

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6509321号
(P6509321)

(45) 発行日 令和1年5月8日(2019.5.8)

(24) 登録日 平成31年4月12日(2019.4.12)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 D 209/54	(2006.01)	C O 7 D 209/54	C S P
C O 7 D 409/04	(2006.01)	C O 7 D 409/04	
C O 7 D 409/14	(2006.01)	C O 7 D 409/14	
C O 7 D 401/06	(2006.01)	C O 7 D 401/06	
C O 7 D 405/06	(2006.01)	C O 7 D 405/06	

請求項の数 15 (全 217 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-502138 (P2017-502138)
(86) (22) 出願日	平成27年7月14日 (2015.7.14)
(65) 公表番号	特表2017-520601 (P2017-520601A)
(43) 公表日	平成29年7月27日 (2017.7.27)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/001445
(87) 国際公開番号	W02016/008582
(87) 国際公開日	平成28年1月21日 (2016.1.21)
審査請求日	平成30年3月13日 (2018.3.13)
(31) 優先権主張番号	14002439.9
(32) 優先日	平成26年7月15日 (2014.7.15)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	390035404 グリェネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ベシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ ン、ツイーグレルストラーセ、6
(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(74) 代理人	100139527 弁理士 上西 克礼
(72) 発明者	ヴェーガート・アニタ ドイツ連邦共和国、52457 アルデン ホーフェン、フリッツ-エルラー-リング 、52

最終頁に続く

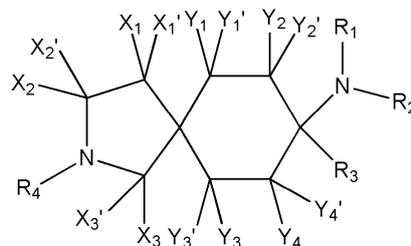
(54) 【発明の名称】 置換アザスピロ (4.5) デカン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物ならびに / またはその生理学的に許容可能な塩および / もしくは溶媒和物の形態の一般式 (1) :

【化1】



(I)

[式中、

Y₁、Y₁'、Y₂、Y₂'、Y₃、Y₃'、Y₄ および Y₄' は、それぞれの場合に互いに独立して、- H、- F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NO₂、- CHO、- R₀、- C(=O)R₀、- C(=O)H、- C(=O)-OH、- C(=O)OR₀、- C(=O)NH₂、- C(=O)NHR₀、- C(=O)N(R₀)₂、- OH、- OR₀、- OC(=O)H、- OC(=O)R₀、- OC(=O)OR₀、- OC(=O)NHR₀、- OC(=O)N(R₀)₂、- SH、- SR₀、- SO₃H、- S(=O)

$1-2-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-S(=O)_{1-2}-NHR_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}-N(R_0)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ および $-NHC(=O)N(R_0)_2$ からなる群から選択されるか；または Y_1 および Y_1' 、もしくは Y_2 および Y_2' 、もしくは Y_3 および Y_3' 、もしくは Y_4 および Y_4' は、一緒になって $=O$ を表し；

X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 および X_3' は、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-S(=O)_2OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_6R_7$ もしくは $-R_0$ を表すか；または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、一緒になって $=O$ を表し；

10

R_0 は、それぞれの場合に独立して、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-12}$ -シクロ脂肪族、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- $-C_{3-12}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- $-アリール$ 、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族- $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族- $-アリール$ または $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族- $-ヘテロアリール$ を表し；

R_1 および R_2 は、互いに独立して、 $-H$ もしくは $-R_0$ を表すか；または R_1 および R_2 は、一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2-$ もしくは $-(CH_2)_{3-6}-$ を表し；

R_3 は、 $-R_0$ を表し、

20

R_4 は、 $-R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 、 $-C(=O)N(R_{12})_2$ 、 $-S(=O)R_{11}$ または $-S(=O)_2R_{11}$ を表し；

R_5 は、それぞれの場合に独立して、 $-H$ または $-R_0$ を表し；

R_6 および R_7 は、互いに独立して、 $-H$ もしくは $-R_0$ を表すか；または R_6 および R_7 は、一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_{10}CH_2CH_2-$ もしくは $-(CH_2)_{3-6}-$ を表し；

