110.8, 118.0, 119.5, 121.7, 126.9, 127.0, 127.8, 128.2, 135.9, 136.3, 136.5, 170.9

【0229】

実施例番号17

工程1：

2 - アリル - N , N - ジメチル - 4 - フェニル - 4' , 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 4 - アミン (実施例番号17、より極性ケトンから、4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ)

このより極性の2 - アリル - 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニルシクロヘキサノン (230mg、0.89mmol) を、トリプトフォール (143mg、0.89mmol) と一緒にジクロロメタン (20ml) 中に溶かし、トリフルオロメタンスルホン酸 - トリメチルシリルエステル (0.21ml、1.2mmol) を添加した。このバッチを室温で24時間撹拌した。後処理のために、この反応混合物に2N NaOH (20ml) を

10

20

30

40

50

添加し、20分間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン(4×20 ml)で抽出した。この合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。この得られた残留物(390 mg)から、クロマトグラフィーによる精製[シリカゲル60(50 g); 酢酸エチル(500 ml)]によって可能なジアステレオ異性体の1つが収量130 mg(37%)で融点60~71 で単離した。

【0230】

実施例番号17: ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) ppm: 22.4, 27.5, 31.7, 32.1, 34.5, 38.2, 42.2, 59.8, 62.1, 74.5, 109.3, 110.8, 116.2, 117.9, 119.4, 121.5, 126.8, 126.9, 128.0, 128.1, 135.6, 136.7, 136.9, 137.3

【0231】

実施例番号18

工程1:

2-アリル-N,N-ジメチル-4-フェニル-4',9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-ピラノ[3,4-b]インドール]-4-アミン(より非極性ケトンから、4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ)

このより非極性の2-アリル-4-ジメチルアミノ-4-フェニルシクロヘキサノン(250 mg, 0.97 mmol)を、トリプトフォル(156 mg, 0.97 mmol)と一緒にジクロロメタン(25 ml)中に溶かし、トリフルオロメタンスルホン酸-トリメチルシリルエステル(0.245 ml, 1.35 mmol)を添加した。このバッチを室温で24時間撹拌した。後処理のために、この反応混合物に2N NaOH(20 ml)を添加し、20分間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン(4×20 ml)で抽出した。この合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。この得られた残留物(400 mg)から、クロマトグラフィーによる精製[シリカゲル60(50 g); 酢酸エチル(500 ml)]によって可能なジアステレオ異性体の1つを290 mg(74%)の収量で単離した。

【0232】

工程2:

2-アリル-N,N-ジメチル-4-フェニル-4',9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-ピラノ[3,4-b]インドール]-4-アミンヒドロキシプロパン-1,2,3-トリカルボン酸(実施例18、より非極性ケトンから、4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ)

このクエン酸塩の製造のために、工程1からの2-アリル-N,N-ジメチル-4-フェニル-4',9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-ピラノ[3,4-b]インドール]-4-アミン(290 mg, 0.72 mmol)を熱いイソプロパノール(80 ml)中に溶解させ、場合により熱い、イソプロパノール生のクエン酸溶液(140 mg, 3 ml中で0.72 mmol)を添加した。引き続き、この反応混合物を冷蔵庫中で16時間貯蔵した。生じた固体を吸引濾過した。クエン酸塩が157 mg(37%)の収量で、白色固体(融点: 233~236)として得られた。

【0233】

実施例番号18: ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) ppm: 22.1, 27.9, 29.4, 32.5, 34.2, 37.9, 38.9, 42.9, 59.1, 59.4, 72.2, 74.5, 106.1, 111.3, 115.9, 117.4, 118.3, 120.4, 126.4, 126.5, 127.4, 136.0, 137.7, 137.8, 139.2, 171.3, 175.0

【0234】

実施例番号19及び実施例番号20及び実施例番号21

工程1:

2-フルオロ-N,N-ジメチル-4-フェニル-4',9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-ピラノ[3,4-b]インドール]-4-アミン(実施例番号19、非極性ジアステレオマー及び実施例番号20、平均的ジアステレオマー及び実施例番号21、極性のジアステレオマー)

この(±)-4-ジメチルアミノ-2-フルオロ-4-フェニルシクロヘキサノン(1

10

20

30

40

50

、61 g、6.83 mmol、両方のジアステレオ異性体の混合物、主に極性ジアステレオ異性体)を、トリプトフル(1.10 g、6.83 mmol)と一緒に、無水ジクロロメタン(75 ml)中に0 (内部温度)で溶解させた。引き続き、無水ジクロロメタン(10 ml)中のトリメチルシリルトリフラート(1.67 g、7.51 mmol、1.36 ml、1.225 g/ml)を迅速に滴加した。この反応混合物は黄色から赤褐色に急速に変色した。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、この場合曇っていた。5 N水酸化ナトリウム溶液(100 ml)を反応混合物に添加し、10分間攪拌した。相分離した後にこの水相をジクロロメタン(4 x 50 ml)で抽出した。この合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、引き続き真空中で揮発性成分を完全に除去した。残留物をクロマトグラフィー[シリカゲル(150 g)、クロロホルム/エタノール50:1 (500 ml)、19:1(500 ml)、9:1(1000 ml)、1:1(500 ml)、メタノール(1000 ml)]で分離することを試みた。より非極性のジアステレオマー467 mg(1.23 mmol、18%、融点259~263)、平均的より極性のジアステレオマー506 mg(1.34 mmol、20%、融点217~222)及びより極性のジアステレオ異性体168 mg(0.44 mmol、6%、融点245~247)が単離された。これらの個々のフラクションをメタノールから再結晶させた。

