

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5274247号

(P5274247)

(45) 発行日 平成25年8月28日 (2013. 8. 28)

(24) 登録日 平成25年5月24日 (2013. 5. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 498/10 (2006. 01)

C O 7 D 498/10 C S P A

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

A 6 1 K 31/438

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

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 21 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-511620 (P2008-511620)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月17日 (2006. 5. 17)
 (65) 公表番号 特表2008-540593 (P2008-540593A)
 (43) 公表日 平成20年11月20日 (2008. 11. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/004652
 (87) 国際公開番号 W02006/122770
 (87) 国際公開日 平成18年11月23日 (2006. 11. 23)
 審査請求日 平成21年4月13日 (2009. 4. 13)
 (31) 優先権主張番号 102005023783.5
 (32) 優先日 平成17年5月19日 (2005. 5. 19)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (31) 優先権主張番号 102005044813.5
 (32) 優先日 平成17年9月20日 (2005. 9. 20)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(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
 (72) 発明者 フランク・ローベルト
 ドイツ連邦共和国、52070 アーヘン
 、ルイーゼンストラーセ、28
 (72) 発明者 ライヒ・メラニーエ
 ドイツ連邦共和国、52072 アーヘン
 、ニッツァアレー、39

最終頁に続く

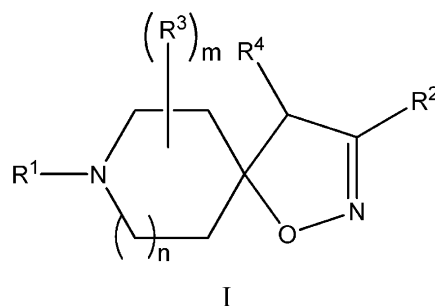
(54) 【発明の名称】 置換されたスピロ化合物及び鎮痛薬の製造へのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それぞれ場合により、その純粋な立体異性体又はそのラセミ化合物のうちの1つの形にあるか、又は任意の混合物割合でのその立体異性体混合物の形にあるか、又はそれぞれ対応する塩の形にあるか、又はそれぞれ対応する溶媒和物の形にある、一般式 I

【化 1】



[式中、

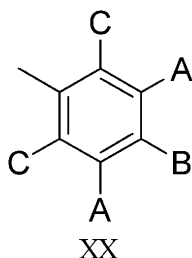
mは、0又は1であり、

nは、0又は1であり、

R¹は、-C(=O)-NR⁵R⁶基、-C(=S)-NR⁷R⁸基又は-C(=O)-R⁹基を示し、

R²は、一般式 X X

【化 2】



(式中、線は、このフェニル基の一般式 I で表わされるスピロ化合物に対する結合を示し、

A 及び B は、それぞれ、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 及び $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-$ フェニルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基を示し、

ただし、このフェニル基の位置 A の一方及び位置 B は、それぞれ酸素、硫黄及び窒素より成る群から選ばれた、同じ原子を介してこのフェニル基に結合している置換基で置換されていないものとし、

C は、それぞれ H を示す。)

で表わされるフェニル基を示し、

あるいは

R^2 は、ピリジニルを示し、この基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 及び $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ より成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよく、

R^3 は、メチルを示し、

R^4 は、水素を示し、

R^5 及び R^7 は、相互に無関係に、それぞれシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルより成る群から選ばれるか、又は

フェニル (この基は、場合によりそれぞれ、 $-\text{SF}_5$ 、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、シクロヘキシル、シクロペンチル、 $-\text{O}-\text{フェニル}$ 、 $-\text{O}-\text{ベンジル}$ 及びフェニルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよく、その際、上記基のシクロペンチル、シクロヘキシル、 $-\text{O}-\text{フェニル}$ 、 $-\text{O}-\text{ベンジル}$ 及びフェニルの環状部分のそれぞれは、F、Cl、Br、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及び tert-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよい。) を示すか、又は $-(\text{CR}^{21}\text{R}^{22})-\text{R}^{25}$ 又は $-(\text{CR}^{21}\text{R}^{22})-(\text{CHR}^{23})-\text{R}^{25}$ を示し、

R^6 及び R^8 は、それぞれ水素を示し、

R^9 は、 $-(\text{CR}^{26}\text{R}^{27})-\text{R}^{30}$ 、 $-(\text{CR}^{26}\text{R}^{27})-(\text{CHR}^{28})-\text{R}^{30}$ 、 $-(\text{CR}^{26}\text{R}^{27})-(\text{CHR}^{28})-(\text{CHR}^{29})-\text{R}^{30}$ 、 $-\text{CR}^{31}=\text{C}$

10

20

30

40

50

$R^{32} - R^{33}$ 又は $-C \equiv C - R^{34}$ を示し、

そして

R^{23} 、 R^{28} 及び R^{29} は、相互に無関係に、それぞれメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルより成る群から選ばれ、

R^{21} 及び R^{22} は、相互に無関係に、それぞれ水素を示すか、又はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルより成る群から選ばれる基を示し、

R^{25} は、フェニルを示し、この基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよく、

R^{26} 及び R^{27} が、相互に無関係に、それぞれ水素を示すか、又はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示し、

R^{30} が、F、Cl、Br、-NH-S(=O)₂-CH₃、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよいフェニル基を示し、

R^{31} が、水素基を示すか、又は

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示し、

R^{32} が、水素基；

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から選ばれた基；

フェニル（この基は、場合によりそれぞれ、-SF₅、F、Cl、Br、I、-CF₃、-O-CF₃、-S-CF₃、-O-CH₃、-O-C₂H₅、フェニル、-S-CH₃、-S-C₂H₅、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよい。）；又は

-CH₂-R³⁵ 又は -CH=CH-R³⁶ を示し、

R^{33} 及び R^{34} が、相互に無関係に、それぞれ

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から選ばれた基、

又は

フェニル又はピリジニル（この基は、場合によりそれぞれ、-SF₅、F、Cl、Br、-CF₃、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル及び *n*-オクチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよい。）を示し、

そして

R^{35} 及び R^{36} が、それぞれフェニル基を示し、このフェニル基は F、Cl、Br 及び -CF₃ より成る群から選ばれた置換基 1 又は 2 個によって置換されていてよい。]

で表わされるスピロ化合物。

【請求項 2】

次の群：

[1] 3-（3-メトキシフェニル）-1-オキサ-2，8-ジアザスピロ [4. 5

10

20

30

40

50

[illegible]

- ピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(2-プロピル-フェニル)-アミド
 [27] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-フルオロ-フェニル)-アミド
 [28] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-フルオロ-フェニル)-アミド
 [29] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-フルオロ-フェニル)-アミド
 [30] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-フルオロ-フェニル)-アミド
 [31] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-フルオロ-フェニル)-アミド 10
 [32] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-フルオロ-フェニル)-アミド
 [33] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(3-クロロ-フェニル)-アミド
 [34] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(3-クロロ-フェニル)-アミド
 [35] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(3-クロロ-フェニル)-アミド
 [36] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(3-クロロ-フェニル)-アミド 20
 [37] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(3-クロロ-フェニル)-アミド
 [38] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(3-クロロ-フェニル)-アミド
 [39] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-フェニル)-アミド
 [40] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-フェニル)-アミド
 [41] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-フェニル)-アミド 30
 [42] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-フェニル)-アミド
 [43] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-フェニル)-アミド
 [44] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-ヨード-フェニル)-アミド
 [45] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-ヨード-フェニル)-アミド
 [46] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-ヨード-フェニル)-アミド 40
 [47] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-メトキシ-フェニル)-アミド
 [48] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-メトキシ-フェニル)-アミド
 [49] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-メトキシ-フェニル)-アミド
 [50] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2-エン-8-カルボン酸-(4-メトキシ-フェニル)-アミド
 [51] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセー 2- 50

エン-8-カルボン酸-(4-メトキシフェニル)-アミド

[52] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-メトキシフェニル)-アミド

[53] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[54] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[55] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[56] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メチルスルファニルフェニル)-アミド

10

[57] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[58] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[59] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[60] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メチルスルファニルフェニル)-アミド

20

[61] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[62] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[63] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[64] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メチルスルファニルフェニル)-アミド

30

[65] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[66] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[67] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[68] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-メチルスルファニルフェニル)-アミド

40

[69] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[70] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-メチルスルファニルフェニル)-アミド

[71] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-イソプロピルフェニル)-アミド

[72] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-イソプロピルフェニル)-アミド

[73] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5]

50

[illegible]

) - アミド

[95] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸ビフェニル-4-イルアミド

[96] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸ビフェニル-4-イルアミド

[97] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸ビフェニル-4-イルアミド

[98] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-フェノキシ-フェニル)-アミド

[99] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-フェノキシ-フェニル)-アミド 10

[100] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-フェノキシ-フェニル)-アミド

[101] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-フェノキシ-フェニル)-アミド

[102] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-フェノキシ-フェニル)-アミド

[103] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-フェノキシ-フェニル)-アミド 20

[104] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-アミド

[105] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-アミド

[106] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-アミド

[107] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-アミド 30

[108] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-アミド

[109] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-アミド

[110] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸シクロヘキシルアミド

[111] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸シクロヘキシルアミド

[112] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸シクロヘキシルアミド 40

[113] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸シクロヘキシルアミド

[114] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸シクロヘキシルアミド

[115] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸シクロヘキシルアミド

[116] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸ベンジルアミド

[117] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸ベンジルアミド 50

ン-8-カルボン酸ベンジルアミド

[118] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸ベンジルアミド

[119] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸ベンジルアミド

[120] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸ベンジルアミド

[121] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸ベンジルアミド

[122] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸フェネチルアミド 10

[123] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸フェネチルアミド

[124] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸フェネチルアミド

[125] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸フェネチルアミド

[126] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸フェネチルアミド

[127] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸フェネチルアミド 20

[128] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メチルベンジルアミド

[129] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メチルベンジルアミド

[130] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メチルベンジルアミド

[131] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メチルベンジルアミド

[132] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メチルベンジルアミド 30

[133] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メチルベンジルアミド

[134] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メトキシベンジルアミド

[135] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メトキシベンジルアミド

[136] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メトキシベンジルアミド

[137] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メトキシベンジルアミド 40

[138] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メトキシベンジルアミド

[139] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-4-メトキシベンジルアミド

[140] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)アミド

[141] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)アミド

[142] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 50

- 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチル-フェニル)-アミド
 [143] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチル-フェニル)-アミド
 [144] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチル-フェニル)-アミド
 [145] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチル-フェニル)-アミド
 [146] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-p-トリルアミド 10
 [147] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-p-トリルアミド
 [148] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-p-トリルアミド
 [149] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-p-トリルアミド
 [150] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-o-トリルアミド
 [151] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-o-トリルアミド 20
 [152] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-o-トリルアミド
 [153] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-o-トリルアミド
 [154] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-o-トリルアミド
 [155] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-o-トリルアミド
 [156] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-エチル-フェニル)-アミド 30
 [157] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-エチル-フェニル)-アミド
 [158] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-エチル-フェニル)-アミド
 [159] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-エチル-フェニル)-アミド
 [160] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-エチル-フェニル)-アミド
 [161] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-エチル-フェニル)-アミド 40
 [162] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-エチル-フェニル)-アミド
 [163] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-エチル-フェニル)-アミド
 [164] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-エチル-フェニル)-アミド
 [165] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-エチル-フェニル)-アミド
 [166] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2 50

- エン-8-カルボン酸-(4-エチル-フェニル)-アミド
 [167] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-
 スピロ[4. 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-エチル-フェニル)-アミド
 [168] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4
 . 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-フルオロ-フェニル)-アミド
 [169] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デセ-2-エン-
 8-カルボン酸-(2-フルオロ-フェニル)-アミド
 [170] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4.
 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-フルオロ-フェニル)-アミド
 [171] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-
 スピロ[4. 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-フルオロ-フェニル)-アミド
 [172] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デセ-2-
 エン-8-カルボン酸-(2-フルオロ-フェニル)-アミド
 [173] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-
 スピロ[4. 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-フルオロ-フェニル)-アミ
 ド
 [174] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4
 . 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-フルオロ-フェニル)-アミド
 [175] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デセ-2-エン-
 8-カルボン酸-(3-フルオロ-フェニル)-アミド
 [176] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4.
 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-フルオロ-フェニル)-アミド
 [177] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-
 スピロ[4. 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-フルオロ-フェニル)-アミド
 [178] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デセ-2-
 エン-8-カルボン酸-(3-フルオロ-フェニル)-アミド
 [179] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-
 スピロ[4. 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-フルオロ-フェニル)-アミ
 ド
 [180] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4
 . 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-フェニル)-アミド
 [181] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デセ-2-エン-
 8-カルボン酸-(2-クロロ-フェニル)-アミド
 [182] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4.
 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-フェニル)-アミド
 [183] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-
 スピロ[4. 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-フェニル)-アミド
 [184] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デセ-2-
 エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-フェニル)-アミド
 [185] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-
 スピロ[4. 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-フェニル)-アミド
 [186] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4
 . 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-ブロモ-フェニル)-アミド
 [187] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デセ-2-エン-
 8-カルボン酸-(2-ブロモ-フェニル)-アミド
 [188] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4.
 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-ブロモ-フェニル)-アミド
 [189] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザ-
 スピロ[4. 5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-ブロモ-フェニル)-アミド
 [190] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザ-スピロ[4. 5]デセ-2

- エン-8-カルボン酸-(2-ブロモフェニル)-アミド
 [191] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-ブロモフェニル)-アミド
 [192] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-ブロモフェニル)-アミド
 [193] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-ブロモフェニル)-アミド
 [194] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-ブロモフェニル)-アミド
 [195] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-ブロモフェニル)-アミド
 [196] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-ブロモフェニル)-アミド
 [197] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-ブロモフェニル)-アミド
 [198] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メトキシフェニル)-アミド
 [199] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メトキシフェニル)-アミド
 [200] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メトキシフェニル)-アミド
 [201] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メトキシフェニル)-アミド
 [202] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メトキシフェニル)-アミド
 [203] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-メトキシフェニル)-アミド
 [204] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メトキシフェニル)-アミド
 [205] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メトキシフェニル)-アミド
 [206] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メトキシフェニル)-アミド
 [207] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メトキシフェニル)-アミド
 [208] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メトキシフェニル)-アミド
 [209] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(3-メトキシフェニル)-アミド
 [210] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミド
 [211] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミド
 [212] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミド
 [213] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミド

) - アミド

[214] 3-p-トルイル-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[215] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[216] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-フェノキシ-フェニル)-アミド

[217] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-フェノキシ-フェニル)-アミド

[218] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-フェノキシ-フェニル)-アミド

[219] 3-p-トルイル-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-フェノキシ-フェニル)-アミド

[220] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-フェノキシ-フェニル)-アミド

[221] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[222] 3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[223] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[224] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[225] 3-p-トルイル-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[226] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[227] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[228] 3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[229] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[230] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[231] 3-p-トルイル-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[232] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

10

20

30

40

50

[233] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[234] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[235] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[236] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[237] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド

[238] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-tert-ブチル-6-メチル-フェニル)-アミド

[239] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-tert-ブチル-6-メチル-フェニル)-アミド

[240] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-tert-ブチル-6-メチル-フェニル)-アミド

[241] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-tert-ブチル-6-メチル-フェニル)-アミド

[242] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-tert-ブチル-6-メチル-フェニル)-アミド

[243] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(2-tert-ブチル-6-メチル-フェニル)-アミド

[244] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミド

[245] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミド

[246] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミド

[247] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミド

[248] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミド

[249] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロヘキシルアミド

[250] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロヘキシルアミド

[251] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロヘキシルアミド

[252] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロヘキシルアミド

10

20

30

40

50

- [253] 3-p-トルイル-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロヘキシルアミド
- [254] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロヘキシルアミド
- [255] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸ベンジルアミド
- [256] 3-フェニル-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸フェニルアミド
- [257] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸フェニルアミド 10
- [258] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸フェニルアミド
- [259] 3-p-トルイル-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸フェニルアミド
- [260] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸フェニルアミド
- [261] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド
- [262] 3-フェニル-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド 20
- [263] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド
- [264] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド
- [265] 3-p-トルイル-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド
- [266] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド 30
- [267] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(2-メトキシ-フェニル)-アミド
- [268] 3-フェニル-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(2-メトキシ-フェニル)-アミド
- [269] 3-(4-クロロ-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(2-メトキシ-フェニル)-アミド
- [270] 3-(4-tert-ブチル-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(2-メトキシ-フェニル)-アミド 40
- [271] 3-p-トルイル-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(2-メトキシ-フェニル)-アミド
- [272] 3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(2-メトキシ-フェニル)-アミド
- [273] 3-(3-メトキシ-フェニル)-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-メトキシ-フェニル)-アミド
- [274] 3-フェニル-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-メトキシ-フェニル)-アミド 50

- [275] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-メトキシフェニル)-アミド
- [276] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-メトキシフェニル)-アミド
- [277] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(3-メトキシフェニル)-アミド
- [278] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド 10
- [279] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド
- [280] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド
- [281] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド
- [282] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド 20
- [283] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド
- [284] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-2-メチルベンジルアミド
- [285] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-2-メチルベンジルアミド
- [286] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-2-メチルベンジルアミド
- [287] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-2-メチルベンジルアミド 30
- [288] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロペンチルアミド
- [289] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロペンチルアミド
- [290] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロペンチルアミド
- [291] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロペンチルアミド
- [297] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロオクチルアミド 40
- [298] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロオクチルアミド
- [299] 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロオクチルアミド
- [300] 3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロオクチルアミド
- [301] 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸シクロオクチルアミド
- [304] 3-フェニル-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ[4.5] 50

4. 5] デセ-2-エン-8-イル) -プロピノン

[3 1 1] 3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-p-トリルアミド

[3 1 2] 3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド

[3 1 3] 2-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-エタノン

[3 1 4] 1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロペノン

[3 1 5] 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノン 10

[3 1 7] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-プロペノン

[3 1 8] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-プロペノン

[3 2 0] 1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-3, 3-ジ-p-トルイルプロペノン

[3 2 1] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノン 20

[3 2 3] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノン

[3 2 4] 2-(4-tert-ブチルベンジリデン)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-ブテン-1-オン

[3 2 5] 3-(4-イソプロピルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノン

[3 2 6] 3-(4-オクチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノン 30

[3 2 7] 3-(4-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノン

[3 2 8] 3-(4-ペンチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノン

[3 2 9] 3-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド

[3 3 0] 3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボンチオ酸-(4-ペンタフルオロスルファニルフェニル)-アミド 40

[3 3 3] N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボキサミド

[3 3 4] (E)-3-(4-シクロヘキシルフェニル)-1-(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)プロプ-2-エン-1-オン

[3 3 5] N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(3-シクロヘキシルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボキサミド

[3 3 6] (E)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェニル-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)プロプ-2-エン-1-オン 50

[337] (2E, 4E) - 3 - (4-tert-ブチルフェニル) - 5 - フェニル 1 - (3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) ペンター-2, 4-ジェン-1-オン

[339] (E) - 3 - (4-tert-ブチルフェニル) - 1 - (3 - (3-メトキシフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロプ-2-エン-1-オン

[340] (E) - N - (5 - (8 - (3 - (4-tert-ブチルフェニル) アクリロイル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-3-イル) - 2 - フルオロフェニル) メタンスルホンアミド

[341] (E) - 3 - (4-ペンタフルオロスルファニル) - 1 - (3 - (3-メトキシフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) プロプ-2-エン-1-オン 10

[342] (E) - 1 - (3 - (3-メトキシフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) - 3 - (2-モルホリノ-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) プロプ-2-エン-1-オン

[343] N - (2 - (フルオロ-4 - (1-オキソ-1 - (3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) プロパン-2-イル) フェニル) メタンスルホンアミド

[344] N - (2 - (フルオロ-4 - (1 - (3 - (3-メトキシフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) - 1-オキソプロパン-2-イル) フェニル) メタンスルホンアミド 20

[346] (E) - 3 - (3-ブロモフェニル) - 1 - (3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) プロプ-2-エン-1-オン

[347] (E) - 3 - (2-ブロモフェニル) - 1 - (3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) プロプ-2-エン-1-オン

[348] 3 - (3-フルオロフェニル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボキサミド

[349] N - (4-tert-ブチルフェニル) - 3 - (4-フルオロフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボキサミド

[350] 3 - (4-tert-ブチルフェニル) - 1 - (3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) プロパン-1-オン 30

[351] N - (4-tert-ブチルフェニル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボキサミド

[352] N - (4-tert-ブチルフェニル) - 3 - (2-フルオロフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボキサミド

[353] (E) - 3 - (4-tert-ブチルフェニル) - 1 - (3 - (3-フルオロフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) プロプ-2-エン-1-オン

[354] (Z) - 1 - (3 - (3-メトキシフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) - 4, 4-ジメチル-3-フェニルペンター-2-エン-1-オン 40

[355] (E) - 1 - (3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) - 3 - (2 - (ピペリジン-1-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) プロプ-2-エン-1-オン

[356] (E) - 1 - (3 - (3-クロロフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) - 3 - (2 - (ピペリジン-1-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) プロプ-2-エン-1-オン

[357] (2E, 4E) - 3-tert-ブチル-1 - (3 - (3-メトキシフェニル) - 1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) - 5-フェニルペンター-2, 4-ジェン-1-オン 50

[358] (2E, 4E) - 3 - (4-tert-ブチルフェニル) - 1 - (3 - (3-フルオロフェニル) - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) - 5 - フェニルペンタ - 2, 4-ジエン - 1 - オン

[359] (Z) - 3 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1 - (3 - (2-フルオロフェニル) - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

[360] (Z) - 3 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1 - (3 - (3-フルオロフェニル) - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

[361] 1 - (3 - (3-メトキシフェニル) - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロプ - 2 - イン - 1 - オン

10

[362] (E) - 1 - (3 - (3-メトキシフェニル) - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

[363] 1 - (3-フェニル - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロプ - 2 - イン - 1 - オン

[364] N - (4-tert-ブチルフェニル) - 3 - (2-フルオロフェニル) - 6-メチル - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - カルボキサミド

20

[365] (E) - 1 - (3 - (3-フルオロフェニル) - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

[366] N - (2 - (フルオロ - 4 - (1 - (3 - (3-フルオロフェニル) - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド

[367] (E) - 1 - (6-メチル - 3-フェニル - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) - 3 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

30

[368] (E) - 3 - (2-ブromo - 4-tert-ブチルフェニル) - 1 - (3-フェニル - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

[369] N - (4-tert-ブチルフェニル) - 6-メチル - 3-フェニル - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - カルボキサミド

[370] 2 - (4-tert-ブチルフェニル) - 1 - (3-フェニル - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - イル) プロパン - 1 - オン

[371] N - (4-tert-ブチルフェニル) - 3-フェニル - 1 - オキサ - 2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノネ - 2 - エン - 8 - カルボキサミド

[372] N - (4-tert-ブチルベンジル) - 3-フェニル - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - カルボキサミド

40

[374] N - (4-tert-ブチルベンジル) - 3 - (3-メトキシフェニル) - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - カルボキサミド

[375] N - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) エチル) - 3 - (3-メトキシフェニル) - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - カルボキサミド

[376] N - (4-tert-ブチルシクロヘキシル) - 3-フェニル - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - カルボキサミド

[377] N - (4-tert-ブチルフェネチル) - 3-フェニル - 1 - オキサ - 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ - 2 - エン - 8 - カルボキサミド

50

[378] N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボキサミド

[381] (E)-N-(2-フルオロ-4-(3-オキソ-3-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) プロプ-1-エニル) フェニル) メタンスルホンアミド

[382] (E)-N-(2-フルオロ-4-(3-(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-3-オキソプロプ-1-エニル) フェニル) メタンスルホンアミド

[383] 5-tert-ブチル-2-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) ベンゾ [d] オキサゾール

[384] 5-tert-ブチル-2-(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) ベンゾ [d] オキサゾール

[385] 6-メチル-3-フェニル-N-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボキサミド

[386] 3-ベンジル-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボキサミド

[387] N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェネチル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボキサミド

[388] 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) -プロペノン

[389] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) -プロペノン

[390] 3-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド

[391] 3, 3-ジ-p-トルイル-1-(3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) -プロペノン

[392] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル] -プロペノン

[393] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-エチル-1-(3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) -プロペノン

[394] (4-tert-ブチルフェニル)-(3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) -メタノン

[395] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) -プロペノン

[396] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチル-1-(3-p-トルイル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) -プロペノン

[397] 2-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル] -ブテ-2-エン-1-オン

[398] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル] -プロピノン

[399] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル] -プロペノン

10

20

30

40

50

[407] 3-(4-イソプロピルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ
[4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド

[409] N-[2-フルオロ-4-[3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] [デセ-2-エン-8-カルボニル]-フェニル]メタンスルホンアミド

[410] N-[2-フルオロ-4-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] [デセ-2-エン-8-カルボニル]-フェニル]メタンスルホンアミド

[411] 3-(4-シクロヘキシルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノン

[417] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-プロペノン

[419] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(4-シクロヘキシルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-プロペノン

[420] N-[4-[3-(4-シクロヘキシルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボニル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド

[425] 3-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミド

[427] 3-(4-シクロヘキシルフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミド

[428] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-[3-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-プロペノン

[429] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-プロペノン

[430] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロペノン

[431] 3-(4-ペンタフルオロスルファニルフェニル)-1-[3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-プロペノン

[432] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-プロペノン

[433] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-プロピノン

[434] 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-プロペノン及び

[437] 3, 3-ビス-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノン

より成る群から選ばれた、

それぞれ場合により、その純粋な立体異性体又はそのラセミ化合物のうちの1つの形にあ

10

20

30

40

50

るか、又は任意の混合物割合でのその立体異性体混合物の形にあるか、又はそれぞれ対応する塩の形にあるか、又はそれぞれ対応する溶媒和物の形にある、請求項 1 記載の化合物。

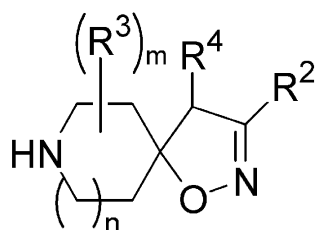
【請求項 3】

FLIPR アッセイにおいて、 $10\ \mu\text{M}$ の濃度でのカプサイシンを用いた Ca^{2+} イオン流入の達成可能な最大阻害値と比較して、 $10\ \mu\text{M}$ の濃度で 少なくとも 30 % のラットの背根神経節中への Ca^{2+} イオン流入の阻害を示す、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

一般式 I I

【化 3】



II

[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は請求項 1～3 のいずれか 1 つに記載の意味を有する。]

で表わされる、少なくとも 1 種の化合物を、反応媒体中で、一般式 $\text{R}^5 - \text{N} = \text{C} = \text{O}$ (式中、 R^5 は請求項 1～3 のいずれか 1 つに記載の意味を有する。) で表わされる、少なくとも 1 種のイソシアナートと、場合により少なくとも 1 種の塩基の存在で反応させ、一般式 I (式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上述の意味を有し、そして R^1 は $-\text{C}(=\text{O}) - \text{NR}^5\text{R}^6$ を示し、その際、 R^5 は上述の意味を有し、そして R^6 は水素基を示す。) で表わされる、少なくとも 1 種の化合物とし、ついで上記化合物を、場合により精製するか及び(又は)単離するか、

又は

一般式 I I で表わされる、少なくとも 1 種の化合物を、反応媒体中で、一般式 $\text{S} = \text{C} = \text{N} - \text{R}^7$ (式中、 R^7 は請求項 1～3 のいずれか 1 つに記載の意味を有する。) で表わされる、少なくとも 1 種のイソチオシアナートと、場合により少なくとも 1 種の塩基の存在で反応させ、一般式 I (式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上述の意味を有し、そして R^1 は $-\text{C}(=\text{S}) - \text{N} - \text{R}^7\text{R}^8$ を示し、その際 R^7 は上述の意味を有し、そして R^8 は水素基を示す。) で表わされる、少なくとも 1 種の化合物とし、ついで上記化合物を、場合により精製するか及び(又は)単離するか、

又は

一般式 I I で表わされる、少なくとも 1 種の化合物を、反応媒体中で、場合により少なくとも 1 種の塩基の存在で、一般式 $\text{R}^9 - \text{C}(=\text{O}) - \text{LG}$ の化合物 (式中、 R^9 は、請求項 1～3 のいずれか 1 つに記載の意味を有し、 LG は脱離基を示す。) と反応させるか、又は反応媒体中で、少なくとも 1 種のカップリング試薬の存在で、場合により塩基の存在で、一般式 $\text{R}^9 - \text{C}(=\text{O}) - \text{OH}$ の化合物 (式中、 R^9 は、請求項 1～3 のいずれか 1 つに記載の意味を有する。) と反応させて、一般式 I で表わされる、少なくとも 1 種の化合物 (式中、 R^2 から R^4 、 m 及び n は上述の意味を有し、 R^1 は $-\text{C}(=\text{O}) - \text{R}^9$ を示す。) とし、ついで上記化合物を、場合により精製するか及び(又は)単離する、請求項 1～3 のいずれか 1 つに記載の一般式 I で表わされる、置換されたスピロ化合物の製造方法。

【請求項 5】

請求項 1～3 のいずれか 1 つに記載の一般式 I で表わされる、少なくとも 1 種の化合物及び場合により 1 種以上の生理学的に許容できる助剤を含有する、医薬。

【請求項 6】

痛みの予防及び(又は)治療のための、請求項 5 記載の医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

関節痛、偏頭痛、うつ病、神経障害、神経外傷、神経変性疾患、認知機能障害、癲癇、呼吸器疾患、咳き、尿失禁、過活動膀胱（OAB）、胃潰瘍、大腸炎症候群、卒中、目への刺激、皮膚刺激、神経性皮膚疾患、炎症性疾患、下痢、掻痒症、摂食障害、薬物依存、薬物乱用、薬物依存後の禁断症状、薬物に対する耐性発現、ドラッグ依存、ドラッグ乱用、ドラッグ依存における禁断症状、アルコール依存、アルコール乱用及びアルコール依存における禁断症状より成る群から選ばれた疾患 1 種以上の治療及び（又は）予防のための、利尿のための、抗ナトリウム利尿のための、心臓血管系への影響のための、覚性の増加（Vigilanzsteigerung）に、やる気の増加（Libidosteigerung）のための、運動のモジュレーションのための、抗不安のための、局所麻酔のための及び（又は）所望されない副作用の阻害のための、請求項 5 記載の医薬。