R_8 は、 $-H$ 、 $-R_0$ または $-C(=O)R_0$ を表し；

R_{10} は、 $-H$ または $-C_{1-6}$ -脂肪族を表し；

R_{11} は、

a) $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C_{3-6}$ -シクロアルキル もしくは $-C_{1-3}$ -アルキル- $-C_{3-6}$ -シクロアルキルを表し、ここで、 $-C_{3-6}$ -シクロアルキル基において、環炭素原子は酸素原子により置き換えられていてもよく、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C_{3-6}$ -シクロアルキル もしくは $-C_{1-3}$ -アルキル- $-C_{3-6}$ -シクロアルキルは、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-S(=O)_{1-2}-NHR_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}-N(R_0)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NH-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ および $-PO(OR_0)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており、

30

または

b) 非置換または一もしくは多置換の $-C_{7-8}$ -アルキル、 $-C_{7-12}$ -シクロアルキル または O 、 N および S の群から選択される3個までのヘテロ原子を環に有する $-C_{3-12}$ -シクロヘテロアルキルを表し(ただしヘテロ原子として酸素原子を1個のみ有する複素環は除く)、

40

または

c) $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{4-8}$ -シクロアルキル- $-C_{3-12}$ -シク

50

口脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-アリアル、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-ヘテロアリアル、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族- C_{1-8} -脂肪族、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-アリアルまたは
 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリアルを表し；

R_{12} は、H、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-12}$ -シクロ脂肪族、-アリアル、-ヘテロアリアル、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- C_{3-12} -シクロ脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-アリアル、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-ヘテロアリアル、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族- C_{1-8} -脂肪族、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-アリアルもしくは $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリアルを表し；

ここで

「脂肪族」は、それぞれの場合に、分岐もしくは非分岐の、飽和または一価もしくは多価不飽和の、非置換または一もしくは多置換の脂肪族炭化水素基であり；

10

「シクロ脂肪族」は、それぞれの場合に、飽和または一価もしくは多価不飽和の、非置換または一もしくは多置換の、脂環式、単環式または多環式の炭化水素基であり；

$-C_{4-8}$ -アルキル、 $-C_{7-12}$ -アルキルを含む「脂肪族」、ならびに $-C_{7-12}$ -シクロアルキルおよび $-C_{3-12}$ -シクロヘテロアルキルを含む「シクロ脂肪族」に関して、「一または多置換の」は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NH-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ による1個または複数の水素原子の置換を意味することが理解され；

20

「アリアル」は、それぞれの場合に独立して、少なくとも1つの芳香族環を有するがこの環にヘテロ原子を有さない炭素環式環系を表し、ここで、アリアル基は、任意選択的に更なる飽和の、(部分的)不飽和のまたは芳香族の環系と縮合されていてよく、かつ各アリアル基は、非置換であってもまたは一もしくは多置換であってもよく、アリアル上の置換基は、同一または異なっていることができ、アリアルの任意の望ましい可能な位置にあることができ；

30

「ヘテロアリアル」は、1、2、3、4または5個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員環芳香族基を表し、ここで、ヘテロ原子は同一または異なっており、窒素、酸素または硫黄であり、複素環は、非置換であってもまたは一もしくは多置換されていてもよく；複素環における置換の場合には、置換基は、同一または異なっていることができ、ヘテロアリアルの任意の望ましい可能な位置にあることができ；複素環は、二または多環式系の一部であることもでき；

「アリアル」および「ヘテロアリアル」に関して、「一または多置換されている」は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O^-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ からなる群から選択される置換基による環系の1個または複数の水素原子の1回または数回の置換を意味することが理解され、ここで、任意選択的に存在するN環原子は、それぞれの場合に酸化されていてよい(N-オキシド)]