【0235】

実施例番号19: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) ppm (より非極性ジアステレオ異性体): 21.9 (1 C), 27.2 (1 C), 28.2 (1 C), 33.3 (1 C, d, J = 18 Hz), 38.4 (2 C), 58.5 (1 C), 60.0 (1 C), 72.6 (1 C, J = 22 Hz), 92.1 (1 C, d, J = 181 Hz), 106.5 (1 C), 111.7 (1 C), 117.6 (1 C), 118.3 (1 C), 120.7 (1 C), 125.8 (1 C), 126.5 (2 C), 127.4 (2 C), 128.2 (1 C, d, J = 26 Hz), 135.0 (1 C), 136.2 (1 C), 137.7 (1 C)

実施例番号20: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) ppm (平均的な極性のジアステレオ異性体): 21.8 (1 C), 26.6 (1 C), 30.6 (1 C, d, J = 5 Hz), 33.3 (1 C, d, J = 19 Hz), 38.0 (2 C), 60.7 (1 C), 62.4 (1 C, d, J = 13 Hz), 73.6 (1 C, J = 16 Hz), 92.5 (1 C, d, J = 182 Hz), 107.7 (1 C), 111.0 (1 C), 117.6 (1 C), 118.3 (1 C), 120.8 (1 C), 126.4 (1 C, d, J = 8 Hz), 126.8 (1 C), 127.3 (2 C), 127.9 (2 C), 134.4 (1 C), 135.9 (1 C), 136.2 (1 C)

実施例番号21: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) ppm (より極性ジアステレオ異性体): 21.4 (1 C), 27.3 (1 C), 31.3 (1 C, d, J = 5 Hz), 33.9 (1 C, d, J = 20 Hz), 38.7 (2 C), 61.4 (1 C), 63.2 (1 C, br, d, J = 15 Hz), 74.3 (1 C, J = 16 Hz), 93.2 (1 C, d, J = 182 Hz), 108.4 (1 C), 111.7 (1 C), 118.2 (1 C), 119.1 (1 C), 121.5 (1 C), 127.5 (1 C), 127.0 (1 C), 128.1 (2 C), 128.6 (2 C), 135.1 (1 C), 136.4 (1 C, br), 136.6 (1 C)

【0236】

実施例番号22及び実施例番号23

工程1:

2, 6'-ジフルオロ-N, N-ジメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ[3, 4-b]インドール]-4-アミン(実施例番号22、より非極性ジアステレオマー及び実施例番号23、より極性ジアステレオマー)

このより極性の4-ジメチルアミノ-2-フルオロ-4-フェニルシクロヘキサノン(950 mg、4.04 mmol)を、トリプトフル(723 mg、4.04 mmol)と一緒に無水ジクロロメタン(45 ml)中に0 (内部温度)で溶解させた。引き続き、無水ジクロロメタン(10 ml)中のトリメチルシリルトリフラート(987 mg、4.44 mmol、0.81 ml、1.225 g/ml)を迅速に滴加した。この反応混合物は黄色から赤褐色に急速に変色した。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、この場合曇っていた。5 N水酸化ナトリウム溶液(60 ml)を反応混合物に添加し、10分間攪拌した。この2つの相の混合物から無色の固体が沈殿した。これを、フリットを用いて

濾別し、引き続きメタノール（50 ml）で洗浄した。この固体は、より極性ジアステレオ異性体（241 mg）であった。この濾液から、より極性ジアステレオ異性体が新たに沈殿し、これを同様に濾別した。相分離した後にこの水相をジクロロメタン（4 × 40 ml）で抽出した。この合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、引き続き真空中で揮発性成分を完全に除去した。この残留物をクロマトグラフィーにより分離することを試みた〔シリカゲル（150 g）、クロロホルム/エタノール19：1（100 ml）、メタノール（500 ml）〕。より非極性ジアステレオマー676 mg（1.70 mmol、42%、融点260～265）及びより極性ジアステレオ異性体全体で572 mg（1.44 mmol、36%、融点237～242）を単離した。

【0237】

実施例番号22：¹³C{¹H}-NMR（101 MHz, DMSO-D₆） ppm（より非極性ジアステレオ異性体）：21.8（1 C）、27.2（1 C）、28.1（1 C）、33.2（1 C, d, J = 18 Hz）、38.3（2 C）、58.5（1 C）、60.0（1 C）、72.5（1 C, J = 22 Hz）、92.0（1 C, d, J = 179 Hz）、102.3（1 C, d, J = 23 Hz）、106.9（1 C, d, J = 5 Hz）、108.7（1 C, d, J = 26 Hz）、112.5（1 C, d, J = 10 Hz）、125.9（1 C, d, J = 10 Hz）、126.4（1 C）、126.5（2 C）、127.3（2 C）、132.8（1 C）、137.0（1 C）、137.6（1 C）、156.7（1 C, d, J = 231 Hz）

実施例番号23：¹³C{¹H}-NMR（101 MHz, DMSO-D₆） ppm（より極性ジアステレオ異性体）：21.7（1 C）、26.6（1 C）、30.5（1 C, d, J = 5 Hz）、33.3（1 C, d, J = 19 Hz）、38.0（2 C）、60.6（1 C）、62.4（1 C, d, J = 13 Hz）、73.6（1 C, J = 16 Hz）、92.5（1 C, d, J = 182 Hz）、102.4（1 C, d, J = 23 Hz）、108.1（1 C, d, J = 5 Hz）、108.6（1 C, d, J = 26 Hz）、111.8（1 C, d, J = 10 Hz）、126.5（1 C, d, J = 10 Hz）、126.8（1 C）、127.3（2 C）、127.9（2 C）、132.5（1 C）、135.7（1 C）、136.6（1 C）、156.7（1 C, d, J = 231 Hz）