10

【請求項 8】

痛みの予防及び（又は）治療用医薬の製造への、請求項 1－3 のいずれか 1 つに記載の一般式 I で表わされる化合物少なくとも 1 種の使用。

【請求項 9】

痛みが急性痛、慢性痛及び神経障害性痛より成る群から選ばれる、請求項 8 記載の使用。

【請求項 10】

関節痛、偏頭痛、うつ病、神経障害、神経外傷、神経変性疾患、認知機能障害、癲癇、呼吸器疾患、咳き、尿失禁、過活動膀胱（OAB）、胃潰瘍、大腸炎症候群、卒中、目への刺激、皮膚刺激、神経性皮膚疾患、炎症性疾患、下痢、掻痒症、摂食障害、薬物依存、薬物乱用、薬物依存後の禁断症状、薬物に対する耐性発現、ドラッグ依存、ドラッグ乱用、ドラッグ依存における禁断症状、アルコール依存、アルコール乱用及びアルコール依存における禁断症状より成る群から選ばれた疾患 1 種以上の治療及び（又は）予防のための、利尿のための、抗ナトリウム利尿のための、心臓血管系への影響のための、覚性の増加（Vigilanzsteigerung）に、やる気の増加（Libidosteigerung）のための、運動のモジュレーションのための、抗不安のための、局所麻酔のための及び（又は）所望されない副作用の阻害のための医薬の製造への、請求項 1－3 のいずれか 1 つに記載の一般式 I で表わされる化合物少なくとも 1 種の使用。

20

【請求項 11】

神経変性疾患が多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病及びハンチントン病より成る群から選ばれる、請求項 10 記載の使用。

30

【請求項 12】

認知機能障害が認知欠如状態である、請求項 10 記載の使用。

【請求項 13】

認知欠如状態が記憶障害である、請求項 12 記載の使用。

【請求項 14】

吸器疾患が喘息及び肺炎より成る群から選ばれる、請求項 10 記載の使用。

【請求項 15】

炎症性疾患が腸の炎症である、請求項 10 記載の使用。

【請求項 16】

摂食障害が過食、悪液質、食欲不振及び肥満より成る群から選ばれる、請求項 10 記載の使用。

40

【請求項 17】

薬物に対する耐性発現が天然又は合成オピオイドに対する耐性発現である、請求項 10 記載の使用。

【請求項 18】

所望されない副作用が、高熱、高血圧及び気管支狭窄より成る群から選ばれた副作用である、請求項 10 記載の使用。

【請求項 19】

副作用が、バニロイドー受容体 1（VR1/TRPV1-受容体）ーアゴニストの投与に

50

よって生じる、請求項 18 記載の使用。

【請求項 20】

上記アゴニストが、カプサイシン、レシニフェラトキシン、オルヴァニル (O l v a n i l)、アルヴァニル (A r v a n i l)、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌヴァニル (N u v a n i l) 及びカプサヴァニル (C a p s a v a n i l) より成る群から選ばれる、請求項 19 記載の使用。

【請求項 21】

呼吸器疾患、咳き、目への刺激、皮膚刺激、神経性皮膚疾患、炎症性疾患の予防及び（又は）治療用医薬の製造への、請求項 1-3 のいずれか 1 つに記載の一般式 I で表わされる化合物少なくとも 1 種の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換されたスピロ化合物、その製造方法、上記化合物を含有する医薬及び医薬を製造するための上記化合物の使用に関する。

【0002】

痛み、特に神経障害性痛の治療は、医療において重要な意味を有する。有効な苦痛治療が世界的に要求されている。慢性及び非慢性痛状態の患者に合い、かつ目的にかなった治療への研究（但しこの場合これは患者に対して効果があり、そして満足のいく痛みの治療を意味する）が強く要求されており、この研究は適用される鎮痛剤の分野で又は侵害受容に関する基礎研究の分野で最近発行されている多数の科学文献中に提示されている。

【0003】

痛み、特に神経障害性痛の治療に適する出発点は、サブタイプ 1 (VR1/TRPV1) のパニロイド-受容体である。これはしばしばカプサイシン受容体としても言及されている。これらの受容体は、特に、パニロイド類、たとえばカプサイシン、熱及びプロトンによって刺激され、そして痛みの発生で中心的役割を果たす。更に、たとえば偏頭痛、うつ病、神経変性疾患、認知障害、不安状態、癲癇、咳き、下痢、掻痒症、心臓血管系疾患、摂食障害、薬物依存、薬物乱用及び特に尿失禁の治療の多数の更なる生理学的及び病態生理学的過程に重要な役割を果たす。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、本発明の課題は、特に、医療において、好ましくは、少なくとも部分的にパニロイドレセプター 1 (VR1/TRPV1 レセプター) により媒介される障害又は疾患の治療のための医薬において医薬有効物質として適した新規化合物を提供することである。

【0005】

驚くべきことに、本発明者は、次に記載する一般式 I で表わされる置換されたスピロ化合物が、痛みを克服するために適し、そしてサブタイプ 1 のパニロイドレセプター (VR1/TRPV1 レセプター) に対して優れた親和性を有し、それ故に少なくとも部分的にパニロイドレセプター 1 (VR1/TRPV1) により媒介される障害又は疾患の予防及び（又は）治療のために最適であることを見出した。

【課題を解決するための手段】

【0006】

したがって、本発明の対象は、それぞれ場合により、その純粋な立体異性体、特に対掌体又はジアステレオマー、そのラセミ化合物のうちの 1 つの形にあるか、又は任意の混合物割合でのその立体異性体混合物、特に対掌体及び（又は）ジアステレオマーの混合物の形にあるか、又はそれぞれ対応する塩の形にあるか、又はそれぞれ対応する溶媒和物の形にある、一般式 I

【0007】

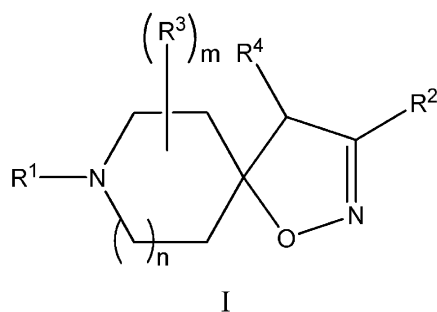
10

20

30

40

【化 1】



【0008】

10

〔式中、

mは、0、1、2、3又は4であり、

nは、0、1又は2であり、

R¹は、置換されていないか又は少なくとも1回置換された、不飽和又は飽和の、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を環メンバーとして有する環状脂肪族基（この基は線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び（又は）置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい。））、

置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアリール基又はヘテロアリール基（これらの基は線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び（又は）置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい。））、

20

-C(=O)-NR⁵R⁶基、-C(=S)-NR⁷R⁸基、-C(=O)-R⁹基、又は、-S(=O)₂-R¹⁰基を示し、

R²は、線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を鎖メンバーとして有する脂肪族基、

30

置換されていないか又は少なくとも1回置換された、不飽和又は飽和の、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を環メンバーとして有する環状脂肪族基（この基は線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を鎖メンバーとして有するアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び（又は）置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい。））、

置換されていないか又は少なくとも1回置換されたフェニル基、

置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合されている置換されていないか又は少なくとも1回置換されたフェニル基、

置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい置換されていないか又は少なくとも1回置換されたナフチル基又はヘテロアリール基、

40

又は、置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアリール基又はヘテロアリール基（これらの基は線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を鎖メンバーとして有するアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び（又は）場合により、置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい。）を示し、

R³は、ハロゲン基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、-O-R¹¹基、-S-R¹²基、又は線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、置換されていないか又は少なくとも1

50

回置換された脂肪族基を示し、

R^4 は、水素基、ハロゲン基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、オキソ基(=O)、 $-O-R^{11}$ 基、 $-S-R^{12}$ 基、又は線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された脂肪族基を示し、

R^5 及び R^7 は、相互に無関係に、それぞれ

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を鎖メンバーとして有する脂肪族基、

置換されていないか又は少なくとも1回置換された、不飽和又は飽和の、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を環メンバーとして有する環状脂肪族基(この基は線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を鎖メンバーとして有するアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び(又は)置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい)及び(又は)少なくとも1つの線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアルキレン基で架橋されていてもよい)、

置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアリール基又はヘテロアリール基(これらの基は線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を鎖メンバーとして有するアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び(又は)置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい。)を示し、

R^6 及び R^8 は、相互に無関係に、それぞれ

水素基、

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を鎖メンバーとして有する脂肪族基、

置換されていないか又は少なくとも1回置換された、不飽和又は飽和の、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を環メンバーとして有する環状脂肪族基(この基は線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を鎖メンバーとして有するアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び(又は)置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい)及び(又は)少なくとも1つの線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアルキレン基で架橋されていてもよい。)、

置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアリール基又はヘテロアリール基(これらの基は線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を鎖メンバーとして有するアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び(又は)置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい。)を示し、

R^9 及び R^{10} は、相互に無関係に、それぞれ

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、置換されていないか又は少なくとも1回置換された脂肪族基、

置換されていないか又は少なくとも1回置換された、不飽和又は飽和の、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を環メンバーとして有する環状脂肪族基(この基は線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び(又は)置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい。)、

又は、置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアリール基又はヘテロアリール基(これらの基は線状又は分枝状の、置換されていないか又は少なくとも1回置換されたアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び(又は)置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい。)を示し、

そして

R^{11} 及び R^{12} は、相互に無関係に、それぞれ

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、置換されていない脂肪族基、

置換されていない、不飽和又は飽和の、場合により少なくとも1つのヘテロ原子を環メンバーとして有する環状脂肪族基（この基は線状又は分枝状の、置換されていないアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び（又は）置換されていない単環状又は多環状の環系と縮合してよい。）、

又は、置換されていないアリール基又はヘテロアリール基（これらの基は線状又は分枝状の、置換されていないアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を介して結合しているか及び（又は）置換されていない単環状又は多環状の環系と縮合してよい。）を示し、

その際、上記脂肪族基の置換基は、相互に無関係に、F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH及び-NH₂からなるグループから選択することができる。]

で表わされる、置換されたスピロ化合物である。

【0009】

好ましくは、基 R^1 、 R^4 及び R^2 は、アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基を有し、この基はそれぞれF, Cl, Br, -OH, -SH, -NH₂, -CN, -NO₂及びフェニルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基で置換されていてよく、その際、このフェニル基は、F, Cl, Br, I, -CN, -CF₃, -O-CH₃, -O-C₂H₅, -NO₂, -O-CF₃, -S-CH₃, -S-C₂H₅, メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、-C(=O)-OH, -C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-O-C₂H₅, -C(=O)-O-C(CH₃)₃, -O-C(=O)-CH₃, -O-C(=O)-C₂H₅, -O-C(=O)-C(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NH-CH₃, -NH-C₂H₅, -C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₂H₅, -C(=O)-C(CH₃)₃、シクロヘキシル、シクロペンチル、-*O*-フェニル、-*O*-ベンジル及びフェニルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい。

【0010】

好ましくは、基 R^2 は、それぞれその回に記載された定義において、置換されていないか又は少なくとも1回置換されたフェニル基を表すことができ、ただし、このフェニル基のメタ位の一方及びパラ位は、それぞれ酸素、硫黄及び窒素より成る群から選ばれた、同じ原子を介して結合された置換基で置換されていないものとする。上記条件によって、刊行物の国際公開（WO-A1）第2005/21515号パンフレットで相応する位置に挙げられた置換基は除外される。

【0011】

好ましくは、基 R^2 は、前記に定義されたようなフェニル基を有することができ、置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合されている置換されていないか又は少なくとも1回置換されたフェニル基、又は置換されていないか又は少なくとも1回置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい置換されていないか又は少なくとも1回置換されたナフチル基又はヘテロアリール基を示し、上記環系は、ナフチル、(1, 3)-ベンゾジオキサリル、(1, 4)-ベンゾジオキサニル、チオフェニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロナフチル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロキノリニル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロイソキノリニル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロキナゾリニル、2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3(4H)-オニル、(3, 4)-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、[3, 4]-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジニル及びベンゾチアゾリルからなるグループから選択され、その際、この基はそれぞれ非置換であるか又は少なくとも1回置換されていてよい。

【0012】

脂肪族基は、本発明の意味範囲において、非環式の飽和又は不飽和の炭化水素基を有し、この基は分枝鎖又は直鎖で並びに非置換であるか又は1回置換されているか又は数回同じ又は異なる置換基で置換されていてよく、好ましくは1～20個（つまり、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20）の、特に好ましくは1～12個（つまり、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12）の、さらに特に好ましくは1～6個の（つまり、1、2、3、4、5又は6）の炭素原子を有し、つまり $C_1 \sim C_{20}$ －、 $C_1 \sim C_{12}$ －、 $C_1 \sim C_6$ －アルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ －、 $C_2 \sim C_{12}$ －、 $C_2 \sim C_6$ －アルケニル及び $C_2 \sim C_{20}$ －、 $C_2 \sim C_{12}$ －、 $C_2 \sim C_6$ －アルキニルである。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－C三重結合を有する。好ましくは、脂肪族基は、メチル、エチル、*n*－プロピル、イソプロピル、*n*－ブチル、イソブチル、*sec*－ブチル、*tert*－ブチル、*n*－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*－ヘキシル、2－ヘキシル、*n*－ヘプチル、*n*－オクチル、*n*－ノニル、*n*－デシル、*n*－ウンデシル、*n*－ドデシル、*n*－トリデシル、*n*－テトラデシル、*n*－ペンタデシル、*n*－ヘキサデシル、*n*－ヘプタデシル、*n*－オクタデシル、*n*－ノナデシル、*n*－エイコサニル、 $-(CH_2)-(CH_2)-(C(CH_3)_3)$ 、 $-(CH_2)-(CH)(C_2H_5)-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-(CH_3)$ 、エテニル（ビニル）、エチニル、プロペニル（ $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C(=CH_2)-CH_3$ ）、2－メチルプロペニル、プロピニル（ $-CH_2-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv C-CH_3$ ）、ブテニル、ブチニル、ペンテニル、ペンチニル、ヘキセニル、ヘキシニル、オクテニル及びオクチニルを有するグループから選択することができる。

10

20

【0013】

上記脂肪族基は、好ましくは、酸素、硫黄及び窒素、すなわち－N(H)－及び－N($C_1 \sim C_6$ －アルキル)を有するグループから選択される1、2又は3個のヘテロ原子を環メンバーとして有することができる。

【0014】

1、2又は3個のヘテロ原子を有する脂肪族基の例は、 $-(CH_2)-(CH_2)-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(C_2H_5)-(C_2H_5)$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-S-CH_3$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-S-CH_3$ 、 $-(CH_2)-(CH_2)-(CH_2)-N(CH_3)-(CH_3)$ 及び $-(CH_2)-O-CH_3$ が挙げられる。

【0015】

脂肪族基との関連で、「置換された」の概念は、他に定義されていない限り、本願発明の意味範囲において、1回以上の水素原子の、例えばF、Cl、Br、I、－CN、－NO₂、－OH、－SH及び－NH₂による1回以上の置換、好ましくは1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回又は9回の置換であると解釈され、その際、複数の置換は異なる原子又は同じ原子に数回、例えば2回又は3回行われ、例えば－CF₃又は－CH₂CF₃の場合のように同じC原子に3回行われるか又は－CH(OH)－CH=CCl－CH₂Clの場合のように異なる回に行われる。この複数回置換は、同じ又は異なる置換基で行われていてもよい。置換された脂肪族基は、－CH₂－Cl、－CH₂－Br、－CH₂－CH₂－Cl、－CH₂－CH₂－Br、－CH₂－CH₂－CH₂－Br及び－CH₂－CH₂－CH₂－Clであるのが好ましい。

30

【0016】

本発明の意味範囲において環状脂肪族基は、好ましくは3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15又は16個の、特に好ましくは3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を有する環状の飽和又は不飽和の炭化水素基であり、その際、それぞれの基は非置換であるか又は1回置換されているか又は数回同じ又は異なる置換基で置換されていてよい。環状脂肪族基は、好ましくは相互に無関係に酸素、窒素(NH)及び硫黄より成る群から選ばれた、1、2、3、4又は5個のヘテロ原子を環メンバーとして有することができる。

40

【0017】

場合により1又は2つの線状又は分枝状 $C_1 \sim C_5$ －アルキレン基で架橋されていて、かつ単環状又は多環状の環系と縮合してよい環状脂肪族基の例は、シクロプロピル、シ

50

クロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、[6, 6]ージメチルー[3. 1. 1]ービスシクロヘプチル、アダマンチル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジチオラニル、インダニル、インデニル、(1, 4)ーベンゾジオキサニル、(1, 2, 3, 4)ーテトラヒドロナフチル、(1, 2, 3, 4)ーテトラヒドロキノリニル、(1, 2, 3, 4)ーテトラヒドロキナゾリニル、(1, 3, 4, 5)ーテトラヒドロピリド[4, 3-b]インドリル、(3, 4)ージヒドロー1Hーイソキノリニル、(1, 3, 4, 9)ーテトラヒドロー[b]ーカルボリニル、イミダゾリジニル、(1, 3)ーチアゾリジニル、9Hーフルオレニル及び9Hーキサンテニルが挙げられる。

10

【0018】

単環状又は多環状の環系とは、本発明の意味範囲において、飽和又は不飽和でありかつ場合により、酸素、窒素及び硫黄からより成る群から相互に無関係に選ばれたヘテロ原子1、2、3、4又は5個を環メンバーとして有することができる単環状又は多環状の炭化水素基であると解釈される。このような単環状又は多環状の環系は、例えばアリール基又はヘテロアリール基と縮合（縮合環の形成）することができる。

【0019】

多環式の環系、例えば二環式の環系が存在する場合に限り、上記異なる環は、相互に無関係にそれぞれ異なる飽和度を有することができ、つまり飽和又は不飽和であることができる。好ましくは、多環式の環系は、二環式の環系である。

20

【0020】

単環状又は多環状の環系と縮合されているアリール基の例は、[1, 3]ーベンゾジオキサニル、[1, 4]ーベンゾジオキサニル、[1, 2, 3, 4]ーテトラヒドロナフチル、[1, 2, 3, 4]ーテトラヒドロキノリニル、[1, 2, 3, 4]ーテトラヒドロイソキノリニル、[1, 2, 3, 4]ーテトラヒドロキナゾリニル、[3, 4]ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジニル、2Hーベンゾ[1. 4]オキサジンー3(4H)ーオニル、及び(3, 4)ージヒドロキノリンー2(1H)ーオニルが挙げられる。

【0021】

30

環状脂肪族基と単環状又は多環状の環系との関連で、「置換された」との概念は、他に明記しない限り、本発明の意味範囲において、1個以上の水素原子の、例えばオキソ(=O)、チオキソ(=S)、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-C₁~C₅ーアルキル、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-C₁~C₅ーアルキル、-C₁~C₅ーアルキル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-C₁~C₅ーアルキル、-O-C(=O)-C₁~C₅ーアルキル、-NH-C₁~C₅ーアルキル、-N(C₁~C₅ーアルキル)₂、-NH-C(=O)-O-C₁~C₅ーアルキル、-C(=O)-H、-C(=O)-C₁~C₅ーアルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁~C₅ーアルキル、C(=O)-N-(C₁~C₅ーアルキル)₂、-S(=O)₂-C₁~C₅ーアルキル、-S(=O)₂-フェニル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅ーアルキル、-S(=O)₂-NH-C₁~C₅ーアルキル、シクロヘキシル、シクロペンチル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、-(CH₂)ーベンゾ[b]フラニル、-Oーフェニル、-Oーベンジル、フェニル及びベンジルによる1回又は数回の置換、好ましくは1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回又は9回の置換であると解釈され、その際、上記の基ピリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、-S(=O)₂-フェニル、-Oーフェニル、-Oーベンジル、フェニル、-(CH₂)ーベンゾ[b]フラニル及びベンジルのそれぞれの環状部分は、F、Cl、Br、-OH、-CF₃、-SF₅、-CN、-NO₂、-C₁~C₅ーアルキル、-O-C₁~C₅ーアルキル、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニル及びOーベンジルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい。この複数置換は同じ又は異なる原子に、複数回、例えば2回又は3回行われていてもよい。この複数置換は、同じ又は異なる置換基で行

40

50

われていてもよい。

【0022】

アリール基の表現とは、本発明の目的のために、好ましくは、フェニル、ナフチル、フェナントレニル及びアントラセニルを有するグループから選択されかつ非置換であるか又は1回又は数回同じ置換基で置換されている基であると解釈される。好ましくは、アリールは非置換であるか又は1回置換されているか又は数回、例えば2回、3回、4回又は5回同じ又は異なる置換基で置換されたフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルである。

【0023】

ヘテロアリール基は本発明の意味範囲において、ヘテロ芳香族である複素環式基である。ヘテロアリール基は、好ましくは5～14員の、つまり5員、6員、7員、8員、9員、10員、11員、12員、13員又は14員であり、かつ、好ましくは酸素、窒素及び硫黄を有するグループから相互に無関係に選択される1、2、3、4又は5個のヘテロ原子を有する。全てのヘテロアリール基は、非置換であるか又は1回置換されているか又は数回、例えば2回、3回、4回又は5回同じ又は異なる置換基で置換されて存在することができる。

10

【0024】

ヘテロアリール基の例は本発明の意味範囲において、チオフエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ [2, 1, 3] チアジアゾリル、[1, 2, 3] -ベンゾチアジアゾリル、[2, 1, 3] -ベンゾオキサジアゾリル及び[1, 2, 3] -ベンゾオキサジアゾリルが挙げられる。

20

【0025】

アリール基及びヘテロアリール基に関して、本発明の意味範囲において、「置換された」とは、環系の1つ又は複数の水素原子の適当な置換基による1回又は数回、例えば1回、2回、3回、4回又は5回の置換であると解釈される。アリール基又はヘテロアリール基との関連でこの適切な置換の意味は、明細書の他の箇所に又は請求項中に明記しない限り、適当な置換基は、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-C₁~C₁₀-アルキル、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-C₁~C₅-アルキル、-C₁~C₁₀-アルキル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-C₁~C₅-アルキル、-O-C(=O)-C₁~C₅-アルキル、-NH-C₁~C₅-アルキル、-N(C₁~C₅-アルキル)₂、-NH-C(=O)-O-C₁~C₅-アルキル、-C(=O)-H、-C(=O)-C₁~C₅-アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁~C₅-アルキル、C(=O)-N-(C₁~C₅-アルキル)₂、-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキル、-S(=O)₂-フェニル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキレン-フェニル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキレン-ナフチル、-NH-S(=O)₂-フェニル、-NH-S(=O)₂-ナフチル、-S(=O)₂-NH-C₁~C₅-アルキル、シクロヘキシル、シクロペンチル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、-(CH₂)-ベンゾ [b] フラニル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニル及びベンジルであり、その際、上記の基ピリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、-S(=O)₂-フェニル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニル、-(CH₂)-ベンゾ [b] フラニル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキレン-フェニル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキレン-ナフチル、-NH-S(=O)₂-フェニル、-NH-S(=O)₂-ナフチル及びベンジルの環状部分のそれぞれは、F、Cl、Br、-OH、-CF₃、-SF₅、-CN、-NO₂、-C₁~C₅-アルキル、-O-C₁~C₅-アルキル、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニル及び-O-ベンジルからなるグループから互いに無関係に選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換されていてよい。この複数置換は、この場合同じ置換基又は異なる置換基で行われる。

30

40

【0026】

50

ナフチル、(1, 3) -ベンゾジオキサリル、(1, 4) -ベンゾジオキサニル、チオフェニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、[1, 2, 3, 4] -テトラヒドロナフチル、[1, 2, 3, 4] -テトラヒドロキノリニル、[1, 2, 3, 4] -テトラヒドロイソキノリニル、[1, 2, 3, 4] -テトラヒドロキナゾリニル、2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オニル、(3, 4) -ジヒドロキノリン-2 (1H) -オニル、[3, 4] -ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジニル及びベンゾチアゾリルより成る群から選ばれた、基は、前記したアリール基及びヘテロアリール基のように置換されていてよい。

10

【0027】

R²は置換されたフェニル基を表す場合に限り、この基は、特に好ましくは、ピフェニル、2-ペンタフルオロスルファニル-フェニル、2-メタンスルホンアミド-フェニル、2-エタンスルホンアミド-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、2-ブトキシ-フェニル、2-(1, 1)-ジメチル-プロピル-フェニル、2-ニトロ-フェニル、2-エチル-ベンゾアート、2-アセタミド-フェニル、2-ジメチルアミノ-フェニル、2-ジエチルアミノ-フェニル、2-アミノ-フェニル、2-ベンゼン-スルホンアミド、2-トリフルオロメチル-スルファニル-フェニル、2-エチル-フェニル、2-tert-ブチル-フェニル、2-メチル-ベンゾアート、2-メタンスルホニル-フェニル、2-エチルアミノ-スルホニル-フェニル、2-メチルアミノ-スルホニル-フェニル、2-ブromo-フェニル、2-クロロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、2-メチル-フェニル、2-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-メトキシ-フェニル、2-エトキシ-フェニル、2-プロピル-フェニル、2-シアノ-フェニル、2-アセチル-フェニル、2-イソプロピル-フェニル、2-インド-フェニル、3-ペンタフルオロスルファニル-フェニル、3-クロロ-フェニル、3-メチル-フェニル、3-ブトキシ-フェニル、3-ニトロ-フェニル、3-tert-ブチル-フェニル、3-トリフルオロメチル-スルファニル-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、3-メタンスルホニル-フェニル、3-メタンスルホンアミド-フェニル、3-エタンスルホンアミド-フェニル、3-ベンゼン-スルホンアミド、3-エチル-ベンゾアート、3-フルオロ-フェニル、3-プロピル-フェニル、3-イソプロピル-フェニル、3-ブromo-フェニル、3-ジメチルアミノ-フェニル、3-(1, 1)-ジメチル-プロピル-フェニル、3-アセタミド-フェニル、3-ジエチルアミノ-フェニル、3-アミノ-フェニル、3-メトキシ-フェニル、3-エチル-フェニル、3-エチルアミノ-スルホニル-フェニル、3-メチルアミノ-スルホニル-フェニル、3-エトキシ-フェニル、3-シアノ-フェニル、3-インド-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-アセチル-フェニル、4-メタンスルホニル-フェニル、4-メチルアミノ-スルホニル-フェニル、4-エチルアミノ-スルホニル-フェニル、4-メタンスルホンアミド-フェニル、4-エタンスルホンアミド-フェニル、4-ペンタフルオロスルファニル-フェニル、4-ブromo-フェニル、4-メトキシ-フェニル、4-クロロ-フェニル、4-ベンゼン-スルホンアミド、4-フルオロ-フェニル、4-tert-ブチル-フェニル、4-シアノ-フェニル、4-ブトキシ-フェニル、4-ニトロ-フェニル、4-トリフルオロメチル-スルファニル-フェニル、4-メチル-フェニル、4-イソプロピル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-ジメチルアミノ-フェニル、4-プロピル-フェニル、4-ジエチルアミノ-フェニル、4-エチル-ベンゾアート、4-アミノ-フェニル、4-インド-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-フェニル、4-(1, 1)-ジメチル-プロピル-フェニル、4-(3, 5-ジクロロ-フェニル-スルファモイル)-フェニル、4-アセタミド-フェニル、4-エチル-フェニル、4-エトキシ-フェニル、4-メチル-ベンゾアート、4-アセチル-フェニル、2-フルオロ-3-トリフルオロ

20

30

40

50

メチルフェニル、(2, 3) - ジフルオロフェニル、(2, 3) - ジメチルフェニル、(2, 3) - ジクロロフェニル、3 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチルフェニル、(2, 4) - ジクロロフェニル、(2, 4) - ジフルオロフェニル、4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチルフェニル、(2, 4) - ジメトキシフェニル、2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、2 - クロロ - 4 - ニトロフェニル、(2, 4) - ジブロモフェニル、2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、(2, 5) - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル、5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチルフェニル、5 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルフェニル、5 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチルフェニル、(2, 5) - ジメトキシフェニル、(2, 5) - ビス - トリフルオロメチルフェニル、(2, 5) - ジクロロフェニル、(2, 5) - ジブロモフェニル、2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル、2 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチルフェニル、(2, 6) - ジメトキシフェニル、(2, 6) - ジメチルフェニル、(2, 6) - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル、2 - ブロモ - 6 - クロロフェニル、2 - ブロモ - 6 - フルオロフェニル、(2, 6) - ジフルオロフェニル、(2, 6) - ジフルオロ - 3 - メチルフェニル、(2, 6) - ジブロモフェニル、(2, 6) - ジクロロフェニル、3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル、(3, 4) - ジクロロフェニル、4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル、4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、(3, 4) - ジフルオロフェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル、4 - ブロモ - 3 - メチルフェニル、4 - ブロモ - 5 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル、4 - ブロモ - 3 - ニトロフェニル、(3, 4) - ジブロモフェニル、4 - クロロ - 3 - メチルフェニル、4 - ブロモ - 3 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、4 - メチル - 3 - ニトロフェニル、(3, 5) - ジメトキシフェニル、(3, 5) - ビス - トリフルオロメチルフェニル、(3, 5) - ジフルオロフェニル、(3, 5) - ジニトロフェニル、(3, 5) - ジクロロフェニル、3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル、5 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、(3, 5) - ジブロモフェニル、5 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、5 - ブロモ - 4 - メチルフェニル、(2, 3, 4) - トリフルオロフェニル、(2, 3, 4) - トリクロロフェニル、(2, 3, 6) - トリフルオロフェニル、5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル、(2, 3) - ジフルオロ - 4 - メチルフェニル、(2, 4, 5) - トリフルオロフェニル、(2, 4, 5) - トリクロロフェニル、(2, 4) - ジクロロ - 5 - フルオロフェニル、(2, 4, 6) - トリクロロフェニル、(2, 4, 6) - トリメチルフェニル、(2, 4, 6) - トリフルオロフェニル、(2, 4, 6) - トリメトキシフェニル、(2, 3, 4, 5) - テトラフルオロフェニル、4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル、4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル、4 - クロロ - 2, 5 - ジメチルフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メチル、(2, 3, 4, 5, 6) - ペンタフルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - クロロ - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - ブロモ - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - メトキシ - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - ヒドロキシ - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - トリフルオロメチル - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - トリフルオロメトキシ - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - メチル - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - エチル - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - イソプロピル - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - プロピル - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - tert - ブチル - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - フルオロ - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - クロロ - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - ブロモ - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - メトキシ - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - ヒドロキシ - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - トリフルオロメチル - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - トリフルオロメトキシ

10

20

30

40

50

ー4-フェニルスルホンアミド-フェニル、3-メチル-4-フェニルスルホンアミド-フェニル、3-エチル-4-フェニルスルホンアミド-フェニル、3-イソプロピル-4-フェニルスルホンアミド-フェニル、3-プロピル-4-フェニルスルホンアミド-フェニル、3-tert-ブチル-4-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-フルオロ-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-クロロ-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-ブロモ-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-メトキシ-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-ヒドロキシ-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-トリフルオロメチル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-メチル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-エチル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-イソプロピル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-プロピル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-tert-ブチル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-フルオロ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-クロロ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-ブロモ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-メトキシ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-ヒドロキシ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-トリフルオロメチル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-メチル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-エチル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-イソプロピル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-プロピル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-tert-ブチル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、2-シクロヘキシル-フェニル、3-シクロヘキシル-フェニル及び4-シクロヘキシル-フェニルからなるグループから選択することができる。