40

50

の化合物。

【請求項 2】

Y_1' 、 Y_2' 、 Y_3' および Y_4' が、それぞれ - H を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_0 が、それぞれの場合に独立して、- C_{1-8} - 脂肪族、- C_{3-12} - シクロ脂肪族、- アリール、- ヘテロアリール、- C_{1-8} - 脂肪族 - C_{3-12} - シクロ脂肪族、- C_{1-8} - 脂肪族 - アリール、- C_{1-8} - 脂肪族 - ヘテロアリール、- C_{3-8} - シクロ脂肪族 - C_{1-8} - 脂肪族、- C_{3-8} - シクロ脂肪族 - アリールまたは - C_{3-8} - シクロ脂肪族 - ヘテロアリールを表し；ここで、これらは非置換であるか、または - F、- Cl、- Br、- CN、- CH_3 、- C_2H_5 、- NH_2 、- NO_2 、- SH、- CF_3 、OH、- OCH_3 、- OC_2H_5 および - $N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されている、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

R_3 が、- C_{1-8} - 脂肪族、- アリール、- ヘテロアリール、- C_{1-3} - 脂肪族 - アリール、- C_{1-3} - 脂肪族 - ヘテロアリールまたは - C_{1-3} - 脂肪族 - C_{5-6} - シクロ脂肪族を表し；ここで、これらは非置換であるか、または - F、- Cl、- Br、- CN、- CH_3 、- C_2H_5 、- NH_2 、- NO_2 、- SH、- CF_3 、OH、- OCH_3 、- OC_2H_5 および - $N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており；

20

R_4 が、- R_{11} または - $C(=O)R_{11}$ を表し；

X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、 X_3' が、それぞれの場合に互いに独立して、- H、- F、- Cl、- Br、- I、- NO_2 、- CF_3 、- OR_5 、- SR_5 、- SO_2R_5 、- $S(=O)_2OR_5$ 、- CN、- $COOR_5$ 、- $CONR_5$ 、- NR_6R_7 もしくは - R_0 を表すか、または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって = O を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 5】

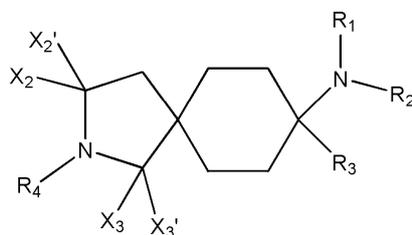
Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' が、それぞれ - H を表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の化合物。

30

【請求項 6】

一般式 (3.1) を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の化合物。

【化 2】



(3.1)

40

【請求項 7】

X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 および X_3' が、H を表すか；または X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって = O を表し；

R_0 が、それぞれの場合に独立して、- C_{1-8} - 脂肪族、- C_{3-12} - シクロ脂肪族、- アリール、- ヘテロアリール、- C_{1-8} - 脂肪族 - C_{3-12} - シクロ脂肪族、- C_{1-8} - 脂肪族 - アリール、- C_{1-8} - 脂肪族 - ヘテロアリール、- C_{3-8} - シクロ脂肪族 - C_{1-8} - 脂肪族、- C_{3-8} - シクロ脂肪族 - アリール、または - C_{3-8} - シクロ脂肪族 - ヘテロアリールを表し；ここで、これらは非置換であるか、または -

50

F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、OH、-OCH₃、-OC₂H₅ および -N(CH₃)₂ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており；

R₁ が、CH₃ を表し、

R₂ が、-H もしくは -CH₃ を表し、または

R₁ および R₂ が、一緒になって環を形成し、-(CH₂)₃₋₄- を表し；

R₃ が、-C₁₋₈-脂肪族、-アリール、-ヘテロアリール、-C₁₋₃-脂肪族-アリール、-C₁₋₃-脂肪族-ヘテロアリール、または -C₁₋₃-脂肪族-C₅₋₆-シクロ脂肪族を表し；ここで、これらは非置換であるか、または -F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、OH、-OCH₃、-OC₂H₅ および -N(CH₃)₂ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており；

R₄ が、-R₁₁ または -C(=O)R₁₁ を表し；

R₅ が、それぞれの場合に独立して、-H または R₀ を表し；

R₆ および R₇ が、互いに独立して、-H もしくは R₀ を表すか；または R₆ および R₇ が、一緒になって、-CH₂CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂NR₁₀CH₂CH₂- もしくは -(CH₂)₃₋₆- を表し；