【0238】

実施例番号24

工程1：

2, 6'-ジフルオロ-N, N-ジメチル-4-フェニル-4', 9'-ジヒドロ-3'-H-スピロ〔シクロヘキサン-1, 1'-ピラノ〔3, 4-b〕インドール〕-4-アミン（実施例番号24：ジアステレオマー）

このより非極性の4-ジメチルアミノ-2-フルオロ-4-フェニルシクロヘキサノン（400 mg、1.70 mmol）を、5-フルオロトリプトファール（305 mg、1.70 mmol）と一緒に無水ジクロロメタン（20 ml）中に0（内部温度）で溶解させた。引き続き、無水ジクロロメタン（10 ml）中のトリメチルシリルトリフラート（416 mg、1.87 mmol、0.34 ml、1.225 g/ml）を迅速に滴加した。この反応混合物は黄色から赤褐色に急速に変色した。この反応混合物を室温で48時間攪拌し、この場合曇っていた。その後で、5 N水酸化ナトリウム溶液（60 ml）を添加し、この混合物を10分間攪拌した。相分離した後にこの水相をジクロロメタン（4 × 40 ml）で抽出した。この合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、引き続き真空中で揮発性成分を完全に除去した。この残留物を、クロマトグラフィー〔シリカゲル60（80 g）、トリクロロメタン/エタノール19：1（500 ml）；トリクロロメタン/エタノール9：1（1000 ml）、トリクロロメタン/エタノール9：1 + 1%アンモニア水溶液（1000 ml）、メタノール + 1%アンモニア水溶液（500 ml）〕により分離した。2つの可能なジアステレオ異性体的一方（50 mg、0.13 mmol、7%）を、無色の固体（融点258～264）として単離することができた。

【0239】

実施例番号24：¹³C{¹H}-NMR（101 MHz, DMSO-D₆, ppm, AS 03391）：21.7（1 C）、27.2（1 C）、29.9（1 C, d, J = 4 Hz）、33.2（1 C, d, J = 20 Hz）、37.9（2 C）、60.6（1 C）、61.4（1 C, d, J = 12）、73.6（1 C, J = 16 Hz）、92.4（1 C, d, J = 180 Hz）、102.5（1 C, d, J = 23 Hz）、108.0（1 C, d, J = 5 Hz）、108.6（1 C, d, J = 26 Hz）、112.0（1 C, d, J = 10 Hz）、126.4（2 C）、126.7（1 C）、126.8（1 C）、127.4（2 C）、

132.7 (1 C), 137.2 (1 C), 138.2 (1 C), 156.7 (1 C, d, J = 231 Hz)

【0240】

実施例番号25及び実施例番号26及び実施例番号27及び実施例番号28

工程1:

2-フルオロ-N,N-ジメチル-4-フェニル-2',3',4',9'-テトラヒドロスピロ[シクロヘキサン-1,1'-ピリド[3,4-b]インドール]-4-アミン(実施例番号25、実施例番号26、実施例番号27、実施例番号28、4つのラセミ体のジアステレオ異性体ペア)

より非極性4-ジメチルアミノ-2-フルオロ-4-フェニルシクロヘキサノンの反応
このより非極性4-ジメチルアミノ-2-フルオロ-4-フェニルシクロヘキサノン(481mg、2.04mmol)及びトリプタミン(327mg、2.04mmol)を、アルゴン雰囲気中で乾燥メタノール(25ml)中に溶解させ、生じた反応混合物を12時間撹拌した。引き続きこのメタノールを真空中で完全に除去し、この残留物を乾燥1,2-ジクロロエタン(25ml)中に懸濁させた。この反応混合物にトリフルオロ酢酸(2.5ml)を添加し、室温で2時間撹拌した。この反応混合物を水(50ml)及び1,2-ジクロロエタン(25ml)で希釈した。氷冷しながら、この反応混合物のpH値を1N水酸化ナトリウム溶液でpH11に調節し、1時間撹拌した。ほとんど沈殿物は生じなかった。フリットを用いて分離した場合、残留物は残留しなかった。この相を分離した。この有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で完全に揮発性成分を除去した。この残留物をクロマトグラフィーにより分離した[シリカゲル60(80g)、酢酸エチル/メタノール2:1(1000ml)、メタノール(500ml)、テトラヒドロフラン(500ml)]。このケトン反応の間に異性化し、従って、目的化合物の2つより多くのジアステレオ異性体を単離することができた。一方で2つのジアステレオ異性体からなる混合物(9%、71mg、0.189mmol、融点206~236)(実施例番号28)を単離した。更に、より非極性のジアステレオ異性体(81mg、0.21mmol、10%、融点197~237)(実施例番号25)を単離することができた。更に、より極性ジアステレオ異性体(73mg、0.19mmol、9%、融点180~182)(実施例番号26)を単離した。