10

20

【0028】

上記線状又は分枝状のアルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基は、好ましくは1～5個の炭素原子を有する、つまり $C_1 \sim C_5$ -アルキレン、 $C_2 \sim C_5$ -アルケニレン又は $C_2 \sim C_5$ -アルキニレン基であり、この基はそれぞれ非置換であるか又はF、Cl、Br、-OH、-SH、-NH₂、-CN、-NO₂及びフェニルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、その際、このフェニル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル及びネオペンチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい。

30

【0029】

上記アルキレン基、アルケニレン基又はアルキニレン基は、場合によりそれぞれ、酸素、窒素、つまり-N(H)-及び-N($C_1 \sim C_6$ -アルキル)-、及び硫黄より成る群から選ばれた、1又は2個のヘテロ原子を環メンバーとして有する。

【0030】

好ましくはアルキレン基は、-(CH₂)-、-(CH₂)₂-、-C(H)(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-C(H)(CH₃)-(CH₂)-、-C(H)(C₂H₅)-(CH₂)-、-C(フェニル)₂-、-C(H)(フェニル)-、-(CH₂)-O-、-(CH₂)-N(CH₃)-、-(CH₂)-S-、-(CH₂)-(CH₂)-N(CH₃)-及び-(CH₂)-(CH₂)-N(C₂H₅)-からなるグループから選択することができる。

40

【0031】

好ましくは、アルケニレン基は、-CH=CH-、-C(CH₃)=CH-、-C(C₂H₅)=CH-、-CH=C(CH₃)-、-CH=C(C₂H₅)-、-CH=C(フェニル)-、-CH=C(p-トルイル)-、-C(フェニル)=CH-及び-C(p-Tolyl)=CH-からなるグループから選択することができる。

【0032】

アルキニレン基として有利なのは-C≡C-基である。

【0033】

前記された一般式Iで表わされる置換されたスピロ化合物が有利であり、その際、
mは、0、1、2、3又は4であり、
nは、0、1又は2であり、

50

R^1 は、飽和又は、不飽和又は芳香族の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい不飽和又は飽和の、場合により置換された3員、4員、5員、6員、7員、8員又は9員の環状脂肪族基を示し、

飽和又は不飽和の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい、場合により置換された5員～14員のアリール基又はヘテロアリール基、

—C(=O)— NR^5R^6 基、

—C(=S)— NR^7R^8 基、

—C(=O)— R^9 基、

—S(=O)₂— R^{10} 基、

又は—(CHR¹³)—(CHR¹⁴)_f—(CHR¹⁵)_h— R^{16} (式中、 $f=0$ 又は1及び $h=0$ 又は1)を示し、 10

R^2 は線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、場合により置換された $C_1\sim C_{10}$ —脂肪族基、

飽和、不飽和又は芳香族の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい不飽和又は飽和の、場合により置換された3員、4員、5員、6員、7員、8員又は9員の環状脂肪族基、

F、Cl、Br、I、—CN、—CF₃、—SF₅、—OH、—O— $C_1\sim C_5$ —アルキル、—NH₂、—NO₂、—O—CF₃、—S—CF₃、—SH、—S— $C_1\sim C_5$ —アルキル、— $C_1\sim C_{10}$ —アルキル、—C(=O)—OH、—C(=O)—O— $C_1\sim C_5$ —アルキル、—O—C(=O)— $C_1\sim C_5$ —アルキル、—NH— $C_1\sim C_5$ —アルキル、—N($C_1\sim C_5$ —アルキル)₂、—NH—C(=O)—O— $C_1\sim C_5$ —アルキル、—C(=O)—H、—C(=O)— $C_1\sim C_5$ —アルキル、—C(=O)—NH₂、—C(=O)—NH— $C_1\sim C_5$ —アルキル、C(=O)—N—($C_1\sim C_5$ —アルキル)₂、—S(=O)₂— $C_1\sim C_5$ —アルキル、—S(=O)₂—フェニル、—NH—S(=O)₂— $C_1\sim C_5$ —アルキル、—NH—S(=O)₂— $C_1\sim C_5$ —アルキレン—フェニル、—NH—S(=O)₂— $C_1\sim C_5$ —アルキレン—ナフチル、—NH—S(=O)₂—フェニル、—NH—S(=O)₂—ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、—(CH₂)—ベンゾ [b] フラニル、—O—フェニル、—O—ベンジル、フェニル及びベンジルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよいフェニル基 (上記基ピリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピリダジニル、—S(=O)₂—フェニル、—O—フェニル、—O—ベンジル、フェニル、—(CH₂)—ベンゾ [b] フラニル、—NH—S(=O)₂— $C_1\sim C_5$ —アルキレン—フェニル、—NH—S(=O)₂— $C_1\sim C_5$ —アルキレン—ナフチル、—NH—S(=O)₂—フェニル、—NH—S(=O)₂—ナフチル及びベンジルの環状部分のそれぞれは、F、Cl、Br、—OH、—CF₃、—SF₅、—CN、—NO₂、— $C_1\sim C_5$ —アルキル、—O— $C_1\sim C_5$ —アルキル、—O—CF₃、—S—CF₃、フェニル及び—O—ベンジルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、 20 30

ただし、このフェニル基のメタ位の一方及びパラ位は、それぞれ酸素、硫黄及び窒素より成る群から選ばれた、同じ原子を介してこのフェニル基に結合している置換基で置換されていないものとし、

ナフチル、(1, 3)—ベンゾジオキサニル、(1, 4)—ベンゾジオキサニル、チオフェニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、[1, 2, 3, 4]—テトラヒドロナフチル、[1, 2, 3, 4]—テトラヒドロキノリニル、[1, 2, 3, 4]—テトラヒドロイソキノリニル、[1, 2, 3, 4]—テトラヒドロキナゾリニル、2H—ベンゾ [1, 4] オキサジン—3(4H)—オニル、(3, 4)—ジヒドロキノリン—2(1H)—オニル、[3, 4]—ジヒドロ—2H—1, 4—ベンゾオキサジニル及びベンゾチアゾリルより成る群から選ばれた、場合により置換された基、 40

又は—(CHR¹⁷)—X_q—(CHR¹⁸)_r—Y_s—(CHR¹⁹)_t—Z_u— R^{20} (式中、 $q=0$ 又は1、 $r=0$ 又は1 50

、 $s = 0$ 又は 1 、 $t = 0$ 又は 1 、 $u = 0$ 又は 1 、その際、 X 、 Y 及び Z は相互に無関係に、それぞれ 0 、 S 、 NH 、 $N(CH_3)$ 、 $N(C_2H_5)$ 又は $N[CH(CH_3)_2]$ を示す。) を示し、

R^3 は、ハロゲン基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、 $-O-R^{11}$ 基、 $-S-R^{12}$ 基、又は線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、場合により置換された $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基を示し、

R^4 は、水素基、ハロゲン基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、オキシ基 ($=O$)、 $-O-R^{11}$ 基、 $-S-R^{12}$ 基、又は線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、場合により置換された $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基を示し、

R^5 及び R^7 は、相互に無関係に、それぞれ

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、場合により置換された $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族基、
飽和、不飽和又は芳香族の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合して
いてよいか及び (又は) 1 つ又は 2 つの線状又は分枝状の、場合により置換された $C_1 \sim C_5$ -アルキル基で架橋されていてもよい不飽和又は飽和の、場合により置換された 3 員、
4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員、10 員、11 員又は 12 員の環状脂肪族基、
飽和又は不飽和の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい、
場合により置換された 5 員～14 員のアリール基又はヘテロアリール基、

又は $-(CR^{21}R^{22})-X_v-(CHR^{23})_w-Y_x-(CHR^{24})_y-Z_z-R^{25}$ (式中、 $v = 0$ 又は 1 、 $w = 0$ 又は 1 、 $x = 0$ 又は 1 、 $y = 0$ 又は 1 、 $z = 0$ 又は 1 、その際、 X 、 Y 及び Z は相互に無関係に、それぞれ 0 、 S 、 NH 、 $N(CH_3)$ 、 $N(C_2H_5)$ 又は $N[CH(CH_3)_2]$ を示す。) を示し、

R^6 及び R^8 は、相互に無関係に、それぞれ

水素基、

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、場合により置換された $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族基、
飽和、不飽和又は芳香族の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合して
いてよいか及び (又は) 1 つ又は 2 つの線状又は分枝状の、場合により置換された $C_1 \sim C_5$ -アルキル基で架橋されていてもよい不飽和又は飽和の、場合により置換された 3 員、
4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員、10 員、11 員又は 12 員の環状脂肪族基、
飽和又は不飽和の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい、
場合により置換された 5 員～14 員のアリール基又はヘテロアリール基、

又は $-(CR^{21}R^{22})-X_v-(CHR^{23})_w-Y_x-(CHR^{24})_y-Z_z-R^{25}$ (式中、 $v = 0$ 又は 1 、 $w = 0$ 又は 1 、 $x = 0$ 又は 1 、 $y = 0$ 又は 1 、 $z = 0$ 又は 1 、その際、 X 、 Y 及び Z は相互に無関係に、それぞれ 0 、 S 、 NH 、 $N(CH_3)$ 、 $N(C_2H_5)$ 又は $N[CH(CH_3)_2]$ を示す。) を示し、

R^9 及び R^{10} は、相互に無関係に、それぞれ

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、場合により置換された $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、
飽和、不飽和又は芳香族の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合して
いてよい不飽和又は飽和の、場合により置換された 3 員、4 員、5 員、6 員、7 員、8 員
又は 9 員の環状脂肪族基、

飽和又は不飽和の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい、
場合により置換された 5 員～14 員のアリール基又はヘテロアリール基、

$-(CR^{26}R^{27})-(CHR^{28})_{aa}-(CHR^{29})_{bb}-R^{30}$ 、式中、 $aa = 0$ 又は 1 及び $bb = 0$ 又は 1 、

$-CR^{31}=CR^{32}-R^{33}$

又は $-C \equiv CR^{34}$ を示し、

R^{11} 及び R^{12} は、相互に無関係に、それぞれ

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基、

飽和、不飽和又は芳香族の、単環状又は多環状の環系と縮合してよい不飽和又は飽和の 3 員、4 員、5 員、6 員、7 員、8 員又は 9 員の環状脂肪族基、

又は、飽和又は不飽和の、単環状又は多環状の環系と縮合してよい、5 員～14 員のアリール基又はヘテロアリール基を示し、

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{31} は、相互に無関係に、それぞれ

水素基、

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、場合により置換された $C_1 \sim C_{10}$ -脂肪族基、
又は、飽和又は不飽和の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合してい
てよい、場合により置換された5員～14員のアリール基又はヘテロアリール基、
 R^{26} 及び R^{27} は、相互に無関係に、それぞれ

水素基、

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、場合により置換された $C_1 \sim C_{10}$ -脂肪族基、
飽和又は不飽和の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい
、場合により置換された5員～14員のアリール基又はヘテロアリール基、
又は-OHを示し、

R^{32} は、水素基、

10

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、場合により置換された $C_1 \sim C_{10}$ -脂肪族基、
飽和又は不飽和の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい
、場合により置換された5員～14員のアリール基又はヘテロアリール基を示すか、
又は $-(CH_2)_{cc}-R^{35}$ （式中、 $cc=1, 2, 3$ 又は4）を示すか又は $-CH=CH-R^{36}$ を示し、

$R^{16}, R^{20}, R^{25}, R^{30}, R^{33}$ 及び R^{34} は、相互に無関係に、それぞれ

線状又は分枝状の、飽和又は不飽和の、場合により置換された $C_1 \sim C_{10}$ -脂肪族基、

1、2、3、4又は5個の線状又は分枝状の、場合により置換された $C_1 \sim C_5$ -アルキ
ル基で]架橋されていてよいか及び（又は）飽和、不飽和又は芳香族の、場合により置換
された単環状又は多環状の環系と縮合してよい、不飽和又は飽和の、場合により置換
された3員、4員、5員、6員、7員、8員又は9員の環状脂肪族基、

20

又は、飽和又は不飽和の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合して
てよい、場合により置換された5員～14員のアリール基又はヘテロアリール基、
及び

R^{35} 及び R^{36} は、相互に無関係に、それぞれ

飽和又は不飽和の、場合により置換された単環状又は多環状の環系と縮合してよい
、場合により置換された6員～10員のアリール基を示し、

その際、

上記 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族基及び $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族基は、それぞれ場合により、F、Cl、Br、
I、-CN、-NO₂、-OH、-SH及び-NH₂より成る群から相互に無関係に選
ばれた置換基1、2、3、4、5、6、7、8又は9個によって置換されていてよく、

30

上記環状脂肪族基は、それぞれ場合により、オキシ(=O)、チオキシ(=S)、F、Cl、
Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、
-SH、-S- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O- $C_1 \sim C_5$ -
アルキル、-O-C(=O)- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、-NH- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、-N($C_1 \sim C_5$ -ア
ルキル)₂、-NH-C(=O)-O- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、-C(=O)-H、-C(=O)- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、-
C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、C(=O)-N-($C_1 \sim C_5$ -アルキル)₂、-S(=O)₂-
 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、-S(=O)₂-フェニル、-NH-S(=O)₂- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、-S(=O)₂-NH-
 $C_1 \sim C_5$ -アルキル、シクロヘキシル、シクロペンチル、ピリジニル、ピリダジニル、-(
CH₂)-ベンゾ[b]フラニル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニル及びベンジル
より成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換され
ていてよく、その際、上記の基ピリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピリダジ
ニル、-S(=O)₂-フェニル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニル、-(CH₂)-ベンゾ[b]
フラニル及びベンジルのそれぞれの環状部分は、F、Cl、Br、-OH、-CF₃、-SF₅、-CN、-NO
2、- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、-O- $C_1 \sim C_5$ -アルキル、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニル及び-O-ベ
ンジルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置
換されていてよく、

40

及び、上記環状脂肪族基は、それぞれ場合により、酸素、窒素及び硫黄からより成る群
から相互に無関係に選ばれたヘテロ原子1、2、3、4又は5個を環メンバーとして有し
ていてよく、

50

上記単環状又は多環状の環系の環は、場合によりそれぞれ、オキソ (=O)、チオキソ (=S)、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-C₁~C₅-アルキル、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-C₁~C₅-アルキル、-C₁~C₅-アルキル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-C₁~C₅-アルキル、-O-C(=O)-C₁~C₅-アルキル、-NH-C₁~C₅-アルキル、-N(C₁~C₅-アルキル)₂、-NH-C(=O)-O-C₁~C₅-アルキル、-C(=O)-H、-C(=O)-C₁~C₅-アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁~C₅-アルキル、C(=O)-N-(C₁~C₅-アルキル)₂、-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキル、-S(=O)₂-フェニル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキル、-S(=O)₂-NH-C₁~C₅-アルキル、シクロヘキシル、シクロペンチル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、-(CH₂)-ベンゾ [b] フラニル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニル及びベンジルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよく、その際、上記の基ピリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、-S(=O)₂-フェニル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニル、-(CH₂)-ベンゾ [b] フラニル及びベンジルの環状部分のそれぞれは、F、Cl、Br、-OH、-CF₃、-SF₅、-CN、-NO₂、-C₁~C₅-アルキル、-O-C₁~C₅-アルキル、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニル及び-O-ベンジルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよく、

10

かつ、上記単環状又は多環状の環系の環は、それぞれ 5 員環、6 員環又は 7 員環であり、そしてそれぞれ場合により、酸素、窒素及び硫黄からより成る群から相互に無関係に選ばれたヘテロ原子 1、2、3、4 又は 5 個を環メンバーとして有することができ、

20

及び、その他に明記しない限り、フェニル、ナフチル、(1, 3)-ベンゾジオキサリル、(1, 4)-ベンゾジオキサニル、チオフエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロナフチル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロキノリニル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロイソキノリニル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロキナゾリニル、2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3(4H)-オニル、(3, 4)-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、[3, 4]-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジニル及びベンゾチアゾリル並びにアリアル基又はヘテロアリアル基より成る群から選ばれた上記基は、それぞれ場合により、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-C₁~C₅-アルキル、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-C₁~C₅-アルキル、-C₁~C₁₀-アルキル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-C₁~C₅-アルキル、-O-C(=O)-C₁~C₅-アルキル、-NH-C₁~C₅-アルキル、-N(C₁~C₅-アルキル)₂、-NH-C(=O)-O-C₁~C₅-アルキル、-C(=O)-H、-C(=O)-C₁~C₅-アルキル、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-C₁~C₅-アルキル、C(=O)-N-(C₁~C₅-アルキル)₂、-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキル、-S(=O)₂-フェニル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキレン-フェニル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキレン-ナフチル、-NH-S(=O)₂-フェニル、-NH-S(=O)₂-ナフチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、-(CH₂)-ベンゾ [b] フラニル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニル及びベンジルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよく、その際、上記の基ピリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピリダジニル、-S(=O)₂-フェニル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニル、-(CH₂)-ベンゾ [b] フラニル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキレン-フェニル、-NH-S(=O)₂-C₁~C₅-アルキレン-ナフチル、-NH-S(=O)₂-フェニル、-NH-S(=O)₂-ナフチル及びベンジルの環状部分のそれぞれは、F、Cl、Br、-OH、-CF₃、-SF₅、-CN、-NO₂、-C₁~C₅-アルキル、-O-C₁~C₅-アルキル、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニル及び-O-ベンジルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4

30

40

50

又は5個によって置換されていてよく、

上記ヘテロアリアル基は、それぞれ場合により、酸素、窒素及び硫黄からより成る群から相互に無関係に選ばれたヘテロ原子1、2、3、4又は5個を環メンバーとして有して

いてよく、

及び

上記C₁～C₅-アルキレン基は、それぞれ場合により、F、Cl、Br、-OH、-SH、-NH₂、-CN及びNO₂より成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

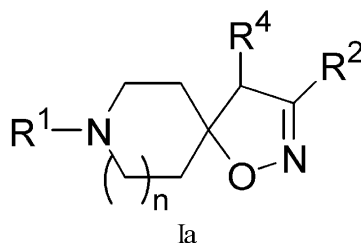
それぞれ、場合により、前記スピロ化合物の純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体の形で、又は立体異性体、特にエナンチオマー及び（又は）ジアステレオマーのそれぞれ任意の混合比での混合物の形で、又はそれぞれ相応する塩の形で、又はそれぞれ相応する溶媒和物の形で存在する。

【0034】

当業者は、mが0である際に次の一般式Iaが生じることがわかる：

【0035】

【化2】



【0036】

同様に、上記一般式Iで表わされる置換されたスピロ化合物が有利であり、その際、nは、0、1又は2であり、

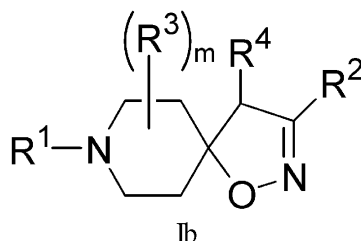
及び、それぞれm及びR¹～R³⁶は前記した意味を有し、それぞれ、場合により、前記スピロ化合物の純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体の形で、又は立体異性体、特にエナンチオマー及び（又は）ジアステレオマーのそれぞれ任意の混合比での混合物の形で、又はそれぞれ相応する塩の形で、又はそれぞれ相応する溶媒和物の形で存在する。

【0037】

当業者は、nが1である際に次の一般式Ibが生じることがわかる：

【0038】

【化3】



【0039】

特に、上記一般式Iで表わされる置換されたスピロ化合物が有利であり、その際、mは、0、1、2、3又は4であり、

nは、0、1又は2であり、

R¹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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル及びチオモルホリニルより成る群から選ばれた（複素）環状脂肪

族基を示すか、

インドリル、イソインドリル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、インダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル及びベンゾチアゾリルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-CH₃、-S-C₂H₅、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-O-C(=O)-CH₃、-O-C(=O)-C₂H₅、-O-C(=O)-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)₂、-NH-CH₃、-NH-C₂H₅、-NH-C(=O)-O-CH₃、-NH-C(=O)-O-C₂H₅、-NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-C(=O)-H、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-C₂H₅、-C(=O)-C(CH₃)₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-CH₃、-C(=O)-NH-C₂H₅、-C(=O)-N-(CH₃)₂、-C(=O)-N-(C₂H₅)₂、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-C₂H₅、-NH-S(=O)₂-CH₃、-NH-S(=O)₂-C₂H₅、-S(=O)₂-NH-CH₃、-S(=O)₂-NH-C₂H₅より成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよいか、

10

-C(=O)-NR⁵R⁶基を示すか、

-C(=S)-NR⁷R⁸基を示すか、

-C(=O)-R⁹基、

-S(=O)₂-R¹⁰基、

又は(CHR¹³)-R¹⁶; -(CHR¹³)-(CHR¹⁴)-R¹⁶又は-(CHR¹³)-(CHR¹⁴)-(CHR¹⁵)-R¹⁶を示し、

20

R²は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘキシル及びn-ヘプチルより成る群から選ばれた基を示すか、

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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル及びチオモルホリニルより成る群から選ばれた基を示すか、

F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-CH₃、-S-C₂H₅、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-C₂H₅、-NH-S(=O)₂-CH₃、-NH-S(=O)₂-C₂H₅、-NH-S(=O)₂-フェニル、S(=O)₂-NH-CH₃及び-S(=O)₂-NH-C₂H₅より成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよいフェニル基を示すか、

30

ただし、このフェニル基のメタ位の一方及びパラ位は、それぞれ酸素、硫黄及び窒素より成る群から選ばれた、同じ原子を介してこのフェニル基に結合している置換基で置換されていないものとし、

ナフチル、(1, 3)-ベンゾジオキサリル、(1, 4)-ベンゾジオキサニル、チオフェニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ [b] フラニル、ベンゾ [b] チオフェニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロナフチル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロキノリニル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロイソキノリニル、2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3(4H)-オニル、(3, 4)-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、[1, 2, 3, 4]-テトラヒドロキナゾリニル、[3, 4]-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジニル及びベンゾチアゾリルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-CH₃、-S-C₂H₅、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、-S(=O)₂-

40

50

CH₃、-S(=O)₂-C₂H₅、-NH-S(=O)₂-CH₃、-NH-S(=O)₂-C₂H₅、-S(=O)₂-NH-CH₃及び-S(=O)₂-NH-C₂H₅より成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

又は-(CHR¹⁷)-R²⁰、-(CHR¹⁷)-(CHR¹⁸)-R²⁰又は-(CHR¹⁷)-(CHR¹⁸)-(CHR¹⁹)-R²⁰を示し、

R³は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、*n*-ヘキシル及び*n*-ヘプチルより成る群から選ばれた基を示すか、

R⁴は、水素基を示すか、

又は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、*n*-ヘキシル及び*n*-ヘプチルより成る群から選ばれた基を示し、

R⁵及びR⁷は、相互に無関係に、それぞれメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、*n*-ドデシル、*n*-トリデシル、*n*-テトラデシル、*n*-ペンタデシル、*n*-ヘキサデシル、*n*-ヘプタデシル、*n*-オクタデシル、*n*-ノナデシル、*n*-エイコサニル、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル及び3-ブチニルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれF、Cl及びBrより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい、

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、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、アダマンチル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジチオラニル、インダニル及びインデニルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2又は3個によって置換されていてよく、

フェニル、(1,3)-ベンゾジオキソリル、(1,4)-ベンゾジオキサニル、ナフチル、チオフエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラニル、ピリジニル、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、ピリダジニル、ピラジニル及びピリミジニルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-CH₃、-S-C₂H₅、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-O-C(=O)-CH₃、-O-C(=O)-C₂H₅、-O-C(=O)-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)₂、-NH-CH₃、-NH-C₂H₅、-NH-C(=O)-O-CH₃、-NH-C(=O)-O-C₂H₅、-NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-C(=O)-H、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-C₂H₅、-C(=O)-C(CH₃)₃、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-CH₃、-C(=O)-NH-C₂H₅、-C(=O)-N-(CH₃)₂、-C(=O)-N-(C₂H₅)₂、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-C₂H₅、-S(=O)₂-フェニル、-NH-S(=O)₂-CH₃、-NH-S(=O)₂-C₂H₅、-S(=O)₂-NH-CH₃、-S(=O)₂-NH-C₂H₅、シクロヘキシル、シクロペンチル、ピリジニル、ピリダジニル、-(CH₂)-ベンゾ[b]フラニル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニル及びベンジルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、その際、上記の基ピリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピリダジニル、-S(=O)₂-フェニル、-O-フェニル、-O-ベンジル、フェニル、-(CH₂)-ベンゾ[b]フラニル及びベンジルの環状部分はそれぞれ、F、Cl、Br、-OH、-CF₃、-SF₅、-CN、-NO₂、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニル及び-O-ベンジルより成る群から相

10

20

30

40

50

互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよく、

又は $-(CR^{21}R^{22})-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-O-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-O-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-N(CH_3)-R^{25}$ 又は $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-N(C_2H_5)-R^{25}$ を示し、

R^6 及び R^8 は、それぞれ水素基を示すか、

又は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示し、

R^9 及び R^{10} は、相互に無関係に、それぞれ

9H-フルオレニル、9H-キサンテニル、フェニル、ナフチル、(1,3)-ベンゾジオキソリル、(1,4)-ベンゾジオキサニル、チオフェニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラニル、ピリジニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インダゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル及びベンゾチアゾリルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-O-CF₃、-S-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NH-S(=O)₂-CH₃、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジイル、ピペラジニル、フェニル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル及び *n*-オクチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよい、

$-(CR^{26}R^{27})-R^{30}$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-(CHR^{28})-R^{30}$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-(CHR^{28})-(CHR^{29})-R^{30}$ 、 $-CR^{31}=CR^{32}-R^{33}$ 又は $-C\equiv C-R^{34}$ を示し、

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{31} は、相互に無関係に、それぞれ

水素基を示すか、

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

又は、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NO₂、-O-CF₃、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよいフェニル基を示し、

R^{16} は、フェニル、ナフチル、チオフェニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル及びピリジニルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-CH₃、-S-C₂H₅、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-O-C(=O)-CH₃、-O-C(=O)-C₂H₅、-O-C(=O)-C(CH₃)₃、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-C₂H₅、-NH-S(=O)₂-CH₃、-NH-S(=O)₂-C₂H₅、-S(=O)₂-NH-CH₃ 及び -S(=O)₂-NH-C₂H₅ より成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよく、

R^{20} は、フェニル及びナフチルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-CH₃、-S-C₂H₅、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル及び *n*-オクチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよく、

R^{25} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び *tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

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、

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ジアゼパニル及びジチオラニルより成る群から選ばれた基を示すか、

又は、フェニル、ナフチル、(1, 3)-ベンゾジオキソリル、(1, 4)-ベンゾジオキサニル、チオフエニル及びフラニルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-O-CF₃、-S-CF₃、-SH、-S-CH₃、-S-C₂H₅、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、-C(=O)-OH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-O-C₂H₅、-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-O-C(=O)-CH₃、-O-C(=O)-C₂H₅、-O-C(=O)-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(C₂H₅)₂、-NH-CH₃、-NH-C₂H₅、-NH-C(=O)-O-CH₃、-NH-C(=O)-O-C₂H₅、-NH-C(=O)-O-C(CH₃)₃、-C(=O)-H、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-C₂H₅及び-C(=O)-C(CH₃)₃より成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

10

R²⁶及びR²⁷は、相互に無関係に、それぞれ

水素基を示すか、

メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NO₂、-O-CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよいフェニル基を示し、

20

又は-OHを示し、

R³²は、水素基を示すか、

メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

フェニル、ナフチル、フラニル及びチオフエニルより成る群から選ばれた基を示し、この基は、場合により、-SF₅、F、Cl、Br、I、-CF₃、-O-CF₃、-S-CF₃、-O-CH₃、-O-C₂H₅、フェニル、-S-CH₃、-S-C₂H₅、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

30

-(CH₂)_{cc}-R³⁵ (式中、cc = 1、2又は3)を示すか又は-CH=CH-R³⁶を示し、

R³⁰、R³³及びR²⁷は、相互に無関係に、それぞれ

メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

フェニル、ピリジニル及びナフチルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、-SF₅、F、Cl、Br、-CF₃、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル及びn-オクチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

40

及び

R³⁵及びR³⁶は、相互に無関係に、それぞれ

F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-NO₂、-O-CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよいフェニル基を示し、

それぞれ、場合により、前記スピロ化合物の純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又

50

はジアステレオマー、そのラセミ体の形で、又は立体異性体、特にエナンチオマー及び（又は）ジアステレオマーのそれぞれ任意の混合比での混合物の形で、又はそれぞれ相応する塩の形で、又はそれぞれ相応する溶媒和物の形で存在する。

【0040】

さらに特に、上記一般式 I で表わされる置換されたスピロ化合物が有利であり、その際、

m は、0、1 又は 2 であり、

n は、0、1 又は 2 であり、

R¹ は、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル及びベンゾチアゾリルより成る群から選ばれた基を示し、その際、この基は、それぞれ F、Cl、Br、-CF₃、-O-CF₃、-S-CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及び tert-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよく、

-C(=O)-NR⁵R⁶ 基を示すか、

-C(=S)-NR⁷R⁸ 基を示すか、

-C(=O)-R⁹ 基を示すか、

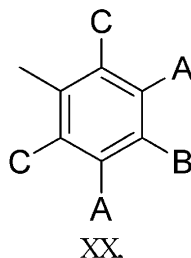
又は、-S(=O)₂-R¹⁰ 基を示し、

R² は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘキシル及び n-ヘプチルより成る群から選ばれた基を示すか、

一般式 XX

【0041】

【化 4】



【0042】

のフェニル基を示し、

その際、遊離する線は、このフェニル基の一般式 I のスピロ化合物に対する結合を示し、

A 及び B は、それぞれ、H、F、Cl、Br、I、-CF₃、-SF₅、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、-O-CF₃、-S-CF₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-NH-S(=O)₂-CH₃ 及び -NH-S(=O)₂-フェニルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基を示し、

ただし、このフェニル基の位置 A の一方及び位置 B は、それぞれ酸素、硫黄及び窒素より成る群から選ばれた、同じ原子を介してこのフェニル基に結合している置換基で置換されていないものとし、

C は、それぞれ H を示すか、

ナフチル、キノリニル、(1, 4)-ベンゾジオキサニル、(1, 3)-ベンゾジオキサニル、ピリジニル、チアゾリル及びオキサゾリルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、-O-CH₃、-O-C₂H₅、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-C₂H₅、-NH-S(=O)₂-CH₃、-NH-S(=O)₂-C₂H₅、-S(=O)₂-NH-CH₃ 及び -S(=O)₂-NH-C₂H₅ より成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4 又は 5 個によって置換されていてよい、

又は -(CHR¹⁷)-R²⁰、-(CHR¹⁷)-(CHR¹⁸)-R²⁰ 又は -(CHR¹⁷)-(CHR¹⁸)-(CHR¹⁹)-R²⁰ を示し、

R^3 は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル及び n -ペンチルより成る群から選ばれた基を示し、