R₁₀ が、-H または C₁₋₆-脂肪族を表し；

R₁₁ が、O、N および S の群から選択される 3 個までのヘテロ原子を環に有する C₃₋₁₂-シクロヘテロアルキル（ただし、ヘテロ原子として酸素原子を 1 個のみ有する複素環は除く）、-アリール、-ヘテロアリール、-C₄₋₈-シクロアルキル-C₃₋₁₂-シクロ脂肪族を表す、

請求項 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 8】

R₁ および R₂ が、それぞれ -CH₃ を表す、請求項 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の化合物。

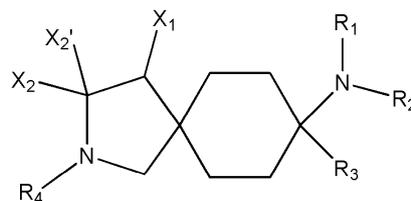
【請求項 9】

R₃ が、フェニル、ベンジル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニルおよび 2-チエニルからなる群から選択され、ここでこの基は、非置換であってもまたは -F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、OH、-OCH₃、-OC₂H₅ および -N(CH₃)₂ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一置換もしくは多置換されていてもよく、あるいは R₃ が、非置換であるかまたは -OCH₃、-OH もしくは -OC₂H₅、特に -OCH₃ もしくは -OC₂H₅ により一もしくは多置換されている -エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-ビニルもしくは -アリールからなる群から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 10】

一般式 (5) を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の化合物

【化 3】



(5)

[式中、

X₁ は、-H、ベンジルまたは C₁₋₃-アルコキシ置換-C₁₋₄-アルキルから選択され；

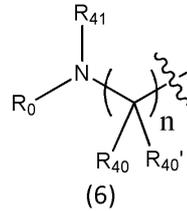
X₂ および X₂' は、両方とも -H であるか、または一緒になって =O を表し；

R_1 は、メチルであり、 R_2 は、 $-H$ または $-メチル$ であり；

R_3 は、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{1-3}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1-3}$ -脂肪族-ヘテロアリールまたは $-C_{1-3}$ -脂肪族- C_{5-6} -シクロ脂肪族を表し；ここで、これらは非置換であるか、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており；

R_4 は、一般式(6)の基であり、

【化4】



10

ここで

$n = 1, 2, 3$ または 4 であり、

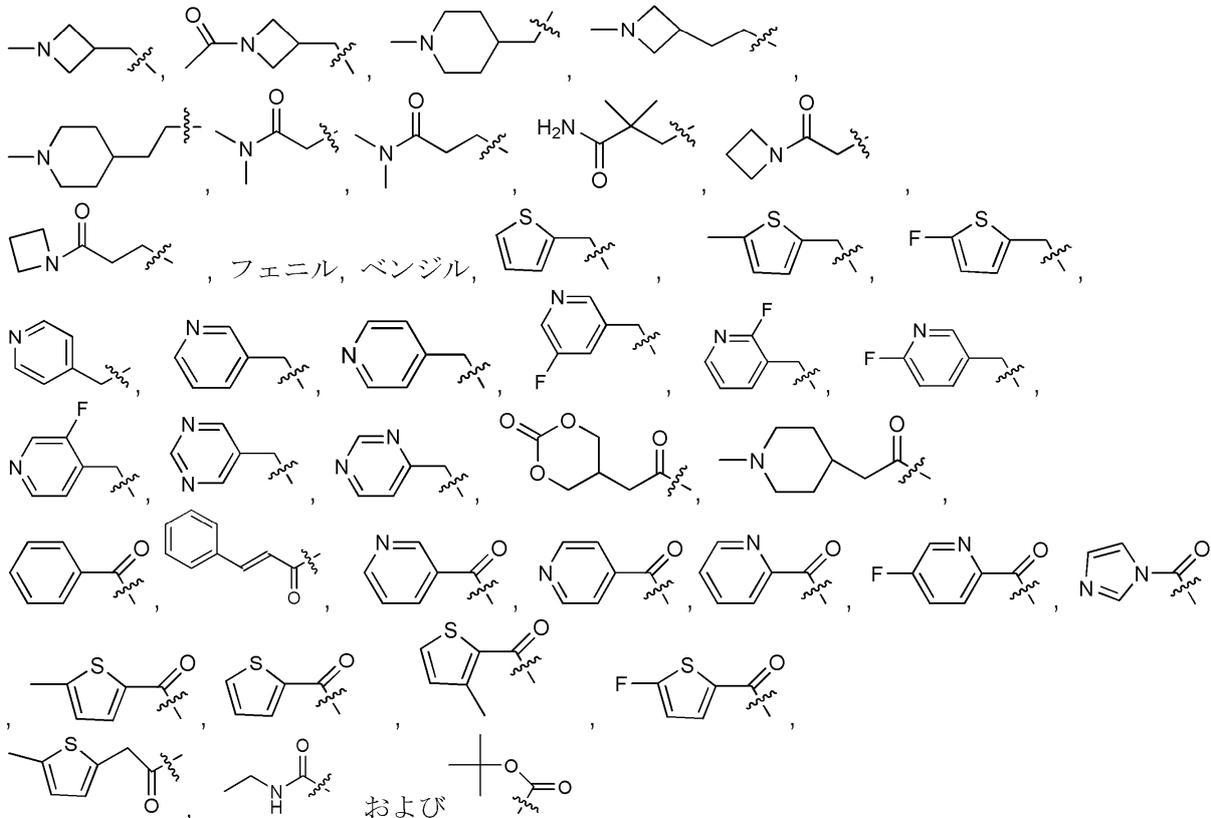
R_{40} 、 R_{40}' および R_{41} は、互いに独立して、 H であるか、または置換もしくは非置換 C_{1-3} アルキルである]。