【0241】

より極性4-ジメチルアミノ-2-フルオロ-4-フェニルシクロヘキサノンの反応
このより極性4-ジメチルアミノ-2-フルオロ-4-フェニルシクロヘキサノン(1.47g、6.27mmol)及びトリプタミン(1.00g、6.27mmol)を、アルゴン雰囲気中で乾燥メタノール(63ml)中に溶解させ、10時間撹拌した。引き続きこの溶剤を真空中で完全に除去し、この残留物を乾燥1,2-ジクロロエタン(63ml)中に懸濁させた。この反応混合物にトリフルオロ酢酸(6.3ml)を添加し、室温で2時間撹拌した。次いで、この反応混合物を水(50ml)及び1,2-ジクロロエタン(25ml)で希釈した。この反応混合物のpH値を、氷冷しながら1N水酸化ナトリウム溶液でpH11に調節した。沈殿物が生じた。この混合物を1時間撹拌した。この沈殿物を、フリットを用いて除去した。この沈殿物はNMRによると均一ではなかったため、クロマトグラフィーにより分離した[シリカゲル60(80g)、酢酸エチル/メタノール2:1(1000ml)、メタノール(500ml)、テトラヒドロフラン(500ml)]。このケトン反応の間に異性化した。従って、2つより多くの可能なジアステレオ異性体を単離することができた。2つのジアステレオ異性体からなる混合物を収率1%(20mg、0.05mmol)で単離した(実施例番号28)。他のより非極性ジアステレオ異性体(122mg、0.32mmol、5%、実施例番号25)を単離した。更に、2つのジアステレオ異性体からなる混合物をまだ単離することができた(6%、145mg、0.38mmol)。この濾液の相を分離した。この有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で揮発性成分を除去した。この残留物をクロマトグラフィーにより精製した[シリカゲル60(80g)、酢酸エチル/メタノール2:1(1000ml)、メタノール(500ml)、テトラヒドロフラン(500ml)]。この両方の

ジアステレオ異性体のより極性のジアステレオ異性体を混合物（実施例番号 28）から単離した（84 mg、0.22 mmol、4%、融点 239 ~ 246、実施例番号 27）。より非極性ジアステレオ異性体（241 mg、0.64 mmol、10%）を同様に単離することができた（実施例番号 25）。更に、より極性ジアステレオ異性体（163 mg、0.43 mmol、7%）を単離した（実施例番号 26）。

【0242】

実施例番号 25：¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-D₆, ppm, 1つのジアステレオ異性体): 22.5 (1 C), 26.4 (1 C), 31.4 (1 C, d, J = 6 Hz), 32.8 (1 C, d, J = 19 Hz), 38.0 (2 C), 55.1 (1 C, d, J = 16 Hz), 62.7 (1 C, d, 13 Hz), 93.9 (1 C, J = 178 Hz), 109.2 (1 C), 110.9 (1 C), 117.3 (1 C), 118.0 (1 C), 120.5 (1 C), 126.7 (1 C), 127.0 (1 C), 127.4 (2 C), 127.9 (2 C), 135.7 (1 C), 136.3 (1 C), 136.9 (1 C), n.b. (1 C)

10

実施例番号 26：¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-D₆, ppm, 1つのジアステレオ異性体): 22.6 (1 C), 26.5 (1 C), 29.9 (1 C), 33.7 (1 C, d, J = 19 Hz), 37.6 (2 C), 53.7 (1 C, d, J = 20 Hz), 59.5 (1 C, d, 2 Hz), 94.2 (1 C, J = 174 Hz), 108.2 (1 C), 111.3 (1 C), 117.3 (1 C), 117.9 (1 C), 120.3 (1 C), 126.1 (1 C), 126.3 (1 C), 127.0 (2 C), 127.3 (2 C), 135.7 (1 C), 136.7 (1 C), 137.0 (1 C), n.b. (1 C)

実施例番号 27：¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-D₆, ppm, 実施例番号 28からのより極性ジアステレオ異性体と同一): 22.6 (1 C), 27.1 (1 C), 30.4 (1 C), 30.7 (1 C, d, J = 5 Hz), 32.9 (1 C, d, J = 19 Hz), 38.0 (2 C), 55.1 (1 C, d, J = 16 Hz), 61.6 (1 C, d, 12 Hz), 93.7 (1 C, J = 176 Hz), 109.0 (1 C), 111.1 (1 C), 117.4 (1 C), 118.1 (1 C), 120.5 (1 C), 126.4 (2 C), 126.5 (1 C), 127.0 (1 C), 127.3 (2 C), 135.8 (1 C), 137.5 (1 C), 138.6 (1 C)

20

【0243】

実施例番号 29

工程 1:

4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 2 - イル) メタノール (実施例番号 29、4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ)

この 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 2 - イル) 酢酸 - メチルエステル (実施例番号 16、4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ) (190 mg、0.44 mmol) を、2 N HCl (20 ml) 及びエタノール (20 ml) からなる混合物中に溶解させ、室温で 18 時間撹拌した。後処理のために、エタノールを真空中で除去し、この水性残留物を NaHCO₃ で中和し、2 N NaOH で強塩基性にした。この水溶液を酢酸エチル (3 × 10 ml) で抽出した。この合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、引き続き濃縮した。この得られた固体残留物を、純粋な形態の所望のアルコールの 4つの可能なジアステレオ異性体の 1つであることが判明した。この生成物は、収量 153 mg (89%) で、融点 219 ~ 233 (プロパン - 2 - オールから) 得られた。

30

40

【0244】

実施例番号 29：¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): 22.1, 27.9, 30.5, 31.0, 37.9, 43.9, 59.1, 60.8, 61.6, 73.8, 106.5, 111.0, 117.3, 118.2, 120.4, 126.2, 126.3, 127.59, 127.63, 135.9, 136.6, 137.4