R^4 は、水素基を示し、

R^5 及び R^7 は、相互に無関係に、それぞれメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 sec -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル、 n -オクチル、 n -ノニル、 n -デシル、 n -ウンデシル、 n -ドデシル、 n -トリデシル、 n -テトラデシル、 n -ペンタデシル、 n -ヘキサデシル、 n -ヘプタデシル、 n -オクタデシル、 n -ノナデシル、 n -エイコサニル、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル及び2-メチル-1-プロペニルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれF、Cl及びBrより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい、

10

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、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、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アダマンチルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル及び $tert$ -ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2又は3個によって置換されていてよく、

フェニル、ナフチル、(1,4)-ベンゾジオキサニル及びピリジルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、 $-SF_5$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-O-C(=O)-CH_3$ 、 $-O-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-O-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、シクロヘキシル、シクロペンチル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル及びフェニルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、その際、上記基のシクロペンチル、シクロヘキシル、 $-O$ -フェニル、 $-O$ -ベンジル及びフェニルの環状部分のそれぞれは、F、Cl、Br、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル及び $tert$ -ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい、

20

30

又は $-(CR^{21}R^{22})-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-O-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-O-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-N(CH_3)-R^{25}$ 又は $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-N(C_2H_5)-R^{25}$ を示し、

R^6 及び R^8 は、それぞれ水素基を示す、

又はメチル基又はエチル基を示し、

R^9 は、9H-フルオレニル、9H-キサンテニル、フェニル、ピリジニル及びナフチルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-NH-S(=O)_2-CH_3$ 、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、フェニル、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル及び n -オクチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい、

40

$-(CR^{26}R^{27})-R^{30}$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-(CHR^{28})-R^{30}$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-(CHR^{28})-(CHR^{29})-R^{30}$ 、 $-CR^{31}=CR^{32}-R^{33}$ 又は $-C\equiv C-R^{34}$ を示し、

R^{10} は、フェニル及びナフチルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル及び $tert$ -ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって

50

置換されていてよいか、

$-(\text{CR}^{26}\text{R}^{27})-\text{R}^{30}$ 、 $-(\text{CR}^{26}\text{R}^{27})-(\text{CHR}^{28})-\text{R}^{30}$ 、 $-(\text{CR}^{26}\text{R}^{27})-(\text{CHR}^{28})-(\text{CHR}^{29})-\text{R}^{30}$ 、 $-\text{CR}^{31}=\text{CR}^{32}-\text{R}^{33}$ 又は $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{34}$ を示し、

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{28} 及び R^{29} は、相互に無関係に、それぞれ水素基を示すか、

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

又は、フェニル基を示し、

R^{20} は、フェニル基を示し、

R^{21} 及び R^{22} は、相互に無関係に、それぞれ

10

水素基を示すか、

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

又は、フェニル基を示し、

R^{25} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル及びピペラジニルより成る群から選ばれた基を示すか、

又は、フェニル、ナフチル、(1, 3)-ベンゾジオキソリル、(1, 4)-ベンゾジオキサニル、チオフェニル及びフラニルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

20

R^{26} 及び R^{27} は、相互に無関係に、それぞれ

水素基を示すか、

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

フェニル基又は-OHを示し、

30

R^{30} は、F、Cl、Br、-NH-S(=O)₂-CH₃、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよいフェニル基を示し、

R^{31} は、水素基を示すか

又は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示し、

R^{32} は、水素基を示すか、

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

40

フェニル、ナフチル、フラニル及びチオフェニルより成る群から選ばれた基を示し、その際、この基は、場合により、-SF₅、F、Cl、Br、I、-CF₃、-O-CF₃、-S-CF₃、-O-CH₃、-O-C₂H₅、フェニル、-S-CH₃、-S-C₂H₅、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

$-\text{CH}_2-\text{R}^{35}$ 又は $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^{36}$ を示し、

R^{33} 及び R^{34} は、相互に無関係に、それぞれ

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

50

又は、フェニル、ピリジニル及びナフチルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、 $-\text{SF}_5$ 、F、Cl、Br、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、フェニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 tert -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -ヘプチル及び n -オクチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

及び

R^{35} 及び R^{36} は、それぞれフェニル基を示し、

それぞれ、場合により、前記スピロ化合物の純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体の形で、又は立体異性体、特にエナンチオマー及び（又は）ジアステレオマーのそれぞれ任意の混合比での混合物の形で、又はそれぞれ相応する塩の形で、又はそれぞれ相応する溶媒和物の形で存在する。

【0043】

同様にさらに特に、上記一般式 I で表わされる置換されたスピロ化合物が有利であり、その際、

m は、0、1又は2であり、

n は、0、1又は2であり、

R^1 は、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル及びベンゾチアゾリルより成る群から選ばれた基を示し、その際、この基は、それぞれ、F、Cl、Br、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル及び tert -ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基 1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

$-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^5\text{R}^6$ 基を示すか、

$-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^7\text{R}^8$ 基を示すか、

$-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ 基を示すか、

又は、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 基を示し、

R^2 は、 tert -ブチル基を示し、

フェニル、2-メタンスルホンアミド-フェニル、2-エタンスルホンアミド-フェニル、2-トリフルオロメチル-フェニル、2-トリフルオロメチルスルファニル-フェニル、2-エチル-フェニル、2- tert -ブチル-フェニル、2-エチルアミノ-スルホニル-フェニル、2-メチルアミノ-スルホニル-フェニル、2-ブロモ-フェニル、2-クロロ-フェニル、2-フルオロ-フェニル、2-メチル-フェニル、2-トリフルオロメトキシ-フェニル、2-メトキシ-フェニル、2-エトキシ-フェニル、2-プロピル-フェニル、2-ヨード-フェニル、3-クロロ-フェニル、3-メチル-フェニル、3- tert -ブチル-フェニル、3-トリフルオロメチルスルファニル-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、3-メタンスルホンアミド-フェニル、3-エタンスルホンアミド-フェニル、3-フルオロ-フェニル、3-プロピル-フェニル、3-イソプロピル-フェニル、3-ブロモ-フェニル、3-メトキシ-フェニル、3-エチル-フェニル、3-エチルアミノ-スルホニル-フェニル、3-メチルアミノ-スルホニル-フェニル、3-エトキシ-フェニル、3-トリフルオロメトキシ-フェニル、3-ヨード-フェニル、4-メチルアミノ-スルホニル-フェニル、4-エチルアミノ-スルホニル-フェニル、4-メタンスルホンアミド-フェニル、4-エタンスルホンアミド-フェニル、4-ブロモ-フェニル、4-メトキシ-フェニル、4-クロロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、4- tert -ブチル-フェニル、4-トリフルオロメチルスルファニル-フェニル、4-メチル-フェニル、4-イソプロピル-フェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-プロピル-フェニル、4-ヨード-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-フェニル、4-エチル-フェニル、4-エトキシ-フェニル、2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル、(2, 3)-ジフルオロ-フェニル、(2, 3)-ジメチル-フェニル、(2, 3)-ジクロロ-フェニル、3-フルオロ-2-トリフルオロメチル

フェニル、(2, 4) - ジクロロフェニル、(2, 4) - ジフルオロフェニル、4 - フ
 ルオロ - 2 - トリフルオロメチルフェニル、(2, 4) - ジメトキシフェニル、2 - ク
 ロロ - 4 - フルオロフェニル、(2, 4) - ジブロモフェニル、2 - フルオロ - 4 -
 トリフルオロメチルフェニル、(2, 5) - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 5
 - トリフルオロメチルフェニル、5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチルフェニル、
 5 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルフェニル、5 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル
 フェニル、(2, 5) - ジメトキシフェニル、(2, 5) - ビス - トリフルオロメチ
 ルフェニル、(2, 5) - ジクロロフェニル、(2, 5) - ジブロモフェニル、2
 - フルオロ - 6 - トリフルオロメチルフェニル、(2, 6) - ジメトキシフェニル、
 (2, 6) - ジメチルフェニル、(2, 6) - ジクロロフェニル、2 - クロロ - 6 -
 フルオロフェニル、2 - ブロモ - 6 - クロロフェニル、2 - ブロモ - 6 - フルオロ
 フェニル、(2, 6) - ジフルオロフェニル、(2, 6) - ジフルオロ - 3 - メチル
 フェニル、(2, 6) - ジブロモフェニル、(2, 6) - ジクロロフェニル、3 - クロ
 ロ - 2 - フルオロフェニル、(3, 4) - ジクロロフェニル、4 - フルオロ - 3 - トリ
 フルオロメチルフェニル、3 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、(3, 4
) - ジフルオロフェニル、4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル、4 - ブロモ - 3 - メ
 チルフェニル、4 - ブロモ - 5 - メチルフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロフェ
 ニル、(3, 4) - ジブロモフェニル、4 - クロロ - 3 - メチルフェニル、4 - ブロ
 モ - 3 - メチルフェニル、4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、(3, 5) - ジメト
 キシフェニル、(3, 5) - ビス - トリフルオロメチルフェニル、(3, 5) - ジフ
 ルオロフェニル、(3, 5) - ジクロロフェニル、3 - フルオロ - 5 - トリフルオロ
 メチルフェニル、5 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチルフェニル、(3, 5) - ジ
 ブロモフェニル、5 - クロロ - 4 - フルオロフェニル、5 - ブロモ - 4 - メチル
 フェニル、(2, 3, 4) - トリフルオロフェニル、(2, 3, 4) - トリクロロフェニル
 、(2, 3, 6) - トリフルオロフェニル、5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル、(2
 , 3) - ジフルオロ - 4 - メチルフェニル、(2, 4, 5) - トリフルオロフェニ
 ル、(2, 4, 5) - トリクロロフェニル、(2, 4) - ジクロロ - 5 - フルオロフェ
 ニル、(2, 4, 6) - トリクロロフェニル、(2, 4, 6) - トリメチルフェニル
 、(2, 4, 6) - トリフルオロフェニル、(2, 4, 6) - トリメトキシフェニル
 、(2, 3, 4, 5) - テトラフルオロフェニル、4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメ
 チルフェニル、4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルフェニル、4 - クロロ - 2,
 5 - ジメチルフェニル、2 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、6 - クロ
 ロ - 2 - フルオロ - 3 - メチル、(2, 3, 4, 5, 6) - ペンタフルオロフェニル、
 3 - フルオロ - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - クロロ - 4 - メチルスルホ
 ンアミドフェニル、3 - ブロモ - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - メトキシ
 - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - ヒドロキシ - 4 - メチルスルホンアミド
 フェニル、3 - トリフルオロメチル - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - トリフル
 オロメトキシ - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - メチル - 4 - メチルスルホ
 ンアミドフェニル、3 - エチル - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - イソプロピ
 ル - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - プロピル - 4 - メチルスルホンアミド
 フェニル、3 - tert - ブチル - 4 - メチルスルホンアミドフェニル、3 - フルオロ
 - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - クロロ - 4 - フェニルスルホンアミド
 フェニル、3 - ブロモ - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - メトキシ - 4 -
 フェニルスルホンアミドフェニル、3 - ヒドロキシ - 4 - フェニルスルホンアミド
 フェニル、3 - トリフルオロメチル - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - トリフル
 オロメトキシ - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - メチル - 4 - フェニルス
 ルホンアミドフェニル、3 - エチル - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - イソ
 プロピル - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、3 - プロピル - 4 - フェニルス
 ルホンアミドフェニル、3 - tert - ブチル - 4 - フェニルスルホンアミドフェニル、
 4 - フルオロ - 3 - メチルスルホンアミドフェニル、4 - クロロ - 3 - メチルスルホ

10

20

30

40

50

アミド-フェニル、4-ブロモ-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-メトキシ-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-ヒドロキシ-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-トリフルオロメチル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-メチル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-エチル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-イソプロピル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-プロピル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-tert-ブチル-3-メチルスルホンアミド-フェニル、4-フルオロ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-クロロ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-ブロモ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-メトキシ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-ヒドロキシ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-トリフルオロメチル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-トリフルオロメトキシ-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-メチル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-エチル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-イソプロピル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-プロピル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、4-tert-ブチル-3-フェニルスルホンアミド-フェニル、2-シクロヘキシル-フェニル、3-シクロヘキシル-フェニル及び4-シクロヘキシル-フェニルより成る群から選ばれた基を示すか、

10

キノリニル、(1, 4)-ベンゾジオキサニル、(1, 3)-ベンゾジオキサニル、ナフチル及びチアゾリルより成る群から選ばれた基を示すか、

ピリジニル基（この基はF、Cl及びBrからなるグループから相互に無関係に選択される1又は2個の置換基で置換されていてよい）、

20

$-(CHR^{17})-R^{20}$ 又は $-(CHR^{17})-(CHR^{18})-R^{20}$ を示し、

R^3 は、メチル基又はエチル基を示し、

R^4 は、水素基を示し、

R^5 及び R^7 は、相互に無関係に、それぞれメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル、n-エイコサニル、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル及び2-メチル-1-プロペニルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれF、Cl及びBrより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい、

30

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、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、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アダマンチルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2又は3個によって置換されていてよく、

40

フェニル、ナフチル、(1, 4)-ベンゾジオキサニル及びピリジルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、 $-SF_5$ 、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-NO_2$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CH_3$ 、 $-S-C_2H_5$ 、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-C(=O)-O-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$ 、 $-O-C(=O)-CH_3$ 、 $-O-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-O-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(C_2H_5)_2$ 、 $-NH-CH_3$ 、 $-NH-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-CH_3$ 、 $-C(=O)-C_2H_5$ 、 $-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、シクロヘキシル、シクロペンチル、 $-O-$ フェニル、 $-O-$ ベンジル及びフェニルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、その際、上記基のシクロペンチル、シクロヘキシル、 $-O-$ フェニル、 $-O-$ ベンジル及びフェニルの環状部分のそれぞれは、F、Cl、Br

50

、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい、

又は $-(CR^{21}R^{22})-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-O-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-O-R^{25}$ 、 $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-N(CH_3)-R^{25}$ 又は $-(CR^{21}R^{22})-(CHR^{23})-(CHR^{24})-N(C_2H_5)-R^{25}$ を示し、

R^6 及び R^8 は、それぞれ水素基を示すか、

又はメチル基又はエチル基を示し、

R^9 は、9H-フルオレニル、9H-キサンテニル、フェニル、ピリジニル及びナフチルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、 $-NH-S(=O)_2-CH_3$ 、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、フェニル、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル及び*n*-オクチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい、

$-(CR^{26}R^{27})-R^{30}$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-(CHR^{28})-R^{30}$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-(CHR^{28})-(CHR^{29})-R^{30}$ 、 $-CR^{31}=CR^{32}-R^{33}$ 又は $-C\equiv C-R^{34}$ を示し、

R^{10} は、フェニル及びナフチルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよい、

$-(CR^{26}R^{27})-R^{30}$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-(CHR^{28})-R^{30}$ 、 $-(CR^{26}R^{27})-(CHR^{28})-(CHR^{29})-R^{30}$ 、 $-CR^{31}=CR^{32}-R^{33}$ 又は $-C\equiv C-R^{34}$ を示し、

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{28} 及び R^{29} は、相互に無関係に、それぞれ水素基を示すか、

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

又は、フェニル基を示し、

R^{20} は、フェニル基を示し、

R^{21} 及び R^{22} は、相互に無関係に、それぞれ

水素基を示すか、

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

又は、フェニル基を示し、

R^{25} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル及びピペラジニルより成る群から選ばれた基を示すか、

又は、フェニル、ナフチル、(1,3)-ベンゾジオキソリル、(1,4)-ベンゾジオキサニル、チオフェニル及びフラニルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-C_2H_5$ 、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

R^{26} 及び R^{27} は、相互に無関係に、それぞれ

水素基を示すか、

メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル及び*tert*-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

フェニル基を示すか、

又は-OHを示し、

R³⁰は、F、Cl、Br、-NH-S(=O)₂-CH₃、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよいフェニル基を示し、

R³¹は、水素基を示すか

又は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から選ばれた基を示し、

R³²は、水素基を示すか、

メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

フェニル、ナフチル、フラニル及びチオフェニルより成る群から選ばれた基を示し、この基は、場合によりそれぞれ、-SF₅、F、Cl、Br、I、-CF₃、-O-CF₃、-S-CF₃、-O-CH₃、-O-C₂H₅、フェニル、-S-CH₃、-S-C₂H₅、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

-CH₂-R³⁵又は-CH=CH-R³⁶を示し、

R³³及びR³⁴は、相互に無関係に、それぞれ

メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルより成る群から選ばれた基を示すか、

又はフェニル、ピリジニル及びナフチルより成る群から選ばれた基を示し、その際、これらの基は、場合によりそれぞれ、-SF₅、F、Cl、Br、-CF₃、-O-CF₃、-S-CF₃、フェニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、-OH、-O-CH₃、-O-C₂H₅、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル及びn-オクチルより成る群から相互に無関係に選ばれた置換基1、2、3、4又は5個によって置換されていてよく、

及び

R³⁵及びR³⁶は、それぞれフェニル基を示し、

それぞれ場合により、その純粋な立体異性体、特に対掌体又はジアステレオマー、そのラセミ化合物のうちの1つの形にあるか、又は任意の混合物割合でのその立体異性体混合物、特に対掌体及び（又は）ジアステレオマーの混合物の形にあるか、又はそれぞれ対応する塩の形にあるか、又はそれぞれ対応する溶媒和物の形にある。

【0044】

さらに、一般式Iの本発明による置換されたスピロ化合物は、FLIPRアッセイにおいて、10 μMの濃度でのカプサイシンを用いたCa²⁺イオン流入の達成可能な最大阻害値と比較して、10 μMの濃度で少なくとも30%の、好ましくは少なくとも40%の、特に好ましくは少なくとも50%の、さらに特に好ましくは少なくとも70%の、なおさらに好ましくは少なくとも90%のラットの背根神経節中へのCa²⁺イオン流入の阻害を示すことが有利である。

【0045】

この場合、FLIPRアッセイにおいてCa²⁺流入は、Ca²⁺敏感性染料（Typ Fluo-4、Molecular Probes Europe BV、ライデン、オランダ国）を用いて、蛍光イメージングプレートリーダー（Fluorescent Imaging Plate Reader）（FLIPR、Molecular Devices、Sunnyvale、USA）で下記するように定量化される。

【0046】

本発明の別の対象は、上記一般式Iで表わされる、本発明による化合物の製造方法であり、

10

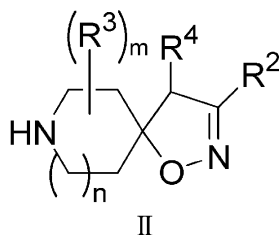
20

30

40

50

一般式 I I
【0047】
【化5】



【0048】

〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記意味を表す〕の少なくとも1種の化合物を、反応媒体中で、一般式 $R^5-N=C=O$ （式中、 R^5 は上記意味を表す）で表わされる、少なくとも1種のイソシアナートと、場合により少なくとも1種の塩基の存在で、好ましくはトリエチルアミン、4,4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン及びN-メチルモルホリンより成る群から選ばれた、少なくとも1種の塩基の存在で反応させ、一般式 I（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上述の意味を有し、そして R^1 は $-C(=O)-NR^5R^6$ を示し、その際、 R^5 は上述の意味を有し、そして R^6 は水素基を示す。）で表わされる、少なくとも1種の化合物とし、ついで上記化合物を、場合により精製するか及び（又は）単離するか、

又は

一般式 I I で表わされる、少なくとも1種の化合物を、反応媒体中で、一般式 $S=C=N-R^7$ （式中、 R^7 は上記意味を表す）で表わされる、少なくとも1種のイソチオシアナートと、場合により少なくとも1種の塩基の存在で、好ましくはトリエチルアミン、4,4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン及びN-メチルモルホリンより成る群から選ばれた、少なくとも1種の塩基の存在で反応させ、一般式 I（式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上述の意味を有し、そして R^1 は $-C(=S)-N-R^7R^8$ を示し、その際、 R^7 は上述の意味を有し、そして R^8 は水素基を示す。）で表わされる、少なくとも1種の化合物とし、ついで上記化合物を、場合により精製するか及び（又は）単離し、

及び、場合により、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は上記意味を有し、 R^1 は $-C(=O)-NR^5R^6$ 又は $-C(=S)-N-R^7R^8$ を示し、その際、 R^6 及び R^8 はそれぞれ水素基を表す一般式 I で表わされる、少なくとも1種の化合物を、反応媒体中で、少なくとも1種の塩基の存在で、好ましくは少なくとも1種の金属水素化物塩又は金属アルコラート塩の存在で、特に好ましくは水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム-tert-ブタノラート、ナトリウム-tert-ブタノラート、カリウムメタノラート、ナトリウムメタノラート、ナトリウムメタノラートとカリウムメタノラートより成る群から選ばれた、金属水素化物塩又は金属アルコラート塩の存在で、一般式 $LG-R^6$ 又は一般式 $LG-R^8$ の少なくとも1種の化合物（式中、 LG は脱離基、好ましくはハロゲン原子、特に好ましくは塩素原子を示し、かつ R^6 及び R^8 は、水素を除いた上述の意味を有する。）と反応させて、 $R^2 \sim R^4$ 、 m 及び n は上記意味を有し、 R^1 は $-C(=O)-NR^5R^6$ 又は $-C(=S)-NR^7R^8$ を表す一般式 I で表わされる、少なくとも1種の化合物とし、前記化合物を場合により精製するか及び（又は）単離するか、

又は

一般式 I I で表わされる、少なくとも1種の化合物を、反応媒体中で、少なくとも1種の塩基の存在で、好ましくは少なくとも1種の金属水素化物塩の存在で、特に好ましくは水素化ナトリウム及び（又は）水素化カリウムの存在で、一般式 $LG-R^1$ の少なくとも1種の化合物（式中、 R^1 は $-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-C(=S)-NR^7R^8$ 、 $-C(=O)-R^9$ 及び $-S(=O)-R^{10}$ を除いた上記意味を示し、かつ LG は脱離基、好ましくはハロゲン原子、特に好ましくは塩素原子を示す。）と反応させて、一般式 I I で表わされる、少なくとも1種の化合物（式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 m 及び n は上述の意味を有する。）とし、ついで上記化合物を、場合により精

10

20

30

40

50

製するか及び（又は）単離するか、

又は

一般式 I I で表わされる、少なくとも 1 種の化合物を、反応媒体中で、少なくとも 1 種の還元剤の存在で、一般式 $R^1-C(=O)-H$ の少なくとも 1 種の化合物（式中、 R^1 は、 $-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-C(=S)-NR^7R^8$ 、 $-C(=O)-R^9$ 及び $-S(=O)-R^{10}$ を除いた上記意味を示す。）と反応させて、一般式 I で表わされる、少なくとも 1 種の化合物（式中、 $R^1 \sim R^4$ 、 m 及び n は上述の意味を有する。）とし、ついで上記化合物を、場合により精製するか及び（又は）単離するか、

又は

一般式 I I で表わされる、少なくとも 1 種の化合物を、反応媒体中で、場合により少なくとも 1 種の塩基の存在で、一般式 $R^9-C(=O)-LG$ の化合物（式中、 R^9 は、上記意味を示し、 LG は脱離基、好ましくはハロゲン基を示す。）と反応させるか、又は反応媒体中で、少なくとも 1 種のカップリング試薬の存在で、場合により塩基の存在で、一般式 $R^9-C(=O)-OH$ の化合物（式中、 R^9 は、上記意味を示す。）と反応させて、一般式 I で表わされる、少なくとも 1 種の化合物（式中、 $R^2 \sim R^4$ 、 m 及び n は上述の意味を有し、 R^1 は $-C(=O)-R^9$ を示す。）とし、ついで上記化合物を、場合により精製するか及び（又は）単離するか、

又は

一般式 I I で表わされる、少なくとも 1 種の化合物を、反応媒体中で、場合により少なくとも 1 種の塩基の存在で、一般式 $R^{10}-S(=O)_2-LG$ の少なくとも 1 種の化合物（式中、 R^{10} は、上記意味を示し、 LG は脱離基、好ましくはハロゲン基を示す。）と反応させて、一般式 I で表わされる、少なくとも 1 種の化合物（式中、 $R^2 \sim R^4$ 、 m 及び n は上述の意味を有し、 R^1 は $-S(=O)_2-R^{10}$ を示す。）とし、及び前記化合物を場合により精製するか及び（又は）単離する。

【0049】

好ましくは、一般式 I I の化合物を一般式 $R^5-N=C=O$ （式中、 R^5 は上記意味を表す）のイソシアナートと、又は一般式 $R^7-N=C=S$ （式中、 R^7 は上記意味を表す）のイソチオシアナートと、好ましくはアセトニトリル、トルエン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、エタノール、メタノール、水及び相応する混合物より成る群から選ばれた、反応媒体中で、場合により少なくとも 1 種の塩基の存在で、好ましくはトリエチルアミン、 N -メチルモルホリン、ピリジン、4, 4-ジメチルアミノピリジン及びジイソプロピルエチルアミンより成る群から選ばれた、少なくとも 1 種の塩基の存在で反応させて、一般式 I（式中、 R^1 は $-C(=O)-NR^5R^6$ 又は $-C(=S)-NR^7R^8$ を示し、 R^6 及び R^8 はそれぞれ水素基を示す。）の化合物にする。

【0050】

同様に好ましくは、一般式 I I で表わされる化合物を、一般式 $LG-R^1$ （式中、 R^1 は、 $-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-C(=S)-NR^7R^8$ 、 $-C(=O)-R^9$ 及び $-S(=O)-R^{10}$ を除いた上記意味を示し、 LG は脱離基、好ましくはハロゲン原子、特に好ましくは塩素原子を表す）の化合物と、好ましくはジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、ジオキサン及び相応する混合物より成る群から選ばれた、反応媒体中で、場合により少なくとも 1 種の塩基の存在で、好ましくは少なくとも 1 種の金属水素化物塩の存在で、特に好ましくは水素化ナトリウム及び（又は）水素化カリウムの存在で反応させて、一般式 I（式中、 R^1 は $-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-C(=S)-NR^7R^8$ 、 $-C(=O)-R^9$ 及び $-S(=O)-R^{10}$ を除いた上記意味を表す）の化合物にする。

【0051】

さらに好ましくは、一般式 I I で表わされる化合物を、一般式 $R^1-C(=O)-H$ （式中、 R^1 は $-C(=O)-NR^5R^6$ 、 $-C(=S)-NR^7R^8$ 、 $-C(=O)-R^9$ 及び $-S(=O)-R^{10}$ を除いた上記意味を表す）で表わされる化合物と、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、トルエン及び相応する混合物より成る群から選ばれた、反応媒体中で、少なくとも 1 種の還元剤を添加しながら、好ましくは水素化ホウ素ナトリウ

ム、アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム及びボランーピリジン錯体（ピリジンーボラン、 $\text{BH}_3 \times \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ）より成る群から選ばれた、少なくとも1種の還元剤を添加しながら、特に好ましくはボランーピリジン錯体の存在で反応させて、一般式 I（式中 R^1 は $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ 及び $-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{10}$ を除いた上記意味を表す）の化合物にする。

【0052】

同様に好ましくは、上記一般式 I I で表わされる化合物を、一般式 $\text{R}^9-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ （式中、 R^9 は上記意味を表す）のカルボン酸と、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン及び相応する混合物より成る群から選ばれた、反応媒体中で、場合により、好ましくは N, N'-カルボニルジイミダゾール、1-ベンゾトリアゾリルオキシートリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート (BOP)、ジクロロヘキシルカルボジイミド (DCC)、N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド (EDCI)、N-[(ジメチルアミノ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジノ-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウム ヘキサフルオロホスファート N-オキシド (HATU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (HBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボラート (TBTU)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 及び 1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) より成る群から選ばれた、少なくとも1種のカップリング試薬の存在で、場合により、好ましくは炭酸カリウム及び炭酸セシウムより成る群から選ばれた、少なくとも1種の無機塩基の存在で、又は好ましくはトリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン及びジイソプロピルエチルアミンより成る群から選ばれた、少なくとも1種の有機塩基の存在で、好ましくは $70^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で反応させて、一般式 I (R^1 は $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ を表す) の化合物にする。

【0053】

同様に好ましくは、一般式 I I で表わされる化合物を、一般式 $\text{R}^9-\text{C}(=\text{O})-\text{LG}$ （式中 R^4 は上記意味を示し、LG はハロゲン基、好ましくはクロロ又はブロモを表す）のカルボン酸誘導体もしくは炭酸誘導体と、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン及び相応する混合物より成る群から選ばれた、反応媒体中で、場合により、好ましくはトリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン及びジイソプロピルアミンより成る群から選ばれた、有機塩基の存在で、又は無機塩基の存在で、好ましくは $70^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で反応させて、一般式 I の化合物にする。

【0054】

同様に好ましくは、一般式 I I の化合物を、一般式 $\text{LG}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{10}$ （式中 R^{10} は上記意味を示し、LG は脱離基、好ましくはハロゲン原子、特に好ましくはクロロ原子を表す）のスルホン酸誘導体と、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン及び相応する混合物より成る群から選ばれた、反応媒体中で、場合により、好ましくはトリエチルアミン、4, 4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン及びジイソプロピルアミンより成る群から選ばれた、少なくとも1種の有機塩基の存在で、又は少なくとも1種の無機塩基の存在で、好ましくは $70^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で反応させて、一般式 I（式中、 R^1 は $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{10}$ を表す）の化合物にする。

【0055】

一般式 I I の化合物は反応式 1 に記載されたように得ることができる。

【0056】

反応式 1 :

【0057】

10

20

30

40

50

段階 1 で、一般式 I I I（式中、m、n 及び R³ は上記意味を示し、PG は保護基、好ましくは tert-ブチルオキシカルボニル基を示す。）の化合物を、反応媒体中で、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、ジエチルエーテル及び相応する混合物より成る群から選ばれた、反応媒体中で、カルボニル基を二重結合に変換する試薬と、好ましくは一般式 R₃P(CH₂)R⁴X（式中、R はアリール基を示し、X はハロゲン原子を示し、R⁴ は上記意味を表す）のウィッティヒ試薬又は一般式 (RO)₂-P(=O)-(CH₂)-R⁴（式中、R はアリール基を示し、R⁴ は上記意味を表す）のウィッチッヒーホーマー試薬と、特に好ましくはメチルトリフェニルホスホニウムブロミドと、0℃～30℃の温度で、塩基の存在で、好ましくはアルカリ金属アルコキシレート塩の存在で、特に好ましくはカリウム-tert-ブチラートの存在で、一般式 I V（式中、m、n、R³、R⁴ 及び PG は上記意味を表す）の化合物に変換する。

段階 2 で、一般式 I V の化合物を、反応媒体中で、好ましくはメタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン及び相応する混合物より成る群から選ばれた、反応媒体中で、少なくとも 1 種の塩基の存在で、好ましくは炭酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、トリエチルアミン又は N-ジイソプロピルエチルアミンの存在で、一般式 V (式中、R² は上記意味を表す) の化合物と、0℃～100℃の温度で反応させて、一般式 V I (m、n、PG、R²、R³ 及び R⁴ は上記意味を表す) の化合物にする。