【請求項11】

20

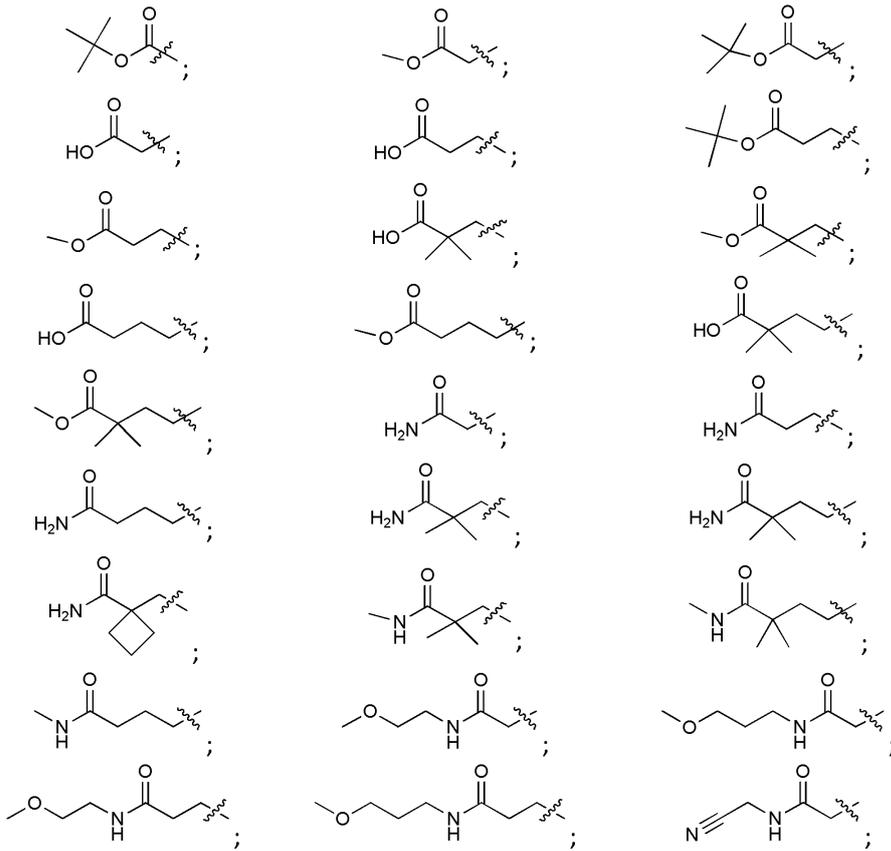
R_4 が、

【化5】