【0245】

実施例番号 30

工程 1:

2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 2 - イル) エタノール (実施例番号 30、4つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの1つ)

50

より極性 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4' , 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) 酢酸 - メチルエステル (254 mg、0.58 mmol) を乾燥 THF (20 ml) 中に溶かし、室温で 10 分間少しずつ LiAlH₄ (50 mg、1.16 mmol) を添加した。添加が完了した後、このバッチを室温で 90 分間撹拌した。後処理のために、過剰の LiAlH₄ を、水 (約 0.3 ml) 及び THF (2 ml) からなる混合物の湿った THF (2 ml) の添加により分解した。この得られた混合物をシリカゲル有するフリットに注ぎ (層の高さ約 2 cm)、このフィルターケーキを酢酸エチル (3 × 30 ml) 及びテトラヒドロフラン (3 × 30 ml) で洗浄した。この濾液を乾燥するまで濃縮した。こうして得られた固体 (230 mg) は所望のラセミ体のジアステレオ異性体ペアであった。この所望のアルコールは、収量 230 mg (98%、215 から分解) で単離することができた。

10

【 0 2 4 6 】

実施例番号 30 : ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) ppm: 22.1, 27.5, 30.4, 31.0, 33.0, 33.4, 34.3, 37.9, 38.3, 59.0, 59.5, 61.0, 74.8, 106.8, 111.1, 117.3, 118.1, 120.3, 124.8, 126.2, 126.4, 127.5, 127.6, 135.8, 136.7, 137.8, 139.1

【 0 2 4 7 】

実施例番号 31

工程 1 :

2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4' , 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) エタノール (実施例番号 31、4 つの可能なラセミ体のジアステレオ異性体ペアの 1 つ)

20

この 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4' , 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) 酢酸 - メチルエステル (279 mg、0.65 mmol) を乾燥 THF (20 ml) 中に溶解させ、室温で 10 分以内に少しずつ LiAlH₄ (50 mg、1.32 mmol) を添加した。添加が完了した後、このバッチを室温で 90 分間撹拌した。後処理のために、過剰の LiAlH₄ を、水 (約 0.3 ml) 及び THF (2 ml) からなる混合物の湿った THF (2 ml) の添加により分解した。この得られた混合物をシリカゲル有するフリットに注ぎ (層の高さ約 2 cm)、このフィルターケーキを酢酸エチル (3 × 30 ml) で洗浄した。この濾液から固体が生じ、この固体は 2 N NaOH と一緒に振出した場合でも有機相中に残留した。この固体を濾過により溶剤混合物から分離した。この所望のラセミ体のジアステレオ異性体ペアの最初のバッチを、収量 77 mg で融点 311 ~ 314 (280 から結晶転移) で得ることができた。この母液の有機相を溶剤混合物から除去し、濃縮した。この生じた残留物をクロロホルム (1 ml) で濃縮し、生じた結晶をフリットを用いて単離した。こうして得られた固体は、同様に所望のアルコールであり、このアルコールは全体の収量 130 mg (49%) で単離することができた。

30

【 0 2 4 8 】

実施例番号 31 : ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) ppm: 22.2, 27.9, 29.5, 33.1, 33.9, 36.5, 38.0, 58.6, 59.0, 59.7, 74.9, 106.7, 111.3, 117.3, 118.1, 120.3, 126.2, 126.4, 127.2, 136.0, 138.4, 139.8

40

【 0 2 4 9 】

実施例番号 32

工程 1 :

2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4' , 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) メチルイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (実施例番号 32、4 つの可能なジアステレオ異性体の 1 つ)

トリプトフォール (97 mg、0.6 mmol) を湿分の遮断下で 2 - (5 - ジメチルアミノ - 2 - オキソ - 5 - フェニルシクロヘキシルメチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジ

50

オン (220 mg、0.6 mmol) と一緒に乾燥ジクロロメタン (20 ml) 中に装入し、迅速にトリフルオロメタンスルホン酸 - トリメチルシリルエステル (0.26 ml、1.44 mmol) を添加した。このバッチを室温で24時間撹拌した。このバッチの後処理のために、この混合物に2N苛性ソーダ液 (10 ml) を添加し、15分間撹拌した。この水相を、ジクロロメタン (2 × 30 ml) で抽出した。この合わせた有機相を、乾燥 (Na_2SO_4) 後に濃縮し、その際、褐色の油状物 (300 mg) が得られた。メタノール (3 ml) の添加後に、白色固体が生じ、これを吸引し、引き続き乾燥した。4つの可能なジアステレオ異性体の1つが、100 mgの収量 (32%) で融点 148 ~ 166 で得ることができた。

【0250】

実施例番号 32 : ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , ppm, AS 05791): 22.0, 27.8, 29.2, 32.0, 37.7, 37.9, 38.4, 58.5, 59.4, 73.2, 106.9, 111.1, 117.1, 117.9, 120.3, 122.3, 126.1, 126.3, 127.3, 131.1, 133.7, 136.1, 136.8, 139.4, 167.6

【0251】

実施例番号 33

工程 1 :

2 - (アミノメチル) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン (4つの可能なジアステレオ異性体の1つ)