段階 3 で、一般式 V I（式中、P G は t e r t -ブチルオキシカルボニル基を示す。）の化合物を、好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール、水、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン並びに相応する化合物より成る群から選ばれた、反応媒体中で、好ましくは塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸及び酢酸より成る群から選ばれた、少なくとも 1 種の酸の存在で、好ましくは 2 0 ~ 3 0 °C の温度で反応させて、一般式 I I の化合物にする。特に好ましくは、一般式 V I の化合物の反応は、イソプロパノール中の 5 M 塩酸溶液中で、好ましくは 2 0 ~ 3 0 °C の温度で行って、相応する塩酸塩の形の一般式 I I の化合物にする。

上記式 $R_3P(CH_2)R^4X$ 、 $(RO)_2-P(=O)-(CH_2)-R^4$ 、 $R^1-C(=O)-H$ 、 $LG-R^1$ 、 $LG-R^6$ 、 $LG-R^8$ 、 $R^5-N=C=O$ 、 $R^7-N=C=S$ 、III、V、 $R^{10}-S(=O)_2-LG$ 、 $R^9-C(=O)-LG$ 及び $R^9-C(=O)-OH$ の化合物は、それぞれ市場で入手することができるか、当業者に公知の通常の方法によっても製造することができる。

10

20

30

40

50

上記反応は、例えば圧力又は成分の添加順序に関してそれぞれ当業者に通常に公知の条件下で実施することができる。場合により、それぞれの条件下で当業者により簡単な予備試験により最適な方法実施を決定することができる。上記反応により得られた中間生成物及び最終生成物はそれぞれ、所望の場合及び（又は）必要な場合に、当業者により通常公知の方法により精製するか及び（又は）単離することができる。適当な精製方法は、例えば抽出法及びクロマトグラフィーによる、例えばカラムクロマトグラフィー又は分取クロマトグラフィーによる方法である。前記した全ての方法並びにそれぞれの中間生成物又は最終生成物の精製するか及び（又は）単離も、部分的に又は完全に不活性雰囲気下で、好ましくは窒素雰囲気下で実施することができる。

【0063】

上記一般式 I、I a 及び I b で表わされる、本発明による置換されたスピロ化合物は、以下、一般式 I で表わされるスピロ化合物として表すだけであり、並びに相応する立体異性体はその遊離塩基の形、遊離酸の形並びに相応する塩の形、特に生理学的に許容できる塩で単離することができる。上記一般式 I で表わされる、それぞれの本発明による置換されたスピロ化合物並びに相応する立体異性体の遊離塩基は、例えば無機又は有機酸、好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸又はアスパラギン酸との反応により、相応する塩、好ましくは生理学的に許容できる塩に変換することができる。上記一般式 I で表わされる、それぞれの置換されたスピロ化合物及び相応する立体異性体の遊離塩基は、同様に遊離酸又は糖代用物、例えばサッカリン、シクラマート又はアセスルファムの塩を用いて、相応する生理学的に許容できる塩に変換することができる。相応して、上記一般式 I で表わされる置換されたスピロ化合物及び相応する立体異性体の遊離酸は、適当な塩基との反応により、相応する生理学的に許容できる塩に変換することができる。例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩 $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$ （式中、 $x = 0, 1, 2, 3$ 又は 4 、R は線状又は分枝状の $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルキル基を示す。）が挙げられる。

【0064】

上記一般式 I で表わされる、本発明による置換されたスピロ化合物及び相応する立体異性体は、場合により、相応する酸、相応する塩基又は前記化合物の塩と同様に、当業者に公知の通常の方法により、溶媒和物の形で、好ましくは水和物の形で得ることができる。

【0065】

上記一般式 I の本発明による置換されたスピロ化合物は、その製造によりその立体異性体の混合物の形で、好ましくはそのラセミ体又はその多様なエナンチオマー及び（又は）ジアステレオマーの他の混合物の形で得られる場合に限り、これらは当業者に公知の通常の方法により分離及び場合により単離することができる。例えば、クロマトグラフィーによる分離法、特に常圧下又は高圧下での液体クロマトグラフィー法、好ましくは MPLC 法及び HPLC 法、並びに分別晶出の方法を挙げることができる。この場合、特に個々のエナンチオマーは、例えばキラル固定相での HPLC を用いるか又はキラル酸、例えば（+）-酒石酸、（-）-酒石酸又は（+）-10-ショウノウスルホン酸を用いる晶出を用いて形成されたジアステレオマーの塩を相互に分離することができる。

【0066】

前記一般式 I で表わされる、本発明による置換されたスピロ化合物及び相応する立体異性体並びにそれぞれの相応する酸、塩基、塩及び溶媒和物は、毒物学的に問題はなくかつ従って医薬品中の製剤学的作用物質として適している。

【0067】

本発明の別の対象は、従って、それぞれ場合により、その純粋な立体異性体、特に対掌体又はジアステレオマー、そのラセミ化合物のうちの1つの形にあるか、又は任意の混合物割合でのその立体異性体混合物、特に対掌体及び（又は）ジアステレオマーの混合物の形にあるか、又はそれぞれ対応する塩の形にあるか、又はそれぞれ対応する溶媒和物の形にある、上記一般式 I で表わされる、本発明による少なくとも1種のスピロ化合物を含

10

20

30

40

50

有し、並びに場合による１種以上の薬学的に許容し得る助剤を含有する医薬である。

【００６８】

この本発明による医薬品は、特にバニロイドレセプター１（VR１／TRPV１）調節のために、好ましくはバニロイドレセプター１（VR１／TRPV１）阻害及び（又は）バニロイドレセプター１（VR１／TRPV１）刺激のために適している。

【００６９】

同様に好ましくは、本発明による医薬品は、少なくとも部分的にバニロイドレセプター１により媒介される障害又は疾患の予防及び（又は）治療のために適している。

【００７０】

本発明の医薬は痛み、好ましくは、急性痛、慢性痛、内臓痛及び神経障害性痛より成る群から選ばれた痛み、関節痛、偏頭痛、うつ病、神経障害、神経外傷、神経変性疾患、好ましくは多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病及びハンチントン病より成る群から選ばれる神経変性疾患、認知機能障害、好ましくは認知欠如状態、特に好ましくは記憶障害、癲癇、気道疾患、好ましくは喘息及び肺炎より成る群から選ばれた気道疾患、咳き、尿失禁、過活動膀胱（OAB）、胃潰瘍、大腸炎症候群、卒中、目への刺激、皮膚刺激、神経性皮膚疾患、炎症性疾患、好ましくは腸の炎症、下痢、掻痒症、摂食障害、好ましくは過食、悪液質、食欲不振及び肥満より成る群から選ばれる障害、薬物依存、薬物乱用、薬物依存後の禁断症状、薬物に対する耐性発現、好ましくは天然又は合成オピオイドに対する耐性発現、ドラッグ依存、ドラッグ乱用、ドラッグ依存における禁断症状、アルコール依存、アルコール乱用及びアルコール依存における禁断症状より成る群から選ばれた疾患１種以上の治療及び（又は）予防に、利尿に、抗ナトリウム利尿に、心臓血管系への影響のために、覚性の増加（Vigilanzsteigerung）に、やる気の増加（Libidosteigerung）に、運動のモジュレーションに、抗不安に、局所麻酔及び（又は）所望されない副作用、好ましくは高熱、高血圧及び気管支狭窄より成る群から選ばれた副作用（これらはバニロイド-受容体１（VR1/TRPV1-受容体）-アゴニスト、好ましくはカプサイシン、レシニフェラトキシン、オルヴァニル（Olvanil）、アルヴァニル（Arvanil）、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌヴァニル（Nuvanil）及びカプサヴァニル（Capsavanil）より成る群から選ばれた上記アゴニストの投与によって生じる副作用）の阻害に最適である。

【００７１】

特に好ましくは、本発明による医薬は、痛み、好ましくは急性痛み、慢性痛、神経障害性痛及び内臓性痛みからなるグループから選択される痛み；偏頭痛；鬱病；神経変性疾患、好ましくは多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病より成る群から選ばれた神経変性疾患、認知機能障害、好ましくは認知欠如状態、特に好ましくは記憶障害；尿失禁；過敏性膀胱（OAB）；薬物依存；薬物乱用；薬物依存における禁断症状；薬物に対する耐性の発生；好ましくは天然又は合成のオピオイドに対する耐性の発生；ドラッグ依存；ドラッグ乱用；ドラッグ依存における禁断症状；アルコール依存症；アルコール乱用及びアルコール依存症における禁断症状より成る群から選ばれた１種以上の疾患の治療及び（又は）予防に適している。

【００７２】

さらに特に好ましくは、本発明による医薬は、痛み、好ましくは急性痛み、慢性痛、神経障害性痛及び内臓性痛みより成る群から選ばれた痛み、及び（又は）尿失禁の治療及び予防に適している。

【００７３】

本発明の他の対象は、バニロイドレセプター１（VR１／TRPV１）調節、好ましくはバニロイドレセプター１（VR１／TRPV１）阻害及び（又は）バニロイドレセプター１（VR１／TRPV１）刺激のための医薬を製造するための、上記除外された化合物を含めた少なくとも１種の本発明によるスピロ化合物並びに場合により１種以上の薬学的に許容し得る助剤の使用である。

【００７４】

少なくとも部分的にバニロイドレセプター 1 により媒介される障害又は疾患の予防及び（又は）治療のための医薬品を製造するための、上記除外された化合物を含めた少なくとも 1 種の本発明による置換されたスピロ化合物並びに場合により 1 種以上の薬学的に許容し得る助剤の使用が好ましい。

【0075】

痛み、好ましくは急性痛、慢性痛、神経障害性痛及び内臓性痛より成る群から選ばれた痛み及び関節痛より成る群から選ばれた、1 種以上の疾患の治療及び（又は）予防のための医薬を製造するための、上記除外された化合物を含めた少なくとも 1 種の本発明による置換されたスピロ化合物並びに場合により 1 種以上の薬学的に許容し得る助剤の使用が好ましい。

10

【0076】

特に、上記除外された化合物を含めた少なくとも 1 種の本発明によるスピロ化合物並びに場合により薬学的に許容し得る助剤を、偏頭痛、鬱病、神経痛、神経損傷、神経変性性疾患、好ましくは多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病及びハンチントン病より成る群から選ばれた、神経変性疾患、認知機能障害、好ましくは認知欠如状態、特に好ましくは記憶障害、てんかん、尿失禁、過敏性膀胱（OAB）、胃潰瘍、過敏性腸症候群、脳卒中、下痢、掻痒；摂食障害、好ましくは過食症、悪液質、拒食症及び肥満症より成る群から選ばれた、摂食障害；薬物依存、薬物乱用、薬物依存における禁断症状、薬物に対する、好ましくは天然又は合成のオピオイドに対する耐性の発生、ドラッグ依存、ドラッグ乱用、ドラッグ依存における禁断症状、アルコール依存、アルコール乱用及びアルコール依存における禁断症状、アルコール依存、アルコール乱用及びアルコール依存における禁断症状より成る群から選ばれた疾患の治療及び（又は）予防のため、利尿のため、抗ナトリウム利尿のため、心臓血管系への影響のための、覚性の増加（Vigilanzsteigerung）に、やる気の増加（Libidosteigerung）のための、運動のモジュレーションのための、抗不安のための、局所麻酔のための及び（又は）所望されない副作用、好ましくは高熱、高血圧及び気管支狭窄より成る群から選ばれた副作用（これらはバニロイド-受容体 1（VR1/TRPV1-受容体）-アゴニスト、好ましくは カプサイシン、レシニフェラトキシン、オルヴァニル（Olvanil）、アルヴァニル（Arvanil）、SDZ-249665、SDZ-249482、ヌヴァニル（Nuvanil）及び カプサヴァニル（Capsavanil）（DA-5018）より成る群から選ばれた上記アゴニストの投与によって生じる副作用）の阻害のための医薬の製造に使用するのが特に好ましい。

20

30

【0077】

特に、少なくとも 1 種の本発明によるスピロ化合物並びに場合による 1 種以上の薬学的に許容し得る助剤の、呼吸器疾患、好ましくは喘息及び肺炎より成る群から選ばれた、呼吸器疾患、咳、目の刺激、皮膚刺激、神経症性の皮膚疾患及び炎症疾患、好ましくは腸の炎症より成る群から選ばれた、1 種以上の疾患の予防及び（又は）治療のための医薬を製造するため使用が好ましい。

【0078】

さらに特に、上記除外された化合物を含めた少なくとも 1 種の本発明による置換されたスピロ化合物並びに場合により 1 種以上の薬学的に許容し得る助剤を、痛み、好ましくは急性痛、慢性痛、神経障害性痛及び内臓性痛より成る群から選ばれた痛み；偏頭痛；鬱病；神経変性疾患、好ましくは多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病より成る群から選ばれた神経変性疾患、認知機能障害、好ましくは認知欠如状態、特に好ましくは記憶障害；尿失禁；過敏性膀胱（OAB）；薬物依存、薬物乱用、薬物依存における禁断症状；薬物に対する、好ましくは天然又は合成のオピオイドに対する耐性の発生、ドラッグ依存、ドラッグ乱用、ドラッグ依存における禁断症状、アルコール依存、アルコール乱用及びアルコール依存における禁断症状、アルコール依存、アルコール乱用及びアルコール依存における禁断症状より成る群から選ばれた、1 種以上の疾患の治療及び（又は）予防のための医薬の製造に使用するのが好ましい。

40

【0079】

50

上記除外された化合物を含めた少なくとも1種の本発明による置換されたスピロ化合物並びに場合により1種以上の薬学的に許容し得る助剤の、痛み、好ましくは急性痛、慢性痛、神経障害性痛及び内臓性痛より成る群から選ばれた痛み及び（又は）尿失禁の治療及び（又は）予防のための医薬を製造するための使用がさらに好ましい。

【0080】

本発明による医薬品は、大人並びに小児及び乳児を含めた子供に投与するのに適している。

【0081】

本発明による医薬品は、液状、半固体又は固体の医薬剤形として、例えば注射溶液、滴剤、液剤、シロップ剤、スプレー剤、懸濁剤、錠剤、パッチ剤、カプセル剤、プラスター、坐剤、軟膏、クリーム、ローション剤、ゲル、エマルジョン、エアロゾルの形で又は多粒子の形で、例えばペレット又は顆粒剤の形、場合によりタブレットに成形され、カプセルに充填され又は液体中に懸濁されて存在しかつそれ自体も投与される形であることができる。

10

【0082】

本発明による医薬品は、上記一般式 I の少なくとも1種の置換されたスピロ化合物（場合によりその純粋な立体異性体、特にエナンチオマー又はジアステレオマー、そのラセミ体の形で、又は前記立体異性体の混合物、特にエナンチオマー又はジアステレオマーの任意の混合比での混合物の形で、又は場合により相応する塩の形で、又はそれぞれの相応する溶媒和物の形で）の他に、例えば、担持材料、充填剤、溶剤、希釈剤、界面活性剤、着色剤、保存剤、崩壊剤、滑剤、離型剤、香料及び結合剤からなるグループから選択することができる通常の他の生理学的に許容できる製剤学的助剤を含有する。

20

【0083】

生理学的に許容される助剤の選択並びにその使用されるべき量は、前記医薬品が、経口、皮下、腸管外、静脈内、腹腔内、皮内、筋肉内、点鼻、バツカル、直腸又は局所、例えば皮膚、粘膜及び目の感染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、好ましくは錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ペレット剤、滴剤、液剤及びシロップ剤の形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を添加されている溶解した形のデポー剤の形又はプラスターの形での本発明による医薬品中に使用される本発明による置換されたスピロ化合物は、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物は、それぞれ本発明による置換されたスピロ化合物を遅延放出することもできる。

30

【0084】

本発明による医薬品の製造は、従来技術から公知の通常的手段、装置、手法及び方法を用いて、例えば"Remington's Pharmaceutical Sciences"、編者A.R. Gennaro、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa、1985、特に第8部、第76章～第93章に記載されているように行われる。相応する記載は本願明細書に援用され、この開示の一部と見なされる。上記一般式 I のそれぞれの本発明によるスピロ化合物の患者に投与すべき量は可変であることができ、例えば患者の体重又は年齢並びに適用種類、適応症及び疾患の重度に依存する。通常では、少なくとも1種のこのような本発明による化合物 0.001～100 mg/kg 患者の体重、好ましくは 0.05～75 mg/kg、特に好ましくは 0.05～50 mg/kg が適用される。

40

【0085】

薬理学的方法：

I. バニロイドレセプター1（VR1/TRPV1レセプター）に関する官能性の試験

試験すべき物質のラットの種類のバニロイドレセプター1（VR1/TRPV1）に対するアゴニスト作用もしくはアンタゴニスト作用を、次のアッセイを用いて測定することができる。このアッセイによりこのレセプターチャンネルを通過するCa²⁺流入を、Ca²⁺敏

50

感性染料 (Typ Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, ライデン、オランダ国) を用いて、蛍光イメージングプレートリーダー (Fluorescent Imaging Plate Reader) (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA) で定量化する。

【0086】

方法：

完全な方法：HAMS F12 栄養素混合物 (HAMS F12 Nutrient Mixture (Gibco Invitrogen GmbH, カールスルーエ、ドイツ国)) 50 mL、

FCS (fetal calf serum, Gibco Invitrogen GmbH, カールスルーエ、ドイツ国、加熱不活性化) 10 体積%；

L-グルタミン (Sigma, ミュンヘン、ドイツ国) 2 mM；

AA 溶液 (抗生物質/抗カビ抗生物質溶液、PAA、パッシング、オーストリア国) 1 質量%；

及び培地 NGF (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, カールスルーエ、ドイツ国) 25 ng/mL

セルカルチャープレート：ポリ-D-リシン被覆された、透明な底部を備えた黒色の 96 ウェルプレート (96 well black/clear plate, BD Biosciences, ハイデルベルク、ドイツ国) を、さらに、ラミニンを PBS (Ca-Mg-free PBS, Gibco Invitrogen GmbH, カールスルーエ、ドイツ国) で 100 µg/mL の濃度に希釈することによりラミニン (Gibco Invitrogen GmbH, カールスルーエ、ドイツ国) で被覆する。ラミニン 100 µg/mL の濃度を有するアリコートを取り出し、-20℃で貯蔵する。このアリコートを PBS で 1:10 の比でラミニン 10 µg/mL に希釈し、それぞれ前記溶液 50 µL をセルカルチャープレートのウェル内へピペットで移す。このセルカルチャープレートを、少なくとも 2 時間 37℃でインキュベーションし、上澄み溶液を吸引し、このウェルを PBS でそれぞれ 2 回洗浄する。この被覆されたセルカルチャープレートを上澄みの PBS と一緒に貯蔵し、これをセルの供給の直前に初めて除去する。

【0087】

セルの調製：

除頭したラットから脊柱を取り出し、この脊柱を直接、冷却した、つまり氷浴中に存在する、AA 溶液 (抗生物質/抗カビ抗生物質溶液、PAA、パッシング、オーストリア国) 1 体積% (体積パーセント) を添加した HBS 緩衝液 (Hank's buffered saline solution, Gibco Invitrogen GmbH, カールスルーエ、ドイツ国) 中で貯蔵した。この脊柱を縦方向に切断し、筋膜と一緒に髄管を取り出す。引き続き背根神経節 (DRGs; dorsal root ganglia) を取り出し、再び 1 体積% の AA 溶液を添加した冷たい HBS 緩衝液中で貯蔵する。血液の残り及び脊髄神経を完全に除去した DRG をそれぞれ冷たいコラゲナーゼタイプ 2 (PAA、パッシング、オーストリア国) 500 µL 中に移し、37℃で 35 分間インキュベーションする。2.5 体積% のトリプシン (PAA、パッシング、オーストリア国) を添加した後、さらに 37℃で 10 分間インキュベーションする。完全にインキュベーションした後、酵素溶液を注意深くピペットで取り、残留する DRG にそれぞれ完全培地 500 µL を添加する。DRG をそれぞれ数回懸濁させ、カニューレ番号 1、番号 12 及び番号 16 によるシリンジで採取し、50 mL のファルコン試験管中に移し、これに完全培地で 15 mL まで充填する。それぞれのファルコン試験管の内容物を、それぞれ 70 µm のファルコンフィルターインサートにより濾過し、10 分間 1200 の回転数で室温で遠心分離する。生じたペレットをそれぞれ完全培地 250 µL に収容し、セル数を測定する。

【0088】

懸濁液中のセルの数を 3×10^5 /mL に調節し、このそれぞれの懸濁液 150 µL を上記のように被覆されたセルカルチャープレートのウェル中に入れる。培養器中で、前記プレートを 37℃で、5 体積% の CO₂ 及び 95% の相対湿度で 2~3 日間放置する。

【0089】

引き続き、このセルを 2 µM の Fluo-4 及び 0.01 体積% の Pluronic F127 (Molecular

Probes Europe BV、ライデン、オランダ国)と共にH B S S緩衝液(Hank's buffered saline solution、Gibco Invitrogen GmbH、カールスルーエ、ドイツ国)中で30分間37℃で放置し、H B S S緩衝液で3回洗浄し、さらに室温で15分間インキュベーションした後にF L I P Rアッセイでの Ca^{2+} 測定のために使用する。この場合、 Ca^{2+} 依存性の蛍光を物質の添加の前及び後で測定する($\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ 、 $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$)。この定量化は、時間当たりの最大の蛍光強度(F C、Fluorescence Counts)の測定により行う。

【0090】

F L I P Rアッセイ：

このF L I P Rプロトコルは2つの物質添加からなる。まず、試験すべき化合物(10 μM)を前記セルにピペットで添加し、この Ca^{2+} 流入を対照(カプサイシン10 μM)と比較する。それから、前記データをカプサイシン(C P)10 μM の添加による Ca^{2+} 信号に関する活性率%で表す。5分間のインキュベーションの後に、カプサイシン100 nMを適用し、同様に Ca^{2+} の流入を測定する。

10

【0091】

減感作するアゴニスト及びアンタゴニストによりこの Ca^{2+} 流入の抑制が引き起こされる。カプサイシン10 μM による最大に達成可能な阻害と比較した阻害率%を計算する。

【0092】

3回の測定($n = 3$)を実施し、これを少なくとも3回の独立した実験で繰り返す($N = 4$)。

20

【0093】

I I. パニロイドレセプター(V R 1)に関する官能性の試験

試験すべき物質のパニロイドレセプター(V R 1)に対するアゴニスト作用並びにアンタゴニスト作用を、次のアッセイを用いて測定することもできる。このアッセイによりこのチャンネルを通過する Ca^{2+} 流入を、 Ca^{2+} 敏感性染料(Typ Fluo-4、Molecular Probes Europe BV、ライデン、オランダ国)を用いて、蛍光イメージングプレートリーダー(Fluorescent Imaging Plate Reader)(FLIPR、Molecular Devices、Sunnyvale、USA)で定量化する。

【0094】

30

方法：

チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO K1-セル、European Collection of Cell Cultures(ECACC)英国)を、安定にV R 1遺伝子で形質転換する。官能性の試験のために、この細胞をポリ-D-リシンで被覆した、透明な底部を備えた黒色96ウェルプレート(BD Biosciences、ハイデルベルク、ドイツ国)上に25000細胞/ウェルの密度で採取する。一晩中、この細胞を37℃で5%の CO_2 で培養基(Nutrient Mixture Ham's F12、10 Vol-% FCS(Fetal calf serum)、L-プロリン 18 $\mu\text{g}/\text{ml}$)中でインキュベーションする。次の日に、この細胞をFluo-4(Fluo-4 2 μM 、Pluronic F127 0.01体積%、H B S S中の分子プローブ(Hank's緩衝生理食塩溶液))、Gibco(Invitrogen GmbH、カールスルーエ、ドイツ国)と共に30分間37℃でインキュベーションする。引き続き、前記プレートをH B S S緩衝液で3回洗浄し、さらに室温で15分間インキュベーションした後に Ca^{2+} 測定のためにF L I P R中で使用する。この場合、 Ca^{2+} 依存性の蛍光を、試験すべき物質の添加の前及び後で測定する(波長 $\lambda_{\text{ex}} = 488 \text{ nm}$ 、 $\lambda_{\text{em}} = 540 \text{ nm}$)。この定量化は、時間当たりの最大の蛍光強度(F C、Fluorescence Counts)の測定により行う。

40

【0095】

F L I P Rアッセイ：

このF L I P Rプロトコルは2つの物質添加からなる。まず、試験すべき物質(10 μM)を前記セルにピペットで添加し、 Ca^{2+} 流入を対照(カプサイシン10 μM)と比較する(カプサイシン10 μM の添加後の Ca^{2+} シグナルに関する活性率%)。5分間

50

のインキュベーションの後に、カプサイシン 100 nM を適用し、同様に Ca^{2+} の流入を測定する。

【0096】

減感作するアゴニスト及びアンタゴニストによりこの Ca^{2+} 流入の抑制が引き起こされる。カプサイシン 10 μM による最大に達成可能な阻害と比較した阻害率%を計算する。

【0097】

I I I. マウスに関するホルマリン試験

本発明による化合物の抗侵害受容作用の測定のための試験は、オスのマウスに関するホルマリン試験（NMR I、体重 20～30 g、Iffa、クレド、ベルギー国）で実施される。

10

【0098】

ホルマリン試験において、D. Dubuisson et al. 著、Pain 1977、4、161-174に従って、第1（早期）相（ホルマリン注射後の0～15分）及び第2（後期）相（ホルマリン注射後の15～60分）を試験する。この早期相は、ホルマリン注射に関する直接的な反応としての急性痛みのモデルを示し、一方で後期相は持続する（慢性）痛みに対するモデルと見なす（T. J. Coderre et al. 著、Pain 1993、52、259-285）。相応する文献記載は本願明細書に援用され、この開示の一部と見なす。

【0099】

本発明による化合物をホルマリン試験の第2相で試験し、慢性／炎症性痛みについての物質作用に関する判断が得られる。

20

【0100】

本発明による化合物の適用方法に依存して、ホルマリン注射の前の本発明による化合物の適用時点を選択する。試験物質 10 mg/kg 体重の静脈内適用を、ホルマリン注射の5分前に行う。この注射は、右後ろ脚の背側への1回のホルマリン皮下注射（20 μL 、1%の水溶液）により行って、自由に運動可能な試験動物で、該当する脚を明らかに舐める及び噛む行動により現れる侵害受容反応を誘導する。

【0101】

引き続き、このホルマリン試験の第2（後期）相中で3分の試験期間（ホルマリン注射の21～24分後）で、前記動物の観察による侵害受容反応を連続的にとえられる。痛み挙動の数量化を、前記動物が試験期間内で該当する脚を舐めている及び噛んでいる秒数の合計により行う。

30

【0102】

この比較を、それぞれ、本発明による化合物の代わりに付形剤（0.9%の塩化ナトリウム水溶液）をホルマリン適用の前に適用された対照を用いて行う。痛み挙動の数値化に基づき、ホルマリン試験における物質作用を相応する対照に対する変化率として測定する。

【0103】

ホルマリン試験における抗侵害受容作用を示す物質の注射の後に、動物の上記挙動、つまり舐める及び噛む行為は減少するか又はなくなる。

40

【0104】

I V. ライジング試験における鎮痛作用の試験

一般式 I の本発明による化合物の鎮痛作用に関する試験を、マウスに関するフェニルキノンにより誘導されるライジング（I.C. Hendershot及びJ. Forsaith (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. 125、237-240により変更）で実施した。相応する文献記載は本願明細書に援用され、この開示の一部と見なされる。

【0105】

このために、体重 25～30 g のオスの NMR I マウスを使用した。化合物投与当たり 10 匹の動物グループは、試験すべき化合物の静脈内投与後の 10 分後に、フェニルキノン（フェニルベンゾキノン、Fa. Sigma, ダイセンコーフェン、ドイツ国；5質量%のエタ

50

ノールを添加しながら溶液を製造、及び45℃の水浴中で貯蔵)の0.02%の水溶液0.3ml/マウスを腹腔内に適用した。これらの動物を個々に観察ケージ中に入れた。プッシュボタンカウンターを用いて、痛み誘導された伸長運動(いわゆる、ライジング反応=後脚を伸ばすと共に身体を伸ばす)の回数を、フェニルキノン投与後の5~20分間でカウントした。対照として、生理食塩水だけを投与された動物で行った。全ての化合物を10mg/kgの標準用量で試験した。

【0106】

次に、実施例を用いて本発明を説明する。この説明は単なる例示にすぎず、全般的な発明思想を制限するものではない。

【0107】

10

実施例：

製造された化合物の収量は最適化されていない。

【0108】

全ての温度は修正されていない。

【0109】

省略記号：

a b s. 無水化

a q. 水性

A q 物質当量

B o c t e r t - ブトキシカルボニル

20

D 日

D C M ジクロロメタン

D M F ジメチルホルムアミド

E t O A c エチルアセタート

E t O H エタノール

g e s. 飽和

M e O H メタノール

N M R 核磁気共鳴スペクトル分析

R T 室温

T H F テトラヒドロフラン

30

使用された化学薬品及び溶剤は、市場で慣用の供給元(Acros、Avocado、Aldrich、Bachem、Fluka、Lancaster、Maybridge、Merck、Sigma、TCI等)から入手したか又は当業者に公知の方法により合成した。

【0110】

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60(0.040~0.063mm)を使用した。

【0111】

薄層クロマトグラフィーによる試験は、E. Merck (Darmstadt)社のHPTLC用製品プレート、シリカゲル60 F 254を用いて実施した。

【0112】

40

溶剤、展開剤又はクロマトグラフィー試験のための混合比は、常に体積/体積で記載されている。

【0113】

この分析は、質量分析及びNMRにより行った。

【0114】

本発明による置換された1-オキサー2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン-誘導体の製造

1. 3-フェニル-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エンの合成

3-フェニル-1-オキサー2, 8-ジアザースピロ[4.5]デセ-2-エン(E)の

50

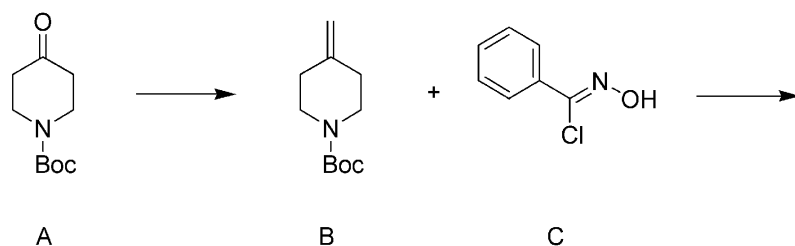
合成は、反応式 2 に示されている。

【0115】

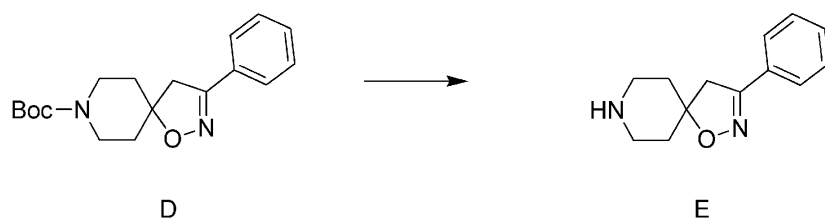
反応式 2 :

【0116】

【化7】



10



20

【0117】

4-メチレン-ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (B) の合成
 メチルトリフェニルホスホニウムブロミド 5.34 g (15 mmol) のジエチルエーテル 50 ml 中の懸濁液に、攪拌しながら 0℃ (氷浴) でカリウム-tert-ブチラート 1.6 g (14 mmol) を添加した。15 分間攪拌した後に、1-Boc-4-ピペリドン (A) 2.00 g (10 mmol) のジエチルエーテル 15 ml の溶液をゆっくりと添加した。この懸濁液を 0℃ でさらに 30 分間攪拌した。10% の NH₄Cl 水溶液 60 ml を添加した後に有機相を分離し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、真空中で溶剤を除去した。シリカゲルでのクロマトグラフィー (ヘキサン:EtOAc=5:1) の後に、4-メチレン-ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (B) 1.71 g (89%) が無色の液体として得られた。

30

【0118】

¹H-NMR-スペクトル(d₆-DMSO): δ = 1.47 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.16-2.19 ppm (m, 4H, CH₂); 3.40-3.44 ppm (m, 4H, CH₂); 4.74 (s, 2H, C=CH₂)。

【0119】

1-クロロ-1-ヒドロキシイミノ-メチル-ベンゼン (C) の合成

ベンズアルデヒドキシム (3.5 g, 28.9 mmol) の DMF (30 ml) 中の溶液に、室温で N-クロロスクシンイミド (4.63 g, 34.7 mmol) を添加し、その際に温度が短期間に 50℃ に上昇した。この反応混合物を氷浴中で冷却し、室温で 3 時間攪拌し、水 (100 ml) を氷冷下で添加し、エーテル (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を、水 (150 ml) 及び飽和 NaCl 水溶液 (150 ml) で洗浄し、乾燥し、溶剤を真空中で除去した。所望の生成物の 1-クロロ-1-ヒドロキシイミノ-メチル-ベンゼン (C) が、わずかに黄色の固体 (4.28 g) として得られた。

40

【0120】

3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル (D) の合成

4-メチレン-ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (B) (39.5 g, 200 mmol) の DCM (400 ml) 中の溶液に、1-クロロ-1-ヒドロキシイミノ-メチル-ベンゼン (C) (93.6 g, 601 mmol) の DCM (400 ml) 中の溶液を 0℃ でゆっくり滴加した。引き続き、トリエチルアミン (6.7 ml)

50

【 0 1 2 1 】

3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル(D) (3.08g、9.73mmol)のMeOH(90ml)中の溶液に、0℃で濃HCl(16.5ml)を添加した。この反応生成物を一晩中攪拌し、溶剤を真空中で除去し、残留物をゆっくりと冷却したエーテル(500ml)に添加した。48時間後に微細な沈殿物が生じ、これを吸引し、乾燥した。所望の生成物(1.87g、理論値の76%)が白色の固体として得られた。

【 0 1 2 2 】

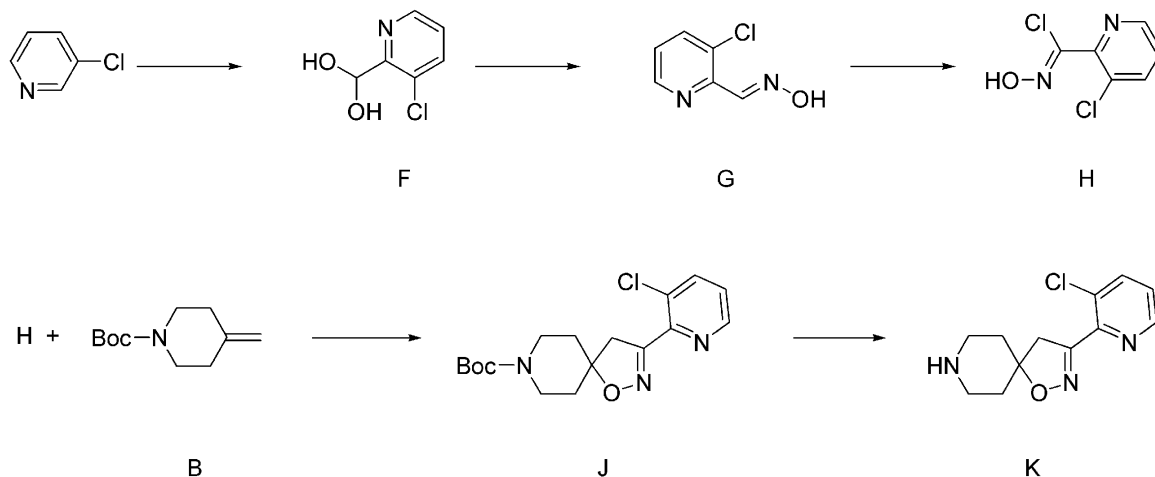
3-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン (K) の合成は反応式 3 に示されている。

【 0 1 2 3 】

反応式 3 :

【 0 1 2 4 】

【化 8】



【 0 1 2 5 】

3-クロロピリジン-2-カルバルデヒド (F) の合成

N, N-ジメチルアミノエタノール (10.65 g、120 mmol) の無水 THF (70 ml) 中の溶液に、-5℃でアルゴン下で25分間にn-ブチルリチウム (96 ml、240 mmol) のヘキサン中の2.5 Mの溶液を添加した。この反応混合物を0℃で30分間攪拌し、-70℃に冷却した。-70~-65℃の温度で、3-クロロピリジン (3.8 ml、4.5 g、40 mmol) の無水 THF (60 ml) 中の溶液を10分間に添加し、さらに1時間この温度で攪拌した。引き続き、THF (100 ml) 中の無水 DMF (12.3 ml、11.7 g、160 mmol) の添加を15分間に-65~-60℃で行った。この暗褐色の溶液を1時間に10℃に温めた。-20~-10℃の温度で、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で加水分解した (120 ml)。引き続き、このバッチを0℃で30分間攪拌した。この相は分離しなかった。有機溶剤を真空中で除去した。残留物を DCM (120 ml) で抽出した。この相を分離した。水相を DCM (3×120 ml) で抽出した。有機相を合わせ、乾燥せずに濃縮した。この残留物は褐色油状物

であり、これに水（4×50ml）を添加しかつデカントすることによりさらに精製した。DCM（250ml）及び硫酸ナトリウムの添加の後に、この混合物を一晩中乾燥し、引き続き濃縮した。この場合、3-クロロピリジン-2-カルバルデヒド（F）の粗製生成物が水和物として得られた（褐色油状物8.73g、理論収量6.3g）。この粗製生成物をクロマトグラフィーにより精製することはできなかった。これをさらに精製することなしに使用した。

【0126】

クロロピリジン-2-カルバルデヒドオキシム（G）の合成

アルデヒド水和物F（6.3g、40ml）をEtOH（170ml）中に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩（4.16g、60mmol）及びアンバーリスト（Amberlyst A 21）（25.5g、塩基性イオン交換体）を順番に添加した。この反応混合物を室温で20時間攪拌し、前記イオン交換体を引き続き濾過により分離した。濾液を濃縮し、固体の褐色残留物を水（3×50ml）で洗浄し、濾過により分離した。この粗製生成物をDCM（30ml）中に収容し、30分間攪拌した。固体を、引き続き濾過により分離し、DCM（2×8ml）で洗浄した。ベージュ色の固体が収率45%（2.79g）で得られた。

【0127】

4-（3-クロロピリジン-2-イル）ヒドロキシモイルクロリド（H）の合成

化合物G（8.61g、55.0mmol）の無水DMF（70ml）中の溶液に、N-クロロスクシンイミド（8.94g、66.0mmol）の無水DMF（50ml）中の溶液を30～40℃の温度で20分間に添加した。必要な場合に、氷浴で冷却した。透明な反応混合物を室温で3時間攪拌し、引き続きジエチルエーテル（600ml）及び水（400ml）を添加した。この相を分離した。この水相を、ジメチルエーテル（200ml）で抽出した。合わせた有機相を水（300ml）及び飽和NaCl溶液（200ml）で順番に洗浄した。この有機相を乾燥し、濃縮した。化合物Hの粗製生成物が褐色固体（8.1g、77%）として得られ、これを直ぐにさらに反応させた。

【0128】

3-（3-クロロピリジン-2-イル）-1-オキサー-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル（J）の合成

無水THF（80ml）中に溶かした化合物H（8.1g、42.4mmol）を、0℃で10分間に化合物B（5.97g、30.3mmol）の無水THF（80ml）中の溶液に添加した。この混合物に、0℃で、トリエチルアミン（23.7ml、17.1g、170mmol）の無水THF（30ml）中の溶液を15分間に添加した。反応が極めて発熱性であったので、氷/食塩混合物中で冷却した。添加の間に固体が沈殿した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。このバッチの後処理のために、水（120ml）を添加し、THFを真空中で除去した。この残留した水相を、DCM（130ml）で抽出した。この有機相を、10%のクエン酸溶液（2×150ml）及び飽和NaCl溶液（150ml）で順番に洗浄した。この有機相を乾燥し、濃縮した（11.4g、褐色油状物）。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（400g）；EtOAc/シクロヘキサン1：3（1.7L）、EtOAc/シクロヘキサン1：2（2.4L）、EtOAc/シクロヘキサン1：1（0.6L）〕。化合物Jが融点97～102℃の無色の固体として収率20%（2.1g）で得られた。

【0129】

3-（3-クロロピリジン-2-イル）-1-オキサー-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン（K）の塩酸塩としての合成

前記化合物J（2.1g、5.97mmol）をDCM（35ml）中に溶かし、プロパン-2-オール（23.8ml、119mmol）中の5Nの塩酸溶液を添加した。2時間の反応時間の後に、化合物Kの塩酸塩が無色の固体として沈殿し、融点241～245℃で収率99%（1.7g）で単離した。

【0130】

【化 9】



30

40

50

中で冷却した。添加の間に固体が沈殿した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。この固体を吸引濾過し、濾液を濃縮し、暗褐色の油状の残留物をジエチルエーテル(300ml)と水(120ml)と共に10分間攪拌した。相分離した後にこの水相をジエチルエーテル(2×100ml)で抽出した。この合わせた有機抽出物を、10%のクエン酸溶液(2×150ml)及び飽和NaCl溶液(100ml)で順番に洗浄した。この有機相を乾燥し、約50mlにまで濃縮した。この溶液に白濁するまでn-ヘキサンを添加し、次いで-18℃で24時間保存した。所望の生成物Nは、副生成物で汚染されて明褐色の固体(3.81g)として沈殿し、これを吸引した。この濾液を濃縮し、暗褐色の油状の残留物をクロマトグラフィー[シリカゲル60(200g);シクロヘキサン/EtOAc5:1(1900ml);3:1(1100ml)]により分離した。所望の生成物N1.0gが得られ、この生成物はなお不純物を含有していた。

10

【0136】

3-(チアゾール-2-イル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン(O)の合成

前記化合物N(3.8g、11.75mmol)をDCM(55ml)中に溶かし、プロパン-2-オール(43ml、235mmol)中の5.5Nの塩酸溶液を添加した。直ぐに固体が沈殿した。1時間の反応時間の後に固体を吸引濾過し、このバッチを濃縮した。得られた明褐色の油状物に、ジエチルエーテル(20ml)及びEtOH(2ml)を添加し、室温で7時間攪拌した。得られた固体(1.0g)を吸引濾過し、この濾液を16時間攪拌した。さらに固体(618mg)を得ることができた。両方の濾液を合わせた。所望の生成物Oが、この場合に、融点244~251℃の黄色の化合物として収率53%で単離された。

20

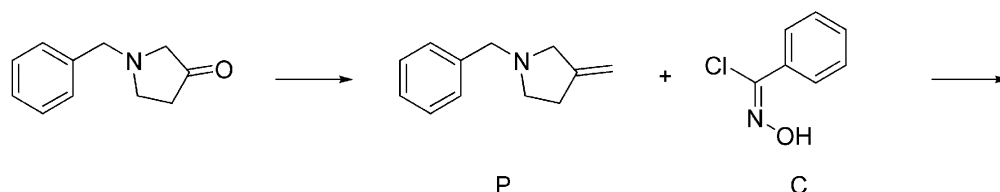
【0137】

4. 3-フェニル-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-エン(R)の合成

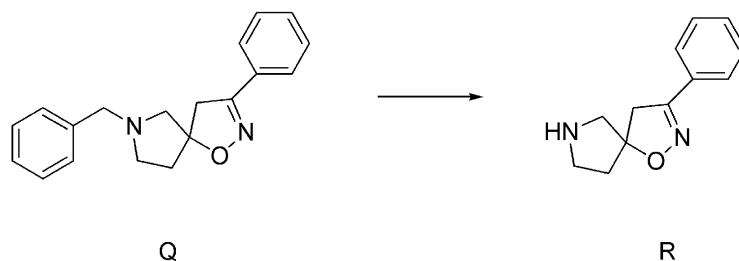
3-フェニル-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノンの合成は反応式5に示されている。

【0138】

【化10】



30



40

【0139】

1-ベンジル-3-メチルピロリジン(P)の合成

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(7.5g、21mmol)の乾燥THF(20ml)中の懸濁液に、カリウム-tert-ブチレート(2.1g、18.8mmol、無水THF20ml中に溶解)をアルゴン下で0℃で30分間に添加した。黄色の反応混合物を0℃で30分間攪拌し、その後で1-ベンジル-ピロリジン-3-オン(2.56g、15mmol、無水THF(20ml)中に溶解)を0℃で30分間に滴加した

50

。得られた混合物を、0℃で30分間放置し、1時間で室温にし、さらに15時間攪拌した。後処理のために、このバッチを飽和NH₄Cl溶液(50ml)に注ぎ、引き続きEtOAc(3×20ml)で抽出した。所望の生成物Pを、2N HCl(20ml)で抽出することにより相応する塩酸塩に変換した。この有機相を水(3×20ml)で洗浄し、合わせた水相をK₂CO₃で塩基性にした。所望の生成物Pが油層の形で生じ、これをEtOAc(3×20ml)で新たに抽出することにより分離した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥しかつ溶剤を除去した後に、所望の沈殿物Pが十分に純粋な形で生じた(2.17g、83%)。

【0140】

7-ベンジル-3-フェニル-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-エン(Q)の合成

10

1-ベンジル-3-メチレンピロリジン(P)(2.18g、12.6mmol)の無水DCM(25ml)中の溶液に、10分間に0℃で化合物C(3.9g、25.2mmol、無水DCM(25ml)中に溶解)を滴加した。この混合物に、0℃で、トリエチルアミン(14ml、10.2g、100.1mmol)の無水DCM(25ml)中の溶液を10分間に添加した。反応が極めて発熱性であったので、氷/食塩混合物中で冷却した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。このバッチの後処理のために、DCM(50ml)及び水(70ml)を添加した。この相を分離した。水相をDCM(2×20ml)で抽出した。合わせた有機相を、水(50ml)及び飽和NaCl溶液(50ml)で順番に洗浄し、引き続き乾燥し、濃縮した(5.3g、黄色の油状物)。この残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した[シリカゲル60(500g);EtOAc/シクロヘキサン1:2(3L)]。所望の化合物Qが融点31~40℃の固体として収量(2.4g、65%)で得られた。

20

【0141】

3-フェニル-1-オキサ-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノン-2-エン(R)の合成

化合物Q(700mg、2.1mmol)をTHF(80ml)及びMeOH(10ml)からなる混合物中に溶かし、パラジウム触媒(Pd/C、5%、555mg)を添加し、室温で合計で2.5時間、3barの水素圧にさらした。前記触媒を、フリットを用いて除去した。溶剤の除去後に、油状の残留物420mg(理論収量424mg)が得られ、これは十分に所望の生成物Rからなり、さらに精製することなしに使用した。

30

【0142】

5. 6-メチル-3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン(U)の合成

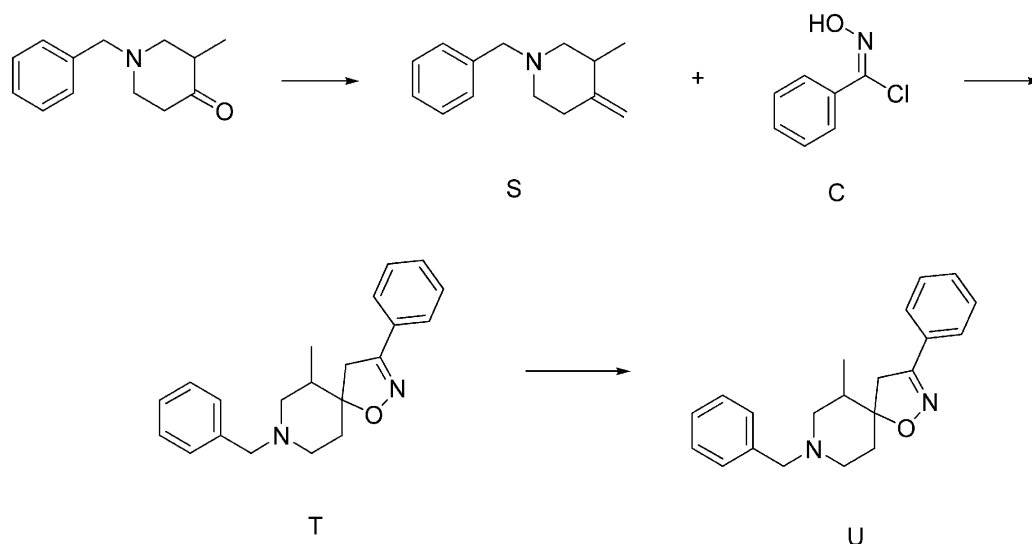
6-メチル-3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エンの合成は反応式6に示されている。

【0143】

反応式6:

【0144】

【化 1 1】



10

【0 1 4 5】

1-ベンジル-3-メチル-4-メチレンピペリジン (S) の合成

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (7.5 g、21 mmol) の乾燥 THF (20 ml) 中の懸濁液に、カリウム-tert-ブチレート (2.1 g、18.8 mmol、無水 THF 20 ml 中に溶解) をアルゴン下で 0℃ で 30 分間に添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、その後で 1-ベンジル-3-メチル-4-メチレンピペリジン-4-オン (3.05 g、15 mmol、無水 THF (20 ml) 中に溶解) を 0℃ で 30 分間に滴加した。この混合物を、0℃ で 30 分間攪拌し、1 時間で室温にし、さらに 15 時間攪拌した。後処理のために、このバッチを飽和 NH₄Cl 溶液 (50 ml) に注ぎ、引き続き EtOAc (3 × 20 ml) で抽出した。所望の生成物 S を、2 N HCl (20 ml) で抽出することにより相応する塩酸塩に変換した。この有機相を水 (3 × 20 ml) で洗浄し、合わせた水相を K₂CO₃ で塩基性にした。生成物 S が油層の形で生じ、これを EtOAc (3 × 20 ml) で新たに抽出することにより分離した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥しかつ溶剤を除去した後に、所望の沈殿物 S が十分に純粋な形で生じた (2.50 g、83%)。

20

30

【0 1 4 6】

8-ベンジル-6-メチル-3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン (T) の合成

化合物 S (2.5 g、14.45 mmol) の無水 DCM (25 ml) 中の溶液に、化合物 C (4.49 g、28.9 mmol、無水 DCM (25 ml) 中に溶解) を 0℃ で 10 分間に滴加した。この混合物に、0℃ で、トリエチルアミン (16 ml、11.7 g、115.6 mmol) の無水 DCM (25 ml) 中の溶液を 10 分間に添加した。反応が極めて発熱性であったので、氷/食塩からなる混合物中で冷却した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。このバッチの後処理のために、DCM (50 ml) 及び水 (70 ml) を添加した。この相を分離した。この水溶液を DCM (2 × 20 ml) で抽出した。この合わせた有機相を水 (50 ml) 及び飽和 NaCl 溶液 (50 ml) で順番に洗浄し、引き続き乾燥し、濃縮した (4.9 g、黄色の油状物)。この残留物を、カラムクロマトグラフィーにより精製した [シリカゲル 60 (500 g) ; EtOAc/シクロヘキサン 1 : 2 (3 L)]。所望の生成物が、融点 101 ~ 108℃ のジアステレオマー混合物として収量 (2.28 g、50%) で得られた。

40

【0 1 4 7】

6-メチル-3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン (U) の合成

化合物 T (600 mg、1.65 mmol) に MeOH (50 ml) 中でパラジウム触

50

カルボン酸-tert-ブチルエステル (X) の合成

無水DCM (15 ml) 中に溶かした化合物W (3.33 g、20 mmol) を、0℃で10分間に化合物B (2.81 g、14.3 mmol) のDCM (22 ml) 中の溶液に添加した。この混合物に、0℃で、トリエチルアミン (11.2 ml、80 mmol) の無水DCM (10 ml) 中の溶液を10分間に添加した。反応が極めて発熱性であったので、氷と食塩とからなる混合物で冷却した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。このバッチの後処理のために、DCM (15 ml) 及び水 (45 ml) を添加し、15分間攪拌した。相分離した後にこの水相をDCM (2×45 ml) で抽出した。この相を分離した。この有機相を、10%のクエン酸溶液 (2×30 ml) 及び飽和NaCl溶液 (30 ml) で順番に洗浄した。この有機相を乾燥し、濃縮した (5.3 g、褐色油状物)。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 (180 g) ; シクロヘキサン/EtOAc 7:1 (1200 ml) ; 5:1 (900 ml)]。所望の生成物Xが収量681 mg (11%) で得られた。

10

【0154】

3-ベンジル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン (Y) の合成

化合物X (670 mg、2.0 mmol) をDCM (20 ml) 中に溶かし、プロパン-2-オール (7.3 ml、40 mmol) 中の5.5 Nの塩酸溶液を添加した。4時間の反応時間の後にこのバッチを約10 mlに濃縮し、引き続き氷浴中で攪拌した。生じた固体を吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。3-ベンジル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エンの塩酸塩395 mg (74%、融点198~204℃) が得られた。

20

【0155】

この塩酸塩 (340 mg、1.27 mmol)、DCM (20 ml) 及び飽和NaHCO₃溶液 (10 ml) を1時間攪拌した。相分離した後にこの水相をDCM (2×10 ml) で抽出した。この有機抽出物を乾燥し、濃縮した。3-ベンジル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エンが、融点51~54℃で収率98% (286.5 mg) で得られた。

【0156】

7. 3-フェネチル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン (CC) の合成

30

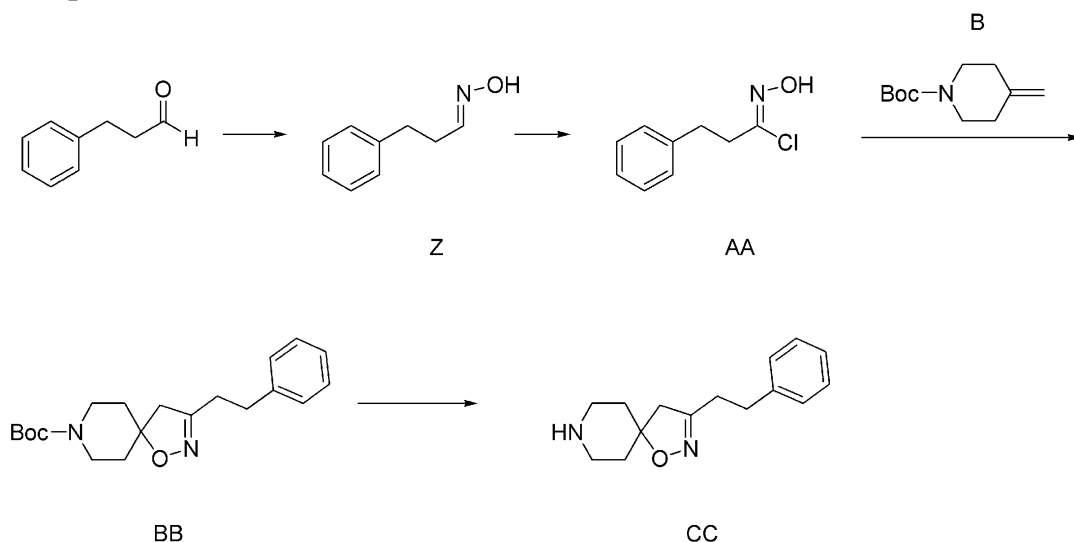
3-フェネチル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エンの合成は、次の反応式8に示されている。

【0157】

反応式8:

【0158】

【化 1 3】



10

【0159】

3-フェニルプロピオンアルデヒド-オキシム (Z) の合成

フェニルプロピオンアルデヒド (3.35 g、3.3 mmol、25 mmol) を、EtOH (90 ml) 中に溶かし、攪拌しながら、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.6 g、37.5 mmol) 及び無水ピリジン (2.42 ml、30 mmol) を順番に添加した。4時間攪拌した後、この溶剤を真空中で除去し、残留物をトルエン (1×50 ml) 中に収容し、この溶剤を新たに真空中で除去した。油状の残留物を EtOAc (50 ml) 及び水 (30 ml) と共に15分間攪拌した。引き続き相を分離した。この有機相を水 (2×20 ml) で洗浄し、乾燥し、濃縮した。この得られた油状物 (4.71 g) は著しく汚染されていて、部分的にしか晶析しなかった。これをn-ヘキサン (20 ml) 中に溶かし、5℃で18時間保存した。生じた板状結晶を吸引濾過した。化合物Zは収率24% (892 mg) で融点85~93℃を有する白色固体として得られた。

20

【0160】

3-フェニルプロパンヒドロキシモイルクロリド (AA) の合成

化合物Z (2.06 g、13.8 mmol) の無水DMF (10 ml) 中の溶液に、N-クロロスクシンイミド (2.24 g、16.6 mmol) の無水DMF (11 ml) 中の溶液を30~40℃の温度で20分間に添加した。必要な場合に、氷浴で冷却した。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、引き続きジエチルエーテル (120 ml) 及び水 (80 ml) を添加した。この相を分離した。水相をジエチルエーテル (2×50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液を水 (80 ml) 及び飽和NaCl溶液 (100 ml) で順番に洗浄した。この有機相を乾燥し、濃縮した。3-フェニルプロパンヒドロキシモイルクロリドが明緑色の油状物 (2.47 g) として得られ、これを直ぐにさらに反応させた。

30

【0161】

3-フェネチル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル (BB) の合成

40

無水DCM (10 ml) 中に溶かした化合物BB (2.47 g、13.8 mmol) を、0℃で10分間に化合物B (1.94 g、9.85 mmol) の無水DCM (15 ml) 中の溶液に添加した。この混合物に、0℃で、トリエチルアミン (7.75 ml、55.2 mmol) の無水DCM (10 ml) 中の溶液を10分間に添加した。反応が極めて発熱性であったので、氷/食塩混合物中で冷却した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。このバッチの後処理のために、DCM (10 ml) 及び水 (30 ml) を添加し、15分間攪拌した。相分離した後にこの水相をDCM (2×45 ml) で抽出した。この相を分離した。この有機相を、10%のクエン酸溶液 (2×20 ml) 及び飽和NaCl溶液 (20 ml) で順番に洗浄した。この有機相を乾燥し、濃縮した。明褐色の油状物

50

3. 88 gが得られ、これをゆっくりと晶析させた。この粗製生成物をシクロヘキサン (20 ml) と EtOAc (3 ml) と共に完全な溶液になるまで加熱し、引き続き氷浴中で冷却した。生じた固体を吸引濾過し、シクロヘキサン (10 ml) で洗浄した。所望の生成物 BB が収率 26 % (1.22 g) で融点 121 ~ 124 °C で白色固体として得られた。

【0162】

3-フェネチル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン (CC) の合成

化合物 BB (1.1 g, 3.2) を DCM (20 ml) 中に溶かし、プロパン-2-オール (11.6 ml, 64 mmol) 中の 5.5 N の塩化水素溶液を添加した。2 時間の反応時間の後にこのバッチを約 10 ml に濃縮し、引き続き氷浴中で攪拌した。生じた固体を吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。3-フェネチル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エンの塩酸塩 799 mg (89 %、融点 252 ~ 254 °C) が得られた。

【0163】

この塩酸塩 (733 mg, 2.6 mmol)、DCM (30 ml) 及び飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 ml) を 1.5 時間攪拌した。相分離した後にこの水相を DCM (2 × 10 ml) で抽出した。この合わせた有機抽出物を乾燥し、濃縮した。3-フェネチル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エンが、融点 106 ~ 109 °C で収率 97 % (617 mg) で得られた。

【0164】

3-(4-クロロフェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルの合成

無水 DCM (120 ml) 中に溶かした塩化物の 4-クロロフェニルヒドロキシモイルクロリド (14.7 g, 77.3 mmol) を 0 °C で 10 分間にオレフィンの tert-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート (11.5 g, 58.5 mmol) の無水 DCM (80 ml) 中の溶液に滴加した。この混合物に、0 °C で、トリエチルアミン (47 ml, 33.8 g, 334 mmol) の無水 DCM (50 ml) 中の溶液を 15 分間に添加した。反応が極めて発熱性であったので、氷/食塩中で冷却した。添加の間にトリエチルアミン塩酸塩が沈殿した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。このバッチの後処理のために、DCM (30 ml) 及び水 (130 ml) を添加した。この相を分離した。この有機相を、10 % のクエン酸溶液 (2 × 150 ml) 及び飽和 NaCl 水溶液 (100 ml) で順番に抽出した。この有機相を乾燥し、濃縮した (22.8 g、黄色の固体)。この残留物にジエチルエーテル (100 ml) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。固体が残留し、これを濾過により分離し、ジエチルエーテル (2 × 40 ml) で洗浄した (10.49 g)。濾液を 25 ml に濃縮し、この場合生じる固体を分離した (1.96 g)。両方の濾液を合わせた。スピロ化合物の 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルが、61 % の収率で融点 138 ~ 141 °C の無色の固体として得られた。

【0165】

3-(4-クロロフェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-塩酸塩の合成

スピロ化合物の 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル (9.48 g, 27.0 mmol) を DCM (150 ml) 中に溶かし、プロパン-2-オール (130 ml, 651 mmol) 中の 5 N の塩酸水溶液を添加した。1.5 時間の反応時間の後に、このバッチを濃縮した。固体の残留物に DCM (50 ml) を添加し、室温で 15 分間攪拌し、吸引濾過し、DCM (2 × 50 ml) で洗浄した。塩酸塩の 3-(4-クロロフェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-塩酸塩が、95 %