2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 2 - イル) メチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (190 mg、0.35 mmol、実施例番号 31) のメタノール (50 ml) 中の溶液に、室温で撹拌しながらヒドラジンヒドレート (97 μ l、1.99 mmol) を添加した。このバッチを、150 で2日間テフロン容器中で撹拌し、次いで H_2O (50 ml) を添加した。溶剤混合物中に含まれるメタノールを回転蒸発器で留去した。この水性残留物を酢酸エチル (3 × 20 ml) で抽出した。この合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、引き続き濃縮した。この油状の残留物 (130 mg、90% 収率) は、NMRにおいて十分に様の生成物として見なされた。

【0252】

工程 2 :

N - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 2 - イル) メチル) - 3 - フェニルケイ皮酸アミド (実施例番号 33、4つの可能なジアステレオ異性体の1つ)

アルゴン下で、2 - (アミノメチル) - 4 - (3 - フルオロフェニル) - N, N - ジメチル - 4', 9' - ジヒドロ - 3' H - スピロ [シクロヘキサン - 1, 1' - ピラノ [3, 4 - b] インドール] - 4 - アミン (130 mg、0.31 mmol) を無水テトラヒドロフラン (20 ml) 中に溶解させた。透明な溶液に、室温で連続してヒューニツヒ塩基 (0.1 ml、0.63 mmol) 及び無水テトラヒドロフラン (8 ml) 中に溶解させた塩化ケイ皮酸 (105 mg、0.63 mmol) を添加した。45分間の反応時間の後に、前記バッチに水 (10 ml) 及び2N苛性ソーダ液 (10 ml) を添加し、1時間撹拌した。後処理のために、テトラヒドロフランを完全に留去した。この水性混合物を、ジクロロメタン (3 × 20 ml) で抽出した。この合わせた抽出物を水 (20 ml) でさらに1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。この粗製生成物 (247 mg) をクロマトグラフィーにより分離した [シリカゲル 60 (30 g); 酢酸エチル/シクロヘキサン 5 : 1 (600 ml)]。4つの可能なジアステレオ異性体の1つが、108 mg (65%) の収量で134 ~ 140 の融点で白色の固体として得られた。

【0253】

実施例番号 33 : ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 22.2, 28.0, 29.3, 30.4, 31.7, 37.9, 58.6, 59.3, 74.0, 106.7, 111.4, 112.9, 113.1, 113.4, 117.4, 118.2, 120

10

20

30

40

50

.4, 122.3, 122.5, 126.3, 127.4, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 134.9, 136.2, 137.4, 138.2, 142.9, 142.9, 160.7, 163.1, 164.8

【 0 2 5 4 】

実施例番号 3 4

工程 1 :

tert - ブチル 2 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) エトキシ) アセタート (実施例番号 3 4 、 4 つの可能なジアステレオ異性体の 1 つ、より非極性ケトンから)

2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) エタノール (2 8 5 m g 、 0 . 7 m m o l) 及びテトラ - n - ブチルアンモニウムブロミド (1 0 m g 、 0 . 0 3 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 0 m l) 中の溶液に、50 % の水性苛性ソーダ液 (1 5 m l) を 0 で添加した。引き続き、同様に 0 でプロモ酢酸 - tert - ブチルエステル (2 7 5 m g 、 2 0 8 μ l 、 1 . 4 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 m l) 中の溶液を滴加した。この異種の混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。引き続き、もう 1 回、プロモ酢酸 - tert - ブチルエステル (5 5 0 m g 、 4 1 6 μ l 、 2 . 8 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 m l) 中の溶液を滴加し、室温で 2 4 時間撹拌した。後処理のためにこの水相を分離し、有機相を水 (4 \times 3 0 m l) で中性に洗浄した。この有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。この得られた残留物 (4 1 0 m g) から、クロマトグラフィーによる精製 [シリカゲル 6 0 (3 0 g) ; 酢酸エチル (5 0 0 m l)] によって 4 つの可能なジアステレオ異性体の 1 つを 3 0 m g (8 %) の収量で油状物として単離した。

【 0 2 5 5 】

実施例番号 3 4 : ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , ppm): 22.4, 28.1, 28.2, 29.9, 34.1, 36.1, 38.1, 59.6, 59.7, 68.5, 69.9, 75.0, 81.5, 108.2, 111.2, 117.8, 119.0, 121.5, 126.5, 126.9, 127.3, 136.0, 138.3, 139.6, 169.9

【 0 2 5 6 】

実施例番号 3 5 及び実施例番号 3 6

工程 1 :

2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニル - 4 ' , 9 ' - ジヒドロ - 3 ' H - スピロ [シクロヘキサン - 1 , 1 ' - ピラノ [3 , 4 - b] インドール] - 2 - イル) アセトニトリル (実施例番号 3 5 、 非極性ジアステレオマー及び実施例番号 3 6 、 極性ジアステレオマー)

(\pm) - 3 - (5 - ジメチルアミノ - 2 - オキソ - 5 - フェニルシクロヘキシル) プロピオニトリル (4 0 0 m g 、 1 . 4 8 m m o l) をトリプトフル (2 3 8 m g 、 1 . 4 8 m m o l) と一緒にジクロロメタン (2 0 m l) 中に溶解させ、トリフルオロメタンスルホン酸 - トリメチルシリルエステル (0 . 3 m l 、 1 . 6 6 m m o l) を添加した。このバッチを室温で 1 8 時間撹拌した。後処理のために、この反応溶液に 2 N NaOH (1 0 m l) を添加し、20 分間撹拌した。この有機相を分離し、この水相をジクロロメタン (3 \times 2 0 m l) で抽出した。この合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥した。引き続きこの溶剤を真空中で除去した。この残留物 (6 0 1 m g) にメタノール (2 0 m l) を添加し、その際、透明な溶液が生じた。この溶液をその容量の約半分までに濃縮し、5 で 2 時間放置した。この生じた沈殿物をフリットを用いて分離し、真空中で乾燥させた。より非極性ジアステレオマーを第 1 のバッチ (2 5 4 m g 、 4 1 %) 中で、208 ~ 213 の融点を有するベージュ色の固体として単離することができた。この結晶は約 1 当量のメタノールを含有していた。この母液の蒸発残分 (3 9 0 m g) 中に、他の非極性生成物の他に極性ジアステレオ異性体も存在していた。カラムクロマトグラフィー [シリカゲル 6 0 G (1 0 g) ; シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 (1 2 0 m l) 、酢酸エチル (1 0 0 m l) 、酢酸エチル / エタノール 1 : 1 (1 0 0 m l)] により、他のより非極性