の収率 (7.33 g) で融点 284~287℃の無色の固体として得られた。

【0166】

3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルの合成

無水DCM (60 ml) 中に溶かした塩化物の (4-tert-ブチルフェニル) ヒドロキシモイルクロリド (16.9 g、83.1 mmol) を 0℃で 10 分間にオレフィンの tert-ブチル 4-メチレンピペリジン-カルボキシラート (11.5 g、58.5 mmol) の無水DCM (80 ml) 中の溶液に滴加した。この混合物に、0℃で、トリエチルアミン (47 ml、33.8 g、334 mmol) の無水DCM (50 ml) 中の溶液を 15 分間に添加した。反応が極めて発熱性であったので、氷/食塩中で冷却した。添加の間にトリエチルアミン-塩酸塩が沈殿した。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。このバッチの後処理のために、DCM (30 ml) 及び水 (130 ml) を添加した。この相を分離した。この有機相を、10%のクエン酸溶液 (2×150 ml) 及び飽和 NaCl 水溶液 (150 ml) で順番に抽出した。この有機相を乾燥し、濃縮した (24.0 g、明褐色の油状物)。この残留物に n-ヘキサン (50 ml) を添加し、室温で 20 分間攪拌した。固体が残留し、これを濾過により分離し、n-ヘキサン (3×30 ml) で洗浄した。スピロ化合物の 3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルが、61%の収率で融点 172~173℃の無色の固体として得られた。

【0167】

3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノメチルフェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルの合成

無水THF (50 ml) 中に溶かした塩化物の 3-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノフェニル-ヒドロキシモイルクロリド (6.16 g、23.09 mmol) を 0℃で 15 分間にオレフィンの tert-ブチル 4-メチレンピペリジン-カルボキシラート (3.24 g、16.5 mmol) の無水THF (30 ml) 中の溶液に滴加した。この混合物に、0℃で、トリエチルアミン (13 ml、9.4 g、92.3 mmol) の無水THF (15 ml) 中の溶液を 10 分間に添加した。反応が極めて発熱性であったので、氷/食塩中で冷却した。添加の間にトリエチルアミン-塩酸塩が沈殿した。この反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。このバッチの後処理のために、水 (60 ml) を添加し、THF を真空中で除去した。DCM (100 ml) 及び水 (20 ml) の添加の後に褐色の固体が生じ、これを相分離の前に除去した。有機相に 10%のクエン酸溶液 (100 ml) を添加し、その際、もう一回褐色の固体が生じ、これを 4 時間攪拌した後に初めて濾過により分離した。この濾液の相を分離した。この有機相を、10%のクエン酸溶液 (100 ml) 及び飽和 NaCl 水溶液 (100 ml) で順番に抽出した。この有機相を乾燥し、濃縮した (6.1 g、明褐色の油状物)。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 (300 g) ; EtOAc/シクロヘキサン 1:2 (3.2 L)、1:1 (2 L)]。スピロ化合物の 3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノメチルフェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステルが、収量 1.4 g (20%) で融点 178~182℃のベージュ色の固体として得られた。

【0168】

N-[2-フルオロ-4-(1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-3-イル)フェニル]メタン]メタン-スルホンアミド 塩酸塩の合成

スピロ化合物の 3-(3-フルオロ-4-メタンスルホニルアミノメチルフェニル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-tert-ブチルエステル (1.38 g、3.23 mmol) を DCM (30 ml) 中に溶かし、プロパン-2-オール (12.9 ml、64.7 mmol) 中の 5 N の塩酸水溶液を添加した。2 時間の反応時間の後に、塩酸塩の N-[2-フルオロ-4-(1-オキサー-2

、8-ジアザスピロ〔4.5〕デセ-2-エン-3-イル)フェニル〕メタン-スルホンアミド 塩酸塩を濾過により除去し、DCM (2×10 ml)で洗浄した(0.878 g)。この濾液にジエチルエーテル(50 ml)を添加し、30分間攪拌した。この場合、さらに他の塩酸塩が生じた。塩酸塩のN-〔2-フルオロ-4-(1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔4.5〕デセ-2-エン-3-イル)フェニル〕メタン-スルホンアミド 塩酸塩が、全体の収率87%(1.02 g)で融点269~274℃の無色の化合物として得られた(AS4492)。

【0169】

8-ベンジル-3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔4.6〕ウンデセ-2-エンの合成

1-ベンジル-4-メチレンアゼパン(0.94 g、4.7 mmol)の無水DCM (25 ml)中の溶液に、0℃で10分間に、無水DCM (25 ml)中に溶かした塩化物の1-クロロ-1-ヒドロキシイミノ-メチル-ベンゼン(1.4 g、9.4 mmol)を滴加した。この混合物に、0℃で、トリエチルアミン(5.2 ml、3.8 g、54.4 mmol)の無水DCM (25 ml)中の溶液を10分間に添加した。反応が極めて発熱性であったので、氷/食塩中で冷却した。添加の間にトリエチルアミン-塩酸塩が沈殿した。この反応混合物を室温で24時間攪拌した。このバッチの後処理のために、DCM (30 ml)及び水(40 ml)を添加した。この相を分離した。この水溶液をDCM (2×20 ml)で抽出した。この合わせた有機相を水(50 ml)及び飽和NaCl水溶液(50 ml)で順番に洗浄し、引き続き乾燥し、濃縮した(2.1 g、黄色の油状物)。この残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。[シリカゲル60(120 g); EtOAc/シクロヘキサン1:1(1.5 L)]。スピロ化合物の8-ベンジル-3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔4.6〕ウンデセ-2-エンが収量0.9 g(60%)で融点42~57℃のベージュ色の固体として得られた。

【0170】

3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔4.6〕ウンデセ-2-エン-8-カルボン酸-ベンジルエステルの合成

湿分の遮断下で、ベンジル化合物の8-ベンジル-3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔4.6〕ウンデセ-2-エン(830 mg、2.6 mmol)の無水トルエン(30 ml)中の溶液に、室温で攪拌しながら、クロロギ酸-ベンジルエステル(0.7 ml、5 mmol)を10分間に添加した。DC中で既に2時間後にほとんど出発物質は検出されなかったが、このバッチをさらに室温で15時間放置した。後処理のために、この反応混合物にまずEt₃N(2 ml、14.5 mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。引き続き、この反応混合物に1N HCl(30 ml)を添加した。この有機相を分離し、水溶液をEtOAc(3×20 ml)で抽出した。合わせた有機相を、H₂O(10 ml)並びに飽和NaHCO₃水溶液(10 ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、引き続き濃縮した。この粗製生成物のクロマトグラフィーによる精製(展開剤:シクロヘキサン/EtOAc 4:1)により、3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔4.6〕ウンデセ-2-エン-8-カルボン酸-ベンジルエステルが収量823 mg(97%)で無色の油状物として得られた。

【0171】

3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔4.6〕ウンデセ-2-エンの合成

アミンの3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔4.6〕ウンデセ-2-エン-8-カルボン酸ベンジルエステル(770 mg、2.11 mmol)にMeOH(50 ml)中でパラジウム触媒(Pd/C、5%、500 mg)を添加し、室温で45分間水素化した(水素圧:2 bar)。この触媒を、1 cmの高さの層のセライトを備えたフリットを用いて除去した。この溶剤を真空中で留去した。アミンの3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザスピロ〔4.6〕ウンデセ-2-エンが収量434 mg(89%)で明黄色の油状物として得られた。

【0172】

8. 一般式 I I のアミンと、一般式 $R^5-N=C=O$ 若しくは $R^7-N=C=S$ のイソシアナート若しくはチオイソシアナートとの反応のための一般的な手法

a. マニュアルによる合成

一般的な手法:

アミン (2 mmol) の無水 THF (20 mL) の溶液に、アルゴン下で室温でイソシアナート (2 mmol) を 10 分間に添加した。このバッチを 3 時間攪拌し、引き続き 2 N 水性 HCl (10 mL) を添加した。この酸性の反応混合物を 10 分間攪拌し、引き続き EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で乾燥するまで濃縮した。この残留物を適当な溶剤 (15 mL、ヘキサン、トルエン又は DCM) から再結晶させるか、又はカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、多様な混合物でのヘキサン/EtOAc) で精製した。

10

【0173】

化合物 390 の合成:

3-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド
化合物 K (0.130 g, 0.451 mmol) をトルエン (15 mL) 中に溶かし、トリエチルアミン (0.12 mL, 0.867 mmol) 及び 4-tert-ブチルフェニルイソシアナート (0.08 mL, 0.451 mmol) を順番に添加した。この反応混合物を沸騰温度に加熱し、還流で 3 時間沸騰させた。この反応混合物を室温に冷却後に 36 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和 Na_2HCO_3 溶液 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で乾燥するまで濃縮した。残留物のカラムクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン: EtOAc 1:1) の後に、生成物が収率 83% (0.160 g) で得られた。

20

【0174】

実施例化合物 438 の合成:

3-チアゾール-2-イル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド

化合物 O (0.150 g, 0.578 mmol) をトルエン (15 mL) 中に溶かし、トリエチルアミン (0.12 mL, 0.867 mmol) 及び 4-tert-ブチルフェニルイソシアナート (0.102 mL, 0.578 mmol) を順番に添加した。この反応混合物を沸騰温度に加熱し、還流で 3 時間沸騰させた。この反応混合物を室温に冷却後に 36 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和 Na_2HCO_3 溶液 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で乾燥するまで濃縮した。残留物のカラムクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン: EtOAc 1:1) の後に、生成物が収率 52% (0.120 g) で得られた。

30

【0175】

実施例化合物 370 の合成:

2-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) プロパン-1-オン

アミンの塩酸塩の 3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン (1.5 g, 5.9 mmol) を水 (20 mL) 中に溶かし、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 mL) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。この場合アミンの 3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エンが生じた。これを濾過により分離し、92% (1.17 g) の収率で 115°C の融点を有する無色の固体として得られた。酸の 2-(4-tert-ブチルフェニル) プロピオン酸 (300 mg, 1.45 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の溶液に、N, N'-カルボニルジイミダゾール (235 mg, 1.45 mmol) を添加し、室温で 1.5 時間攪拌した。引き続きアミンの 3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン (346 mg, 1.6 mmol) の添加を行った。室温で 4 日の反応時間の後に

40

50

、透明な反応混合物を濃縮した。この残留物を、DCM (30 ml) 及び 0.5 N 塩酸溶液 (20 ml) 中に収容した。この相を分離した。この有機相を、順番に 0.5 N の水性塩酸 (20 ml)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 15 ml) 及び飽和 NaCl 水溶液 (15 ml) で洗浄した。この有機相を乾燥し、濃縮した。固体の無色の残留物をジエチルエーテル (10 ml) 及び n-ヘキサン (10 ml) からなる混合物中に収容し、室温で 15 分間撹拌した。アミドの 2-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン-8-イル) プロパン-1-オンが、収率 62% (364 mg) で 143~145℃ の融点を有する無色の固体として得られた。

【0176】

実施例化合物 371 の合成：

N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェニル-1-オキサー-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノネ-2-エン-8-カルボキサミド

化合物 R (粗製生成物 420 mg、約 2 mmol) の無水 THF (20 ml) 中の溶液に、アルゴン下で室温で 4-tert-ブチルフェニルイソシアナート (350 mg、2 mmol) を 10 分間に添加した。1 時間後に、この曇った溶液にトリエチルアミン (0.3 ml、2.22 mmol) を添加した。この反応混合物をさらに 2 時間撹拌し、引き続き 2 N HCl 溶液 (10 ml) を添加した。この酸性の反応混合物を 10 分間撹拌し、引き続き EtOAc (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を、飽和 Na₂HCO₃ 溶液 (10 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で乾燥するまで濃縮した。この残留物をトルエン (15 ml) から再結晶させた。所望の生成物の N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェニル-1-オキサー-2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-エン-7-カルボキサミドが、融点 207~208℃ (EtOH から、183~188℃ の間で結晶変換) で収量 415 mg (55%) で得られた。

【0177】

実施例化合物 373 の合成：

3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 6] ウンデセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル) アミド

アミンの 3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 6] ウンデセ-2-エン (430 mg、1.87 mmol) の無水 THF (20 ml) 中の溶液に、アルゴン下で室温で、イソシアナートの 4-tert-ブチルフェニルイソシアナート [350 mg、2 mmol、無水 THF (1 ml) 中に溶解] を 10 分間に添加した。このバッチを室温で 30 分間撹拌し、トリエチルアミン (0.4 ml、2.8 mmol) を添加し、引き続きさらに 2 時間撹拌した。後処理のために、この反応混合物に 1 N の水性 HCl (30 ml) を添加した。この酸性の反応混合物を 10 分間撹拌し、引き続き EtOAc (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を、飽和 NaCl 溶液及び飽和 NaHCO₃ 溶液 (それぞれ 10 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で乾燥するまで濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (展開剤：a：シクロヘキサン/EtOAc = 3 : 1 ; b：シクロヘキサン/EtOAc = 1 : 1) により精製した。化合物の 3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 6] ウンデセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル) アミド (270 mg、融点 137~142℃) が、収率 34% で得られた。

【0178】

実施例化合物 379 の合成：

8-(5-tert-ブチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン

クロロ化合物の 5-tert-ブチル-2-クロロ-1H-ベンズイミダゾール (104.3 mg、0.5 mmol) 及びアミンの 3-フェニル-1-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デセ-2-エン (108.2 mg、0.5 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中に溶かした。この反応体の安定性が不明なために、始めに 2 日間室

10

20

30

40

50

温で攪拌し、次いで温度を6時間で80℃に高め、その後140℃で15時間攪拌しながら加熱した。高めた温度で初めて、DCで反応が観察された。後処理のために、透明な暗褐色の反応混合物に水(30ml)及びジエチルエーテル(20ml)を添加した。この相を分離した。この水相を、ジエチルエーテル(3×15ml)で抽出した。この抽出物を合わせ、飽和NaCl水溶液(5ml)で洗浄し、次いで無水のNa₂SO₄で乾燥した。この溶剤を留去した。この残留物をフラッシュクロマトグラフィー〔シリカゲル60(20g)；溶離剤：シクロヘキサン／EtOAc 1：1(400ml)、1：3(400ml)〕により精製した。この場合、2つの新たな生成物の無極性生成物の8-(5-tert-ブチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ〔4.5〕デセ-2-エン(60.0mg、融点230～236℃、31%)及び極性生成物の8-(5-tert-ブチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ〔4.5〕デセ-2-エン(57.8mg、融点112℃、30%)が単離された。所望の構造は、分析により無色性成分の8-(5-tert-ブチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ〔4.5〕デセ-2-エンだけであった。

【0179】

実施例化合物369の合成：

6-メチル-3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ〔4.5〕デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド

化合物U(粗製生成物320mg、約1.39mmol)の無水THF(20ml)中の溶液に、アルゴン下で室温で4-tert-ブチルフェニルイソシアナート〔260mg、1.48mmol、無水THF(1ml)中に溶解〕を10分間に添加した。このバッチを2時間攪拌し、引き続き2N HCl溶液(10ml)を添加した。この酸性の反応混合物を10分間攪拌し、引き続きEtOAc(3×20ml)で抽出した。合わせた有機相を、飽和NaHCO₃溶液(10ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で乾燥するまで濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(展開剤：シクロヘキサン／EtOAc 7：3)で精製した。6-メチル-3-フェニル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ〔4.5〕デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミドが、収量170mg(30%)でジアステレオ異性体混合物(融点65℃から)として得られた。

【0180】

実施例化合物386の合成：

3-ベンジル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ〔4.5〕デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミド

化合物Y(286mg、1.24mmol)の無水DCM(10ml)中の溶液に、無水DCM(5ml)中に溶かした4-tert-ブチルフェニルイソシアナート(0.218ml、1.24mmol)を室温で20分間滴加した。室温で3.5時間攪拌した後に、この溶液を10%のクエン酸溶液(1×10ml)及び水(1×10ml)で洗浄し、乾燥し、濃縮した。得られた無色の油状物(742mg)はわずかな不純物を含有していた。これにジエチルエーテル(10ml)を添加し、5℃で貯蔵した。生じた固体を吸引濾過し、ジエチルエーテル(5ml)で洗浄した。所望の生成物の3-ベンジル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ〔4.5〕デセ-2-エン-8-カルボン酸-(4-tert-ブチルフェニル)-アミドが、収率73%(369mg)で融点137～139℃で得られた。

【0181】

実施例化合物387の合成：

N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェネチル-1-オキサ-2, 8-ジアザースピロ〔4.5〕デセ-2-エン-8-カルボキサミド

化合物CC(610mg、2.5mmol)の無水DCM(15ml)中の溶液に、無水DCM(5ml)中に溶かした4-tert-ブチルフェニルイソシアナート(0.4

4 ml、2.5 mmol)を室温で20分間滴加した。室温で3時間攪拌した後に、この溶液を10%のクエン酸溶液(1×10 ml)及び水(1×10 ml)で洗浄し、乾燥し、濃縮した。この残留物(683 mg)をジエチルエーテル(10 ml)で18時間攪拌した。生じた固体を吸引濾過し、ジエチルエーテル(5 ml)で洗浄した。目的生成物のN-(tert-ブチルフェニル)-3-フェネチル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキサミドが、収率55%(575 mg)で融点153~154℃で得られた。

【0182】

b. 自動化された合成

まず次の基本溶液を製造した：

溶液I：一般式I Iのアミンのトルエン中の0.05 Mの溶液

溶液II：一般式 $R^5-N=C=O$ のイソシアナートもしくは一般式 $R^7-N=C=S$ のイソチオシアナートのトルエン中の0.1 Mの溶液

溶液I(2 mL)を、セプタムキャップを備えた乾燥したねじ付きガラス中に室温で装入し、溶液II(1 mL)を添加した。この反応混合物を、還流しながら反応器(Trefferreaktor)中で6時間攪拌した。この反応混合物をバイアル中に移し、溶剤をGenevac中で除去した。

【0183】

一般式 $R^5-N=C=O$ の次のイソシアナートが合成のために使用された：フェニルイソシアナート、2-メチルフェニルイソシアナート、m-トリルイソシアナート、p-トリルイソシアナート、2-エチルフェニルイソシアナート、3-エチルフェニルイソシアナート、4-エチルフェニルイソシアナート、2-プロピルフェニルイソシアナート、2-フルオロフェニルイソシアナート、3-フルオロフェニルイソシアナート、4-フルオロフェニルイソシアナート、2-クロロフェニルイソシアナート、3-クロロフェニルイソシアナート、4-クロロフェニルイソシアナート、2-ブロモフェニルイソシアナート、3-ブロモフェニルイソシアナート、4-ブロモフェニルイソシアナート、3-ヨードフェニルイソシアナート、4-ヨードフェニルイソシアナート、2-メトキシフェニルイソシアナート、3-メトキシフェニルイソシアナート、4-メトキシフェニルイソシアナート、2-エトキシフェニルイソシアナート、4-エトキシフェニルイソシアナート、2-(メチルチオ)フェニルイソシアナート、3-(メチルチオ)フェニルイソシアナート、4-(メチルチオ)フェニルイソシアナート、2-イソプロピルフェニルイソシアナート、4-イソプロピルフェニルイソシアナート、4-ブチルフェニルイソシアナート、3-シアンフェニルイソシアナート、2-メトキシカルボニルフェニルイソシアナート、3-メトキシカルボニルフェニルイソシアナート、エチル-2-イソシアナトベンゾアート、3-エトキシカルボニルフェニルイソシアナート、4-エトキシカルボニルフェニルイソシアナート、2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート、3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート、4-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート、1-ナフチルイソシアナート、2-ピフェニルイソシアナート、4-ピフェニルイソシアナート、4-ペンタフルオロスルファニルイソシアナート、2-フェノキシフェニルイソシアナート、4-フェノキシフェニルイソシアナート、4-ベンジロキシフェニルイソシアナート、4-(ジメチルアミノ)フェニルイソシアナート、2,6-ジフルオロフェニルイソシアナート、2,5-ジフルオロフェニルイソシアナート、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート、3,4-ジフルオロフェニルイソシアナート、2,6-ジクロロフェニルイソシアナート、2,3-ジクロロフェニルイソシアナート、2,5-ジクロロフェニルイソシアナート、3,5-ジクロロフェニルイソシアナート、2,4-ジクロロフェニルイソシアナート、3,4-ジクロロフェニルイソシアナート、2,4-ジブロモフェニルイソシアナート、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート、4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナート、3,5-ビス-(ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル)ーフェニルイソシアナート、2ー(トリフルオロメトキシ)ーフェニルイソシアナート、2, 4ージメトキシフェニルイソシアナート、2, 5ージメトキシフェニルイソシアナート、3, 5ージメトキシフェニルイソシアナート、2ーフルオロー5ーメチルフェニルイソシアナート、3ーフルオロー4ーメチルフェニルイソシアナート、3ークロロー2ーメチルフェニルイソシアナート、4ークロロー2ーメチルフェニルイソシアナート、5ークロロー2ーメチルフェニルイソシアナート、3ークロロー4ーメチルフェニルイソシアナート、4ーブロモー2ーメチルフェニルイソシアナート、3ークロロー4ーフルオロフェニルイソシアナート、4ーブロモー2ーフルオロフェニルイソシアナート、3, 5ージメチルフェニルイソシアナート、2, 6ージメチルフェニルイソシアナート、3, 4ージメチルフェニルイソシアナート、2, 5ージメチルフェニルイソシアナート、2, 4ージメチルフェニルイソシアナート、2ーエチルー6ーメチルフェニルイソシアナート、2ーイソプロピルー6ーメチルフェニルイソシアナート、2ーtertーブチルー6ーメチルフェニルイソシアナート、2, 6ージエチルフェニルイソシアナート、2ーエチルー6ーイソプロピルフェニルイソシアナート、2, 6ージイソプロピルフェニルイソシアナート、4ーメトキシー2ーメチルフェニルイソシアナート、2ーメトキシー5ーメチルフェニルイソシアナート、5ークロロー2ーメトキシフェニルイソシアナート、4ーブロモー2, 6ージメチルフェニルイソシアナート、2, 4, 5ートリクロロフェニルイソシアナート、2, 4ージブロモー6ーフルオロフェニルイソシアナート、2ーブロモー4, 6ージフルオロフェニルイソシアナート、5ークロロー2, 4ージメトキシフェニルイソシアナート、3, 4, 5ートリメトキシフェニルイソシアナート、2, 4, 5ートリメチルフェニルイソシアナート、2, 4, 6ートリメチルフェニルイソシアナート、4ートリフルオロメトキシフェニルイソシアナート、nープロピルイソシアナート、nーブチルイソシアナート、シクロヘキシルイソシアナート、2ークロロエチルイソシアナート、3ークロロプロピルイソシアナート、2ーブロモエチルイソシアナート、ベンジルイソシアナート、フェニルエチルイソシアナート、3ーメチルベンジルイソシアナート、4ーメチルベンジルイソシアナート、2ーエチルベンジルイソシアナート、3ーエチルベンジルイソシアナート、4ーエチルベンジルイソシアナート、4ーフルオロベンジルイソシアナート、2ークロロベンジルイソシアナート、1ー(4ーブロモフェニル)エチルイソシアナート、2, 4ージクロロベンジルイソシアナート、3, 4ージクロロベンジルイソシアナート、4ーメトキシベンジルイソシアナート、1ー(1ーナフチル)エチルイソシアナート、2ーメチルベンジルイソシアナート、nーペンチルイソシアナート、4ーtertーブチルフェニルイソシアナート。

【0184】

一般式 $R^7-N=C=S$ の次のイソチオシアナートが合成のために使用された：メチルイソチオシアナート、エチルイソチオシアナート、nープロピルイソチオシアナート、nーブチルイソチオシアナート、nーペンチルイソチオシアナート、nーヘキシルイソチオシアナート、nーヘプチルイソチオシアナート、nーオクチルイソチオシアナート、nーノニルイソチオシアナート、nーデシルイソチオシアナート、nードデシルイソチオシアナート、nーテトラデシルイソチオシアナート、nーオクタデシルイソチオシアナート、イソプロピルイソチオシアナート、イソブチルイソチオシアナート、tertーブチルイソチオシアナート、tertーアミルイソチオシアナート、アリルイソチオシアナート、メタリルイソチオシアナート、クロロメチルチオシアナート、2ークロロエチルイソチオシアナート、2ーメトキシエチルイソチオシアナート、3ーエトキシプロピルイソチオシアナート、3ー(ジエチルアミノ)プロピルイソチオシアナート、シクロプロピルイソチオシアナート、シクロペンチルイソチオシアナート、シクロヘキシルイソチオシアナート、シクロヘキシルメチルイソチオシアナート、シクロオクチルイソチオシアナート、シクロドデシルイソチオシアナート、1ーアダマンチルイソチオシアナート、2ー(イソチオシアナトメチル)ーテトラヒドロフラン、2ー(4ーモルホリノ)エチルイソチオシアナート、3ー(4ーモルホリノ)ープロピルイソチオシアナート、2ーフリルメチルイソチオシアナート、フェニルイソチオシアナート、2ーメチルフェニルイソチオシアナート、3ー

10

20

30

40

50

メチルフェニルイソチオシアナート、p-トリルイソチオシアナート、2-エチルフェニルイソチオシアナート、ベンジルイソチオシアナート、2-フェニルエチルイソチオシアナート、アルファ-メチルベンジルイソチオシアナート、3-フェニルプロピルイソチオシアナート、2-イソプロピルフェニルイソチオシアナート、4-イソプロピルフェニルイソチオシアナート、4-ブチルフェニルイソチオシアナート、2-フルオロフェニルイソチオシアナート、3-フルオロフェニルイソチオシアナート、4-フルオロフェニルイソチオシアナート、2-クロロフェニルイソチオシアナート、3-クロロフェニルイソチオシアナート、4-クロロフェニルイソチオシアナート、2-ブロモフェニルイソチオシアナート、3-ブロモフェニルイソチオシアナート、4-ブロモフェニルイソチオシアナート、2-ヨードフェニルイソチオシアナート、4-ヨードフェニルイソチオシアナート、4-フルオロベンジルイソチオシアナート、1-(4-フルオロフェニル)エチルイソチオシアナート、2-クロロベンジルイソチオシアナート、4-クロロベンジルーイソチオシアナート、2-(4-クロロフェニル)エチルイソチオシアナート、2-(トリフルオロメチル)-フェニルイソチオシアナート、3-(トリフルオロメチル)-フェニルイソチオシアナート、4-(トリフルオロメチル)-フェニルイソチオシアナート、2-(メチルチオ)フェニルイソチオシアナート、3-(メチルチオ)フェニルイソチオシアナート、4-(メチルチオ)フェニルイソチオシアナート、2-メトキシフェニルイソチオシアナート、3-メトキシフェニルイソチオシアナート、4-メトキシフェニルイソチオシアナート、4-メトキシベンジルーイソチオシアナート、2-ニトロフェニルイソチオシアナート、3-ニトロフェニルイソチオシアナート、4-ニトロフェニルイソチオシアナート、3-ピリジルイソチオシアナート、4-シアノフェニルイソチオシアナート、3-シアノフェニルイソチオシアナート、(4-イソチオシアナト-フェニル)-ジメチルアミン、4-ジエチルアミノフェニルイソチオシアナート、4-アセチルフェニルイソチオシアナート、3-カルボニルフェニルイソチオシアナート、4-エトキシフェニルイソチオシアナート、4-イソチオシアナトフェニルアセタート、4-ベンジルオキシフェニルイソチオシアナート、2-メトキシカルボニルフェニルイソチオシアナート、3-メトキシカルボニルフェニルイソチオシアナート、4-メトキシカルボニルフェニルイソチオシアナート、エチル-2-イソチオシアナトベンゾアート、4-エトキシカルボニルフェニルイソチオシアナート、2, 4-ジメチルフェニルイソチオシアナート、2, 6-ジメチルフェニルイソチオシアナート、3, 5-ジメチルフェニルイソチオシアナート、2-エチル-6-メチルフェニルイソチオシアナート、4-ペンタフルオロスルファニルイソチオシアナート、2-エチル-6-イソプロピルフェニルイソチオシアナート、2, 6-ジエチルフェニルイソチオシアナート、2, 6-ジイソプロピルフェニルイソチオシアナート、2-クロロ-6-メチルフェニルイソチオシアナート、5-クロロ-2-メチルフェニルイソチオシアナート、3-クロロ-4-メチルフェニルイソチオシアナート、4-クロロ-2-メチルフェニルイソチオシアナート、4-ブロモ-2-メチルフェニルイソチオシアナート、2-ブロモ-4-メチルフェニルイソチオシアナート、2, 4-ジフルオロフェニルイソチオシアナート、2, 6-ジフルオロフェニルイソチオシアナート、2, 5-ジフルオロフェニルイソチオシアナート、2, 3-ジクロロフェニルイソチオシアナート、2, 6-ジクロロフェニルイソチオシアナート、2, 5-ジクロロフェニルイソチオシアナート、3, 4-ジクロロフェニルイソチオシアナート、2, 4-ジクロロフェニルイソチオシアナート、3, 5-ジクロロフェニルイソチオシアナート、3, 4-ジクロロベンジルイソチオシアナート、4-ブロモ-2-クロロフェニルイソチオシアナート、4-クロロ-3-ニトロフェニルイソチオシアナート、2-クロロ-4-ニトロフェニルイソチオシアナート、5-クロロ-2-メトキシフェニルイソチオシアナート、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアナート、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアナート、4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)イソチオシアナート、3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)-フェニルイソチオシアナート、2-メトキシ-5-メチルフェニルイソチオシアナート、2, 5-ジメトキシフェニルイソチオシアナート、2, 4-ジメトキシフェニルイソチ

10

20

30

40

50

オシアナート、3, 5-ジメトキシフェニルイソチオシアナート、3, 4-ジメトキシフェニルイソチオシアナート、4-メトキシ-2-ニトロフェニルイソチオシアナート、2-メトキシ-4-ニトロフェニルイソチオシアナート、4-メチル-2-ニトロフェニルイソチオシアナート、(2-メトキシ-5-フェニル)フェニルイソチオシアナート、2, 4, 6-トリフルオロフェニルイソチオシアナート、2, 4, 5-トリクロロフェニルイソチオシアナート、2, 4, 6-トリクロロフェニルイソチオシアナート、2, 3, 4-トリクロロフェニルイソチオシアナート、2, 4, 6-トリブromoフェニルイソチオシアナート、2, 4, 6-トリメチルフェニルイソチオシアナート、4-ブromo-2, 6-ジメチルフェニルイソチオシアナート、3, 4, 5-トリメトキシフェニルイソチオシアナート、2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニルイソチオシアナート、2, 3, 4, 5-テトラクロロフェニルイソチオシアナート、ペンタフルオロフェニルイソチオシアナート、1-ナフチルイソチオシアナート、3, 4-メチレンジオキソベンジルイソチオシアナート、トリフェニルメチルイソチオシアナート、4-(trans-4-プロピルシクロヘキシル)フェニルイソチオシアナート、4-tert-ブチルフェニルイソチオシアナート。