のラセミ体のジアステレオ異性体 [61 mg (メタノールからの再結晶後)、[全体の収率 51%] 並びにより極性のラセミ体のジアステレオ異性体 (29 mg、4%、融点 260 ~ 267) を単離することができた。

【 0257 】

実施例番号 35 : ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , ppm): 15.4, 22.5, 25.9, 28.1, 29.6, 33.4, 38.2, 38.8, 59.4, 59.8, 74.5, 108.8, 111.3, 118.0, 119.5, 120.2, 121.8, 126.77, 126.79, 127.5, 135.8, 137.1, 138.9

実施例番号 36 : ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , ppm): 15.1, 22.3, 26.1, 27.4, 31.5, 32.7, 38.3, 40.9, 59.8, 61.7, 74.3, 109.2, 111.1, 118.0, 119.6, 120.0, 121.9, 126.7, 127.1, 127.9, 128.3, 135.7, 136.2

10

【 0258 】

本発明による化合物の作用の調査

ORL1 - 結合の測定

この化合物を、組換え体 CHO - ORL1 細胞の膜での ^3H - ノシセプチン / オルファニン FQ を用いたレセプター結合アッセイで試験した。このテストシステムはアルダチ他 (Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, p. 816-824)) により提案された方法により実施した。 ^3H - ノシセプチン / オルファニン FQ の濃度はこの試験の場合 0.5 nM であった。この結合アッセイは、それぞれ Hepes 50 mM 中のバッチ 200 μl あたりそれぞれ膜タンパク質 20 μg 、pH 7.4、 MgCl_2 10 mM 及び EDTA 1 mM を用いて実施した。ORL1 レセプターとの結合は、それぞれ WGA - SPA ビーズ (Amersham-Pharmacia, Freiburg) 1 mg を使用しながら、室温でこのバッチを 1 時間のインキュベーションし、引き続きシンチレーションカウンター (Trilux (Wallac, Finland)) で測定することにより決定した。この親和性を表 1 にナノモルの K_i 値として又は $c = 1 \mu\text{M}$ での阻害率 % として記載した。

20

【 0259 】

μ - 結合の測定

ヒト μ - オピエートレセプターに対するレセプター親和性を、微量滴定プレート中で同質のバッチで測定した。このために、それぞれ試験すべき化合物の一連の希釈物を、ヒト μ - オピエートレセプターを発現する CHO - K1 - 細胞のレセプター膜調製物 (インキュベーションバッチ 250 μl あたりタンパク質 15 ~ 40 μg) (NEN 社の RB - HOM - レセプター膜調製物、Zaventem、ベルギー国) と一緒に、放射性リガンド [^3H] - ナロキソン (NET719, NEN 社, Zaventem、ベルギー国) 1 nmol / l 並びに WGA - SPA ビーズ (Amersham/Pharmacia 社の Wheat germ agglutinin SPA Beads、Freiburg、ドイツ国) 1 mg の存在で、250 μl の全容量で室温で 90 分間インキュベーションした。インキュベーション緩衝液として、アジ化ナトリウム 0.05 質量% 及びウシ血清アルブミン 0.06 質量% を補充した トリス - HCl 50 mmol / l を使用した。非特異的結合の測定のために、さらにナロキソン 25 μmol / l を添加した。90 分間のインキュベーション時間の完了後に、微量滴定プレートを 20 分間 1000 g で遠心分離し、

- カウンター (Microbeta-Trilux、PerkinElmer Wallac 社、Freiburg、ドイツ国) 中で放射能を測定した。1 μmol / l の試験物質の濃度での放射性リガンドのヒト μ - オピエートレセプターに対する結合からの排除率が測定され、特異的結合の阻害率 (% 阻害) として表した。部分的に、一般式 I の試験すべき化合物の多様な濃度による排除率から出発して、放射性リガンドの 50 % の排除率が生じる IC_{50} 阻害濃度を計算した。Cheng-Prusoff の関係を用いて計算することにより、試験物質についての K_i 値が得られた。いくつかの場合に、この K_i 値の測定を断念し、1 μM の試験濃度の場合の阻害率だけを測定した。

30

40

【 0260 】

比濁分析による溶解度試験 (リン酸塩緩衝液 pH 7.4) :

この方法は、pH 7.4 での 10 mM リン酸塩緩衝溶液中での所定の濃度 (1 μM 、3 μM 、10 μM 、30 μM 及び 100 μM) での物質の溶解度を試験する。

50

【 0 2 6 1 】

最初に D M S O 中の物質の 1 0 m M 溶液が必要とされ、これから、上記の濃度レベルの 1 0 0 倍の基準溶液をさらに D M S O 中で製造し、試験バッチ中で最終 D M S O 濃度は 1 % (v / v) である。この試験は複数回の測定で実施される。D M S O 基準溶液を緩衝液に添加した後に、このバッチを 3 7 °C で 2 時間インキュベーションし、その後で吸光測定を 6 2 0 n m で行う。試料の吸光度が、純粋な緩衝液 / D M S O 溶液を上回る場合に、これは沈殿物形成のインジケータとみなされる。下方の溶解度限界 (「 下限 」) は、最初の沈殿物形成を示す濃度である (例えば、沈殿物形成が 1 0 μ M で検出された場合、3 μ M) 。

【 0 2 6 2 】

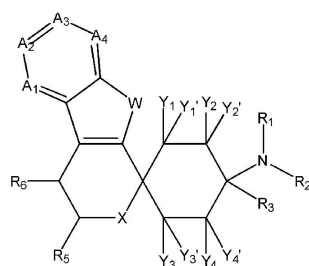
【 表 1 】

番号	阻害率%(ORL1) [1 μ M]	Ki (ORL1) 平均 [μ M]	阻害率% (μ) [1 μ M]	Ki (μ) / 平均 [μ M]
実施例 1	99	0, 001	77	0, 001
実施例 2	97	0, 006	106	0, 02
実施例 3	50	0, 23	84	0, 086
実施例 5	93	n . d .	96	n . d .
実施例 8	92	0, 053	100	0, 22
実施例 9	97	0, 107	103	0, 098
実施例 1 0	nd	0, 016	nd	0, 021
実施例 1 1	53	nd	90	nd
実施例 1 2	73	2, 05	88	0, 11
実施例 1 4	94	0, 006	101	0, 003
実施例 1 5	33	0, 335	68	0, 165
実施例 1 6	50	0, 34	75	0, 215
実施例 1 7	54	0, 62	93	0, 45
実施例 1 8	89	0, 026	97	0, 003
実施例 2 0	96	nd	96	nd
実施例 2 1	76	nd	99	nd
実施例 2 2	90	nd	nd	nd
実施例 2 3	29	2, 815	nd	0, 12
実施例 2 4	68	nd	99	nd
実施例 2 5	87	0, 027	100	0, 017
実施例 2 6	58	nd	87	nd
実施例 2 7	95	nd	102	nd
実施例 2 8	98	nd	99	nd
実施例 2 9	80	0, 063	99	0, 067
実施例 3 0	96	0, 007	100	0, 021
実施例 3 1	94	0, 014	99	0, 002
実施例 3 2	83	nd	101	nd
実施例 3 3	83	0, 07	97	0, 013

【 0 2 6 3 】

X = O 又は - N H、R₆ = H 及び Y₃ = H (実施例 2 9、3 0 及び 2 5) のタイプ 1 の本発明による化合物を、X = O 又は - N H、R₆ = H 及び M e 及び Y₃ = H (V - 1 及び V - 2) のタイプ 1 の相応する化合物と比較した：


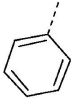


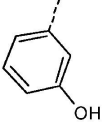
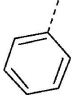

【 化 2 8 】



(1)

【 0 2 6 4 】

【表 2】

実施例	X	Y ₃	R ₃	R ₆	比濁分析 (下限) μ M
30	0			H	30
29	0			H	10
V-1:	0	H		H	1
25	NH	F		H	100
V-2:	NH	H		Me	10

【 0 2 6 5 】

上述の比較が証明するように、本発明による化合物は、構造的に類似のスピロ化合物（ $Y_3 = H$ ）と比較して、水性媒体中でより良好な溶解度を有し、このことは特に吸収特性及び / 又は生物学的利用能に関して利点をもたらす。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 23/00	(2006.01)	A 6 1 P 23/00	
A 6 1 P 7/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/10	
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107	C S P
A 6 1 K 31/438	(2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	

(72)発明者 ノルテ・ベルト

ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 8 アーヘン、ボンヘッファーストラーセ、3

(72)発明者 フローアマン・スヴェン

ドイツ連邦共和国、5 2 0 6 6 アーヘン、フランケンベルガー・ストラッセ、8

(72)発明者 ヒンツェ・クラウディア

ドイツ連邦共和国、3 5 2 8 7 アメーネブルク、シュトックヴィーゼンヴェーク、1 2

(72)発明者 リンツ・クラウス

ドイツ連邦共和国、5 3 3 4 3 ヴァハトベルク、フッペンベルクストラッセ、3 6 ベー

(72)発明者 シュレーダー・ヴォルフガング

ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 4 アーヘン、アウフ・デア・ヘルン、9 2

(72)発明者 エングルベルガー・ヴェルナー

ドイツ連邦共和国、5 2 2 2 3 シュトルベルク、ゾンネンヴェーク、1

(72)発明者 シック・ハンス

ドイツ連邦共和国、1 3 0 8 6 ベルリン、パルクストラッセ、3 6

(72)発明者 ゾンネンシャイン・ヘルムート

ドイツ連邦共和国、1 0 2 4 5 ベルリン、ゾイメストラッセ、1 4

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表2 0 0 7 - 5 1 5 4 4 6 (J P , A)

国際公開第2 0 0 8 / 0 0 9 4 1 6 (W O , A 1)

特表2 0 0 6 - 5 0 8 1 1 4 (J P , A)

国際公開第2 0 0 6 / 1 0 8 5 6 5 (W O , A 1)

米国特許出願公開第2 0 0 7 / 0 2 1 3 3 5 1 (U S , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)