10

【0185】

次の本発明による置換されたスピロ化合物を、1aに記載したように製造した。

【0186】

【表 1】

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

	名称	[M+H]
[289]	3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	400.6
[290]	3-p-トリル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	358.5
[291]	3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	412.5
[292]	3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	372.5
[293]	3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	407.0
[294]	3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	428.7
[295]	3-p-トリル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	386.6
[296]	3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	440.5
[297]	3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	416.6
[298]	3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	386.6
[299]	3-(4-クロロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	421.0
[300]	3-p-トリル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	400.6
[301]	3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	454.6
[302]	3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	419.6
[303]	3-tert-ブチル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	372.4
[306]	3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	406.5
[310]	3-tert-ブチル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	330.4
[311]	3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	434.4
[312]	3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	422.6
[319]	3-ナフタレン-2-イル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	442.4
[322]	3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	426.4
[329]	3-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	427.9
[330]	3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	
402	3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	
407	3-(4-イソプロピルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	
408	3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	
424	3-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	
425	3-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	
427	3-(4-シクロヘキシルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	
[364]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	424.53
[369]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	406.54
[371]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	378.49
[372]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	406.54
[373]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	406.54
[374]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	436.57
[375]	N-(1-(4-tert-ブチルフェニル)エチル)-3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	450.59
[376]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	398.56
[377]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	420.57
[378]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	456.99
[385]	6-メチル-3-フェニル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	418.43
[386]	3-ペンジル-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	406.54
[387]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-カルボキシ酸シクロペンチルアミド	420.57

10

20

30

40

【0187】

9. 一般式 I I のアミンと一般式 R⁹-C(=O)-OH のカルボン酸との反応

a. マニュアルによる合成

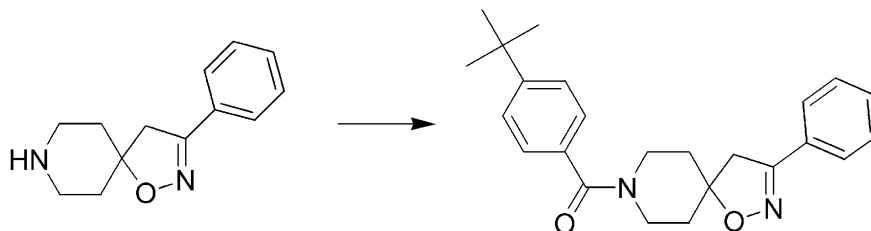
実施例化合物 307 の合成:

(4-tert-ブチルフェニル)-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-メタノン

【0188】

50

【化 1 4】



【0189】

N-エチルジイソプロピルアミン (560 μ l、3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート (133 mg、1 mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (318 mg、1 mmol) 及び 4-tert-ブチル安息香酸 (176 mg、1 mmol) の、無水THF (8 ml) 中の溶液に、ゆっくりと 3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デセ-2-エン (E) を塩酸塩 (250 mg) として添加した。この反応混合物を一晩中攪拌し、EtOAcで希釈した。この有機相を、順番に飽和NaCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、飽和NaCl水溶液及び飽和NH₄Cl水溶液で洗浄し、この溶剤を真空中で除去した。所望の生成物の (4-tert-ブチルフェニル)-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デセ-2-エン-8-イル)-メタノンが、0.42 gの収量で得られた。

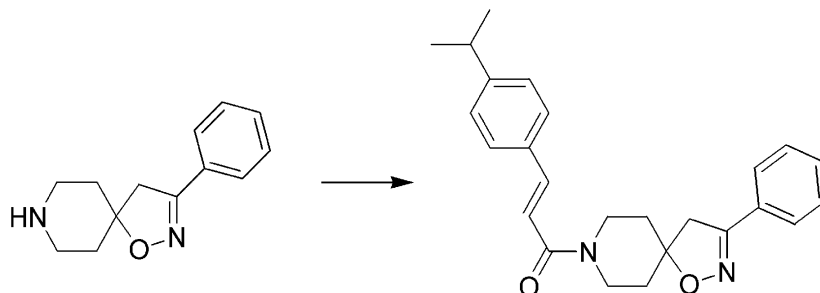
【0190】

実施例化合物 325 の合成：

3-(4-イソプロピルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノン

【0191】

【化 1 5】



【0192】

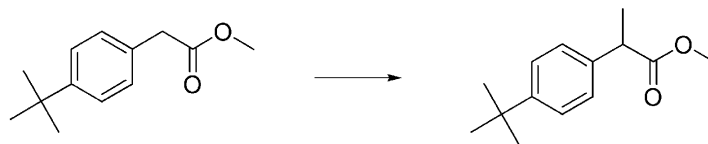
N-エチルジイソプロピルアミン (560 μ l、3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート (133 mg、1 mmol)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (318 mg、1 mmol) 及び 4-イソプロピルケイ皮酸 (188 mg、1 mmol) の無水THF (8 ml) 中の溶液に、ゆっくりと 3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デセ-2-エン (E) を塩酸塩 (250 mg) として添加した。この反応混合物を一晩中攪拌し、EtOAcで希釈した。この有機相を、順番に飽和NaCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、飽和NaCl水溶液及び飽和NH₄Cl水溶液で洗浄し、この溶剤を真空中で除去した。所望の生成物の 3-(4-イソプロピルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デセ-2-エン-8-イル)-プロペノンが、0.45 gの収量で得られた。

【0193】

実施例化合物 370 の合成：

2-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ [4.5] デセ-2-エン-8-イル) プロパン-1-オン

2-(4-tert-ブチルフェニル)プロピオン酸-メチルエステルの合成
 【0194】
 【化16】



【0195】

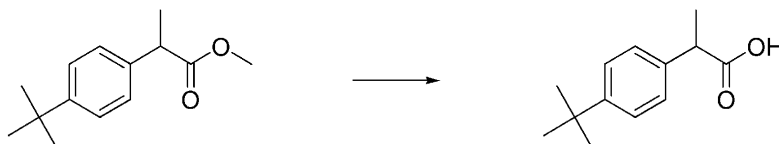
メチル-2-(4-tert-ブチルフェニル)アセタート(1g、4.85mmol)の無水THF(30ml)中の溶液に、-70℃の温度で15分間にTHF(5.33ml、5.33mmol)中のビス-(トリメチルシリル)リチウムアミドの1M溶液を添加した。この反応は極めて発熱性であった。この混合物を-70℃で20分間保持し、この温度でヨウ化メチル(0.452ml、1.03g、7.26mmol)を5分間に添加した。16時間にこのバッチを室温にまで温めた。後処理のために、この反応混合物に飽和NH₄Cl溶液(30ml)を添加した。二相並びに固体として塩化アンモニウムが生じ、これを濾過及びTHF(2×8ml)を用いた洗浄により分離した。この濾液にDCM(70ml)を添加し、この相を分離させた。水相をDCM(2×20ml)で抽出した。有機相を合わせ、乾燥し、濃縮した。無色の油状物(1.08g)が残留し、これをクロマトグラフィーによって精製した[シリカゲル60(50g)、シクロヘキサン(800ml)、EtOAc/シクロヘキサン1:30(600ml)]。2-(4-tert-ブチルフェニル)-プロピオン酸-メチルエステルが無色の油状物として89%の収率(946mg)で得られた。

【0196】

2-(4-tert-ブチルフェニル)プロピオン酸の合成

【0197】

【化17】



【0198】

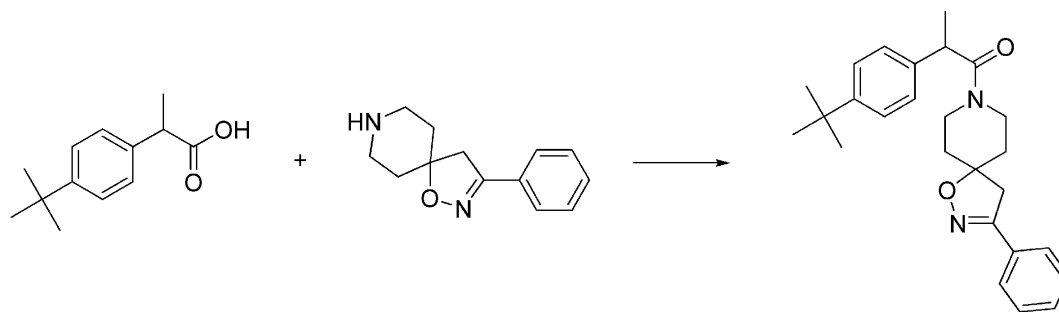
2-(4-tert-ブチルフェニル)-プロピオン酸-メチルエステル(946mg、4.29mmol)を、MeOH(10ml)中に溶かし、水酸化リチウム(154mg、6.44mmol)の水(5ml)中の溶液を添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌した。前記溶剤を真空中で除去し、水性の残留物にジエチルエーテル(30ml)を添加した。この相を分離した。この水相を、もう一回ジメチルエーテル(20ml)で抽出した。この水相を1N塩酸溶液でpH値3に調節した。この場合、混濁物もしくは沈殿物が生じ、これらをEtOAc(2×20ml)の添加により水相から抽出した。この有機相を、飽和NaCl溶液(20ml)で洗浄し、乾燥し、濃縮した。2-(4-tert-ブチルフェニル)プロピオン酸が無色の油状物として83%の収率(735mg)で得られた。

【0199】

2-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパン-1-オンの合成

【0200】

【化 18】



【0201】

10

化合物 E の塩酸塩（1.5 g、5.9 mmol）を水（20 ml）中に溶かし、飽和 NaHCO₃ 溶液（20 ml）を添加し、室温で 1 時間攪拌した。この場合、化合物 E が沈殿し、これを濾過により分離した。化合物 E が、92%（1.17 g）の収率で 115℃の融点を有する無色の固体として得られた。

【0202】

2-(4-tert-butylphenyl)プロピオン酸（300 mg、1.45 mmol）の無水 DMF（25 ml）中の溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール（235 mg、1.45 mmol）を添加し、室温で 1.5 時間攪拌した。引き続き、化合物 E（346 mg、1.6 mmol）の添加を行った。室温で 4 日の反応時間の後に、透明な反応混合物を濃縮した。この残留物を、DCM（30 ml）及び 0.5 N 塩酸溶液（20 ml）中に収容した。この相を分離した。この有機相を、順番に 0.5 N の塩酸溶液（20 ml）、飽和 NaHCO₃ 溶液（2 × 15 ml）及び飽和 NaCl 溶液（15 ml）で洗浄した。この有機相を乾燥し、濃縮した。固体の無色の残留物をジエチルエーテル（10 ml）及び n-ヘキサン（10 ml）からなる混合物中に収容し、室温で 15 分間攪拌した。22-(4-tert-butylphenyl)-1-(3-phenyl-1-oxaspiro[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパン-1-オンが、収率 62%（364 mg）で 143~145℃の融点を有する無色の固体として得られた。

20

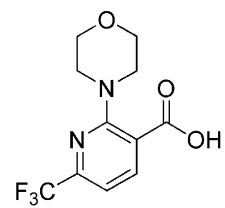
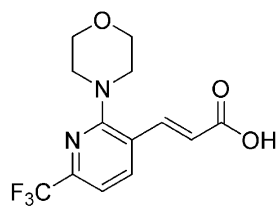
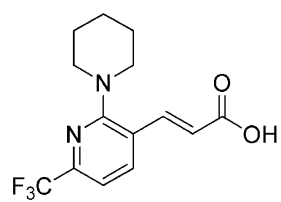
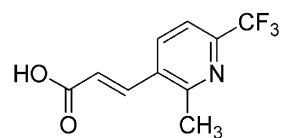
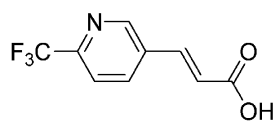
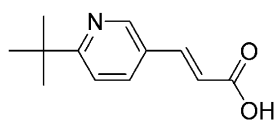
【0203】

一般式 H₂O-C(=O)-R⁹ の次のカルボン酸は好ましくは使用することができる：

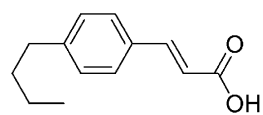
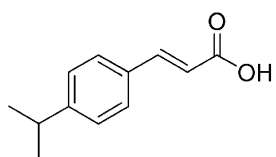
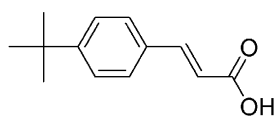
【0204】

30

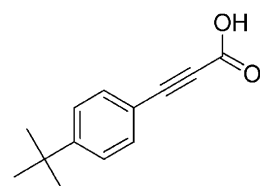
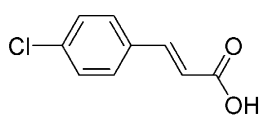
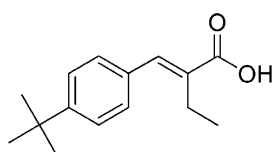
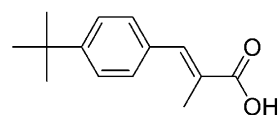
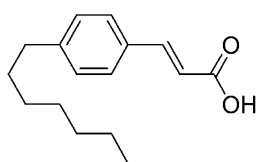
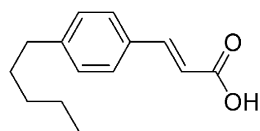
【化 19】



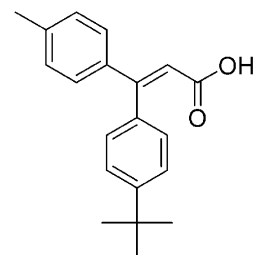
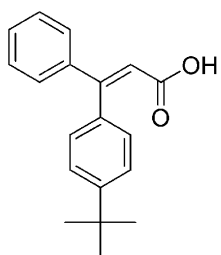
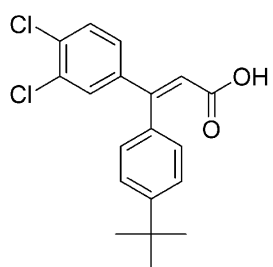
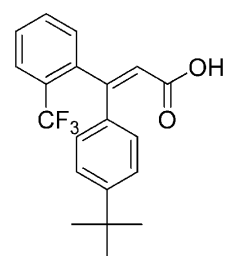
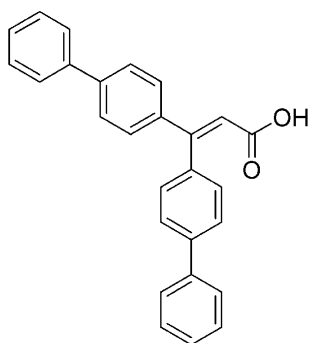
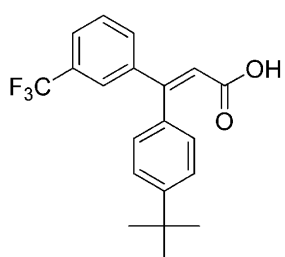
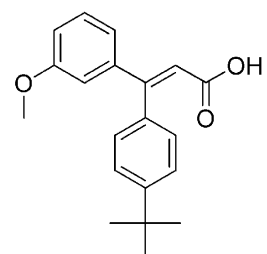
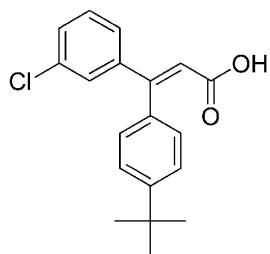
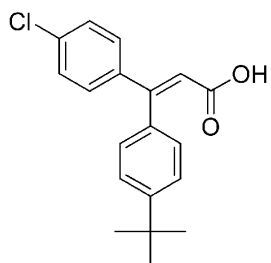
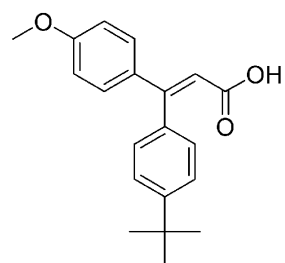
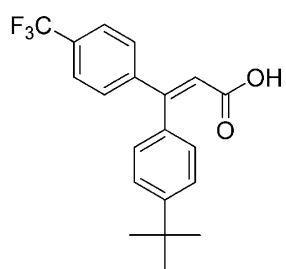
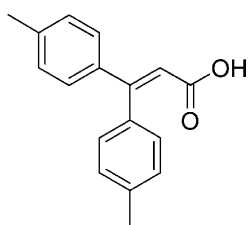
10



20



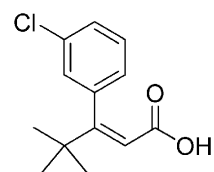
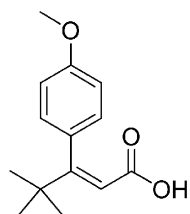
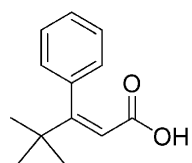
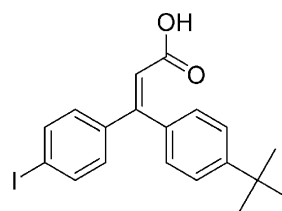
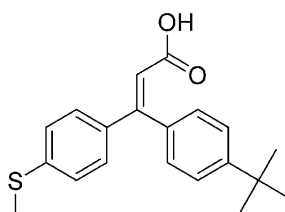
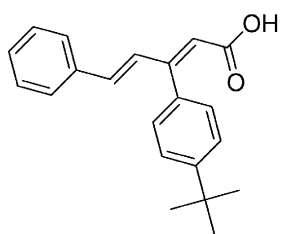
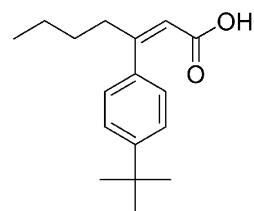
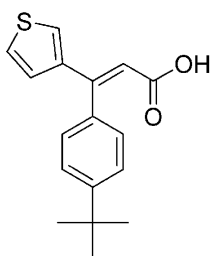
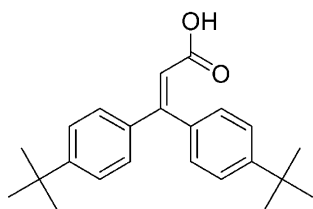
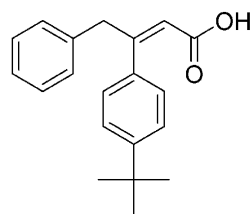
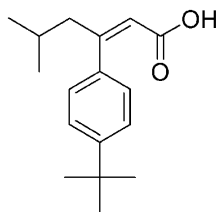
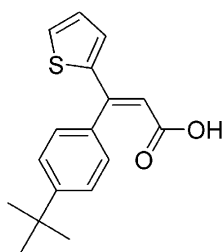
30



10

20

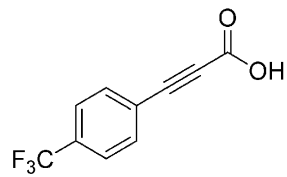
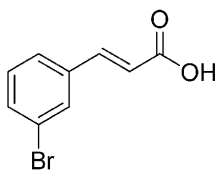
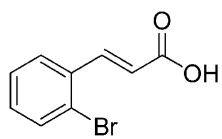
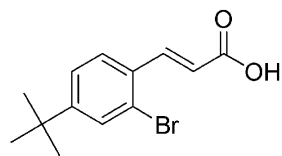
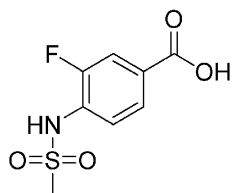
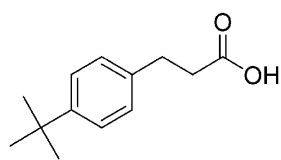
30



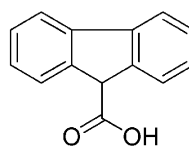
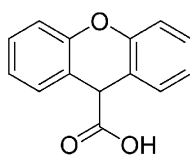
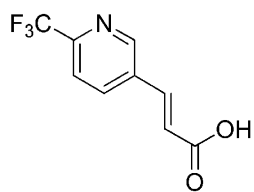
10

20

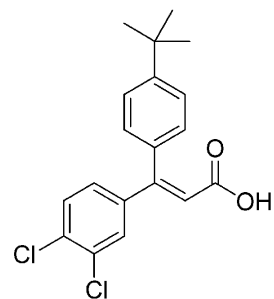
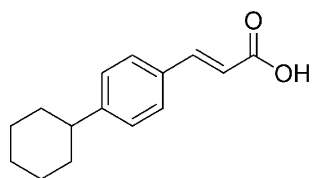
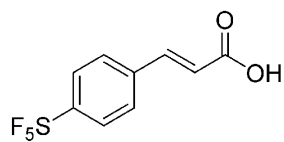
30



10



20



【0205】

次の本発明による置換されたスピロ化合物を、2aに記載したように製造した。

【0206】

30

	名称	[MH]
426	(4-tert-ブチルフェニル)-[3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル]-メタノ	
428	3-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-[3-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル]-プロペン	
429	3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル]-プロペン	
430	3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-プロペン	
431	3-(4-ペンタフルオロスルホフェニル)-1-[3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル]-プロペン	
432	3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル]-プロペン	
433	[3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル]-プロペン]	
434	3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-[3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-プロペン	
437	3,3-ビス(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-メタノ	489.97
[331]	3-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)メタノ	489.53
[332]	(9H-フルオレン-9-イル)(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)メタノ	496.96
[333]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(3-クロロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)メタノ	496.60
[334]	(E)-3-(4-クロロヘキシルフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)メタノ	474.66
[335]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(3-クロロヘキシルフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)メタノ	474.66
[336]	(E)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)メタノ	496.67
[337]	(2E,4E)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-5-フェニル-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	485.66
[338]	(Z)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	485.66
[339]	(E)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパ-2-エン-1-オン	577.66
[340]	(E)-N-(5-(8-(3-(4-tert-ブチルフェニル)アクリル)フェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-2-フルオロフェニル)メタノ	514.63
[341]	(E)-3-(4-ペンタフルオロスルホフェニル)-1-(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	503.50
[342]	(E)-1-(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-3-(2-メルホリノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	531.55
[343]	N-(2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-イル)フェニル)メタノ	460.54
[344]	N-(2-フルオロ-4-(1-オキソ-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-イル)フェニル)メタノ	490.57
[345]	(Z)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノ	515.69
[346]	(E)-3-(3-プロモフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	426.33
[347]	(E)-3-(2-プロモフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	426.33
[348]	3-(3-フルオロフェニル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)メタノ	422.39
[349]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)メタノ	410.50
[350]	3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フェニル-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	405.55
[351]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)メタノ	410.50
[352]	N-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(2-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)メタノ	410.50
[353]	(E)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	421.53
[354]	(Z)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-4-(4-メチル-3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	433.56
[355]	(E)-1-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	499.55
[356]	(E)-1-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	533.99
[357]	(2E,4E)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-5-フェニルペンタ-2,4-ジエン-1-オン	459.60
[358]	(2E,4E)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-5-フェニルペンタ-2,4-ジエン-1-オン	523.66
[359]	(Z)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3-(2-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.52
[360]	(Z)-3-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	566.52
[361]	1-(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパ-2-エン-1-オン	443.44
[362]	(E)-1-(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	446.44
[363]	1-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)フェニル)プロパ-2-エン-1-オン	413.41
[365]	(F)-1-(3-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-3-(2-(ピリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	517.54
[366]	N-(2-フルオロ-4-(1-(3-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-1-オキソプロパ-2-イル)フェニル)メタノ	478.53
[367]	(F)-1-(6-メチル-3-フルオロ-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-3-(2-(ピリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)プロパ-2-エン-1-オン	513.58
[368]	(E)-3-(2-プロモ-4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	482.44
[370]	2-(4-tert-ブチルフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-エン-1-オン	405.55
[381]	(E)-N-(2-フルオロ-4-(3-オキソ-3-(3-フルオロフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)プロパ-2-イル)メタノ	488.52
[382]	(E)-N-(2-フルオロ-4-(3-(3-(3-メトキシフェニル)-1-オキサ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デセ-2-エン-8-イル)-3-オキソプロパ-2-イル)メタノ)メタノ	488.55

【0207】

10. 一般式 I I のアミンと一般式 R¹-C(=O)-H のアルデヒドとの反応のための一般的

10

20

30

40

50

手順

一般式 I I の化合物 (MeOH 0.5 mL 中で 120 μ mol) の溶液に、攪拌しながら室温で、一般式 $R^1-C(=O)-H$ のそれぞれのアルデヒド (MeOH 0.5 mL 中で 120 μ mol) を添加し、引き続きボラン-ピリジン錯体 ($BH_3 \cdot C_5H_5N$, MeOH 0.5 mL 中で 100 μ mol) を添加した。この反応混合物を 64 °C で少なくとも 16 時間攪拌し、引き続き攪拌しながら水 (0.5 mL) 中の 5 % (質量パーセント) の塩酸溶液を添加した。この反応混合物に、水 (1 mL) 中の 10 % (質量パーセント) の水酸化ナトリウム溶液を添加し、この混合物を DCM で 3 回 (それぞれ 2 mL) 抽出した。この合わせた有機相を、 $MgSO_4$ カートリッジを介して乾燥させ、溶剤を真空中で除去し、残留物を分取 HPLC によって精製し、一般式 I の所望の化合物が得られた。

10

【0208】

11. 一般式 I I のアミンと、一般式 $R^9-C(=O)-LG$ のカルボン酸ハロゲン化物又は一般式 $R^{10}-S(=O)_2-LG$ のスルホン酸ハロゲン化物と反応させるための一般的手順

それぞれの酸ハロゲン化物 (1.5 当量)、トリエチルアミン (2.0 当量) 及び触媒量の DMA P の DCM 中の溶液に、0 °C で一般式 I I の化合物 (1.0 当量) を添加した。この反応溶液を室温に加熱し、一晩中攪拌した。10 % (質量パーセント) の NH_4Cl 水溶液を添加した後に、有機相を分離し、 $MgSO_4$ を介して乾燥した。この溶剤を真空中で除去し、残留物を、溶離剤として EtOAc / ヘキサン混合物を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、一般式 I の所望の生成物が得られた。

20

【0209】

薬理学的データ

バニロイドレセプター 1 (VR1 / TRPV1 レセプター) に対する本発明によるスピロ化合物群の親和性を前記されたように決定された。

【0210】

【表 3】

実施例の 化合物	VR1 (ヒト) (CP10 μ Mに対して 比較した刺激率%)	VR1 (ヒト) (CP10 μ Mに対して 比較した阻害率%)	VR1 (ラット) (CP10 μ Mに対して 比較した刺激率%)	VR1 (ラット) (CP10 μ Mに対して 比較した阻害率%)
3	0, 01	13, 41	-0, 73	43, 84
22	-0, 14	10, 14	-0, 73	40, 30
39	-0, 14	24, 96	0, 11	73, 96
42	-0, 22	2, 57	-0, 73	39, 91
44	-0, 15	-4, 40	-0, 73	85, 64
45	-0, 04	0, 17	-0, 73	55, 49
47	0, 01	11, 44	0, 92	48, 33
56	-0, 22	16, 36	-0, 04	47, 31
59	0, 01	2, 09	0, 51	48, 58
65	-0, 07	-10, 79	0, 08	80, 47
69	-0, 32	7, 01	-0, 47	87, 20
77	0, 10	5, 49	3, 81	95, 44
78	0, 11	11, 82	0, 02	95, 02
79	-0, 35	-17, 55	0, 38	46, 46
80	0, 89	3, 60	-0, 47	62, 09
81	-0, 35	-2, 79	-0, 47	58, 80
90	-0, 15	-7, 62	-0, 47	55, 87
103	-0, 35	8, 28	-0, 47	50, 85
122	0, 07	-13, 10	-0, 47	49, 19
140	9, 37	9, 67	1, 40	99, 22
141	-0, 30	20, 36	0, 42	98, 48
142	-0, 07	-18, 80	-0, 20	63, 02
143	4, 12	-7, 17	-0, 33	45, 73
144	-0, 18	-16, 58	-0, 43	94, 47
145	2, 49	4, 26	-0, 20	59, 87
146	0, 29	9, 95	-0, 13	58, 05
156	0, 69	-7, 89	0, 20	48, 20
163	0, 12	-3, 15	-0, 43	84, 27
164	-0, 04	-2, 13	-0, 43	72, 93
165	1, 92	1, 69	-0, 43	56, 21
167	0, 06	17, 47	-0, 43	47, 40
174	5, 90	-25, 03	-0, 28	47, 79
192	-0, 04	-6, 74	-0, 07	52, 07
193	0, 11	-2, 64	-0, 17	43, 59
197	0, 06	-17, 17	-0, 35	59, 91
201	8, 56	-0, 70	-0, 43	54, 17
205	0, 33	-23, 85	0, 15	39, 94
210	-0, 21	7, 12	0, 22	98, 00
211	-0, 18	9, 23	0, 33	97, 52
212	-0, 21	-16, 07	-0, 43	61, 93

10

20

30

40

実施例の 化合物	VR1 (ヒト) (CP10 μ Mに対して 比較した刺激率%)	VR1 (ヒト) (CP10 μ Mに対して 比較した阻害率%)	VR1 (ラット) (CP10 μ Mに対して 比較した刺激率%)	VR1 (ラット) (CP10 μ Mに対して 比較した阻害率%)
221	-0, 04	-11, 55	0, 95	72, 82
225	0, 31	-4, 50	-0, 47	47, 78
236	-0, 28	-10, 27	-0, 47	45, 15
244	-0, 28	3, 09	9, 79	89, 14
245	0, 28	10, 98	2, 55	99, 05
262	-0, 28	7, 81	-0, 54	52, 53
278	0, 66	28, 06	0, 73	88, 07
290	-0, 28	-7, 84	-0, 47	48, 38
314	0	6	-6	82
323	0	36	0	98
325	0	6	-6	63
329	38	37	71	96
330			1	103
333	8	29	9	101
337	-1	16	1	95
342	0	53	0	60
346	0	3	0	62
348	0	60	3	101
349	1	-12	5	100
350	0	-4	1	81
351	3	83	6	101
352	2	-3	7	95
353	0	23	0	84
355	0	63	0	98
356	0	52	0	88
358	0	41	0	95
359	0	26	3	57
360	0	12	3	80
361	0	12	0	58
362	0	19	-1	44
363	0	30	0	81
364	-1	50	4	106
365	-1	74	0	94
366	-1	-20	0	29
367	0	93	-1	96
368	0	66	0	83
369	-1	19	0	110
371	1	12	35	99
378	42	81	33	99
385	-2	18	1	77

10

20

30

40

【 0 2 1 1 】

【表 4】

実施例の化合物	IC ₅₀ CAP ラット 平均 [μM]	IC ₅₀ CAP ヒト 平均 [μM]
141	0,0780	
314	0,1500	0,8250
323	0,1810	1,4427
325	0,2700	0,8750
342	0,4785	1,5488
346	1,3580	4,3760
358	0,1485	1,1110
369	0,1752	1,0674
385	0,0598	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/14	(2006.01)	A 6 1 P 11/14	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	

(72)発明者 ヨストック・ルート

ドイツ連邦共和国、5 2 2 2 3 シュトールベルク、ホステストラーセ、3 5

(72)発明者 バーレンベルク・グレーゴル

ドイツ連邦共和国、5 2 0 7 8 アーヘン、クラインバーンストラーセ、7 アー

(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、パルクストラーセ、3 6

(72)発明者 ヘンケル・ビルギッタ

ドイツ連邦共和国、1 2 5 5 5 ベルリン、アホルンアレー、1 9

(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、ゾイメストラーセ、1 4

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 5 / 0 2 1 5 1 5 (WO, A 1)

特表2 0 0 7 - 5 3 6 2 5 2 (JP, A)

特表2 0 0 4 - 5 3 6 0 9 5 (JP, A)

国際公開第2 0 0 3 / 0 9 9 2 8 4 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 3 / 0 9 7 5 8 6 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 9 8 / 1 0

A 6 1 K 3 1 / 4 3 8

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5

A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 5 5

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