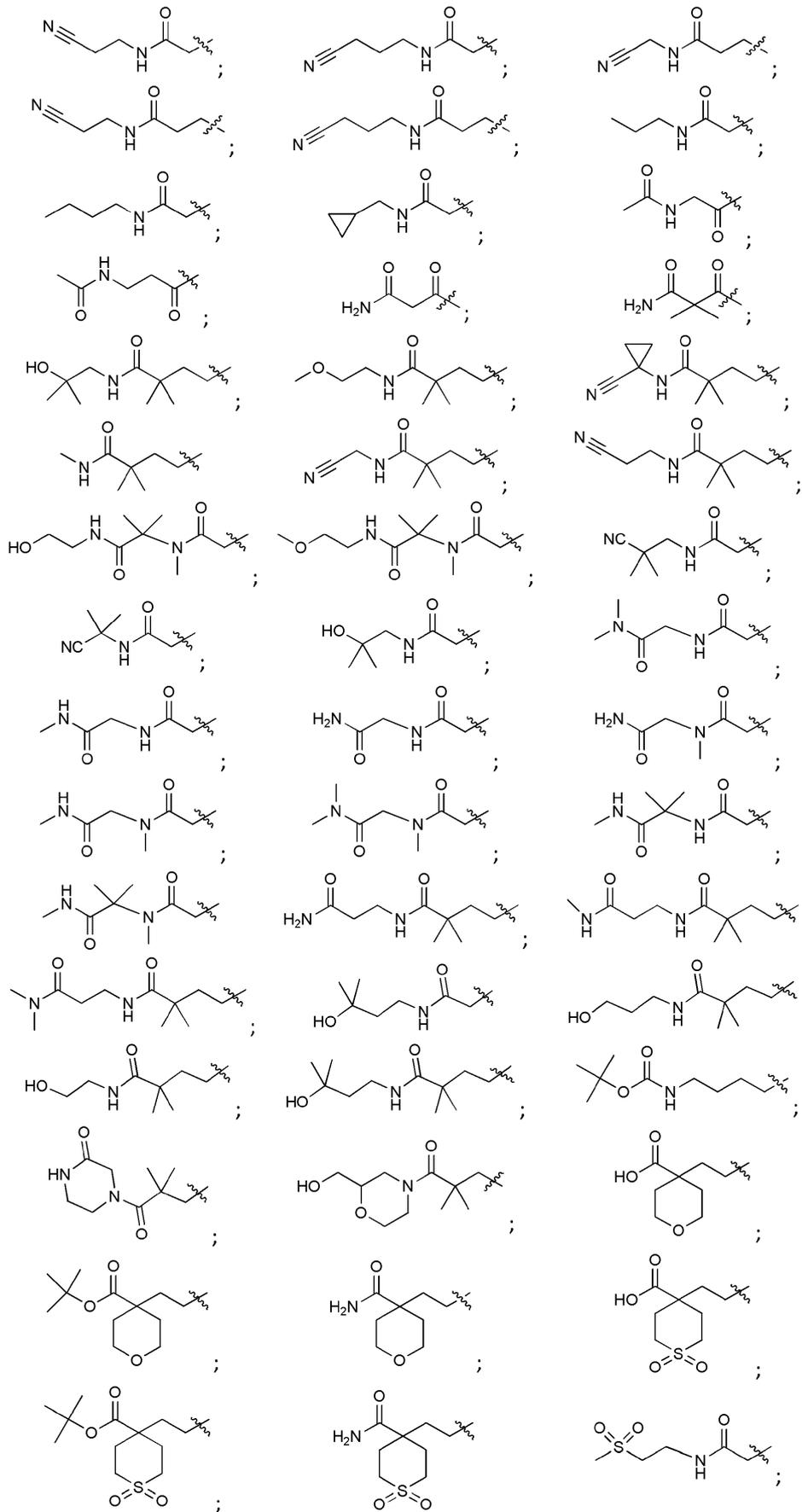
からなる群、または

【化 6】



10

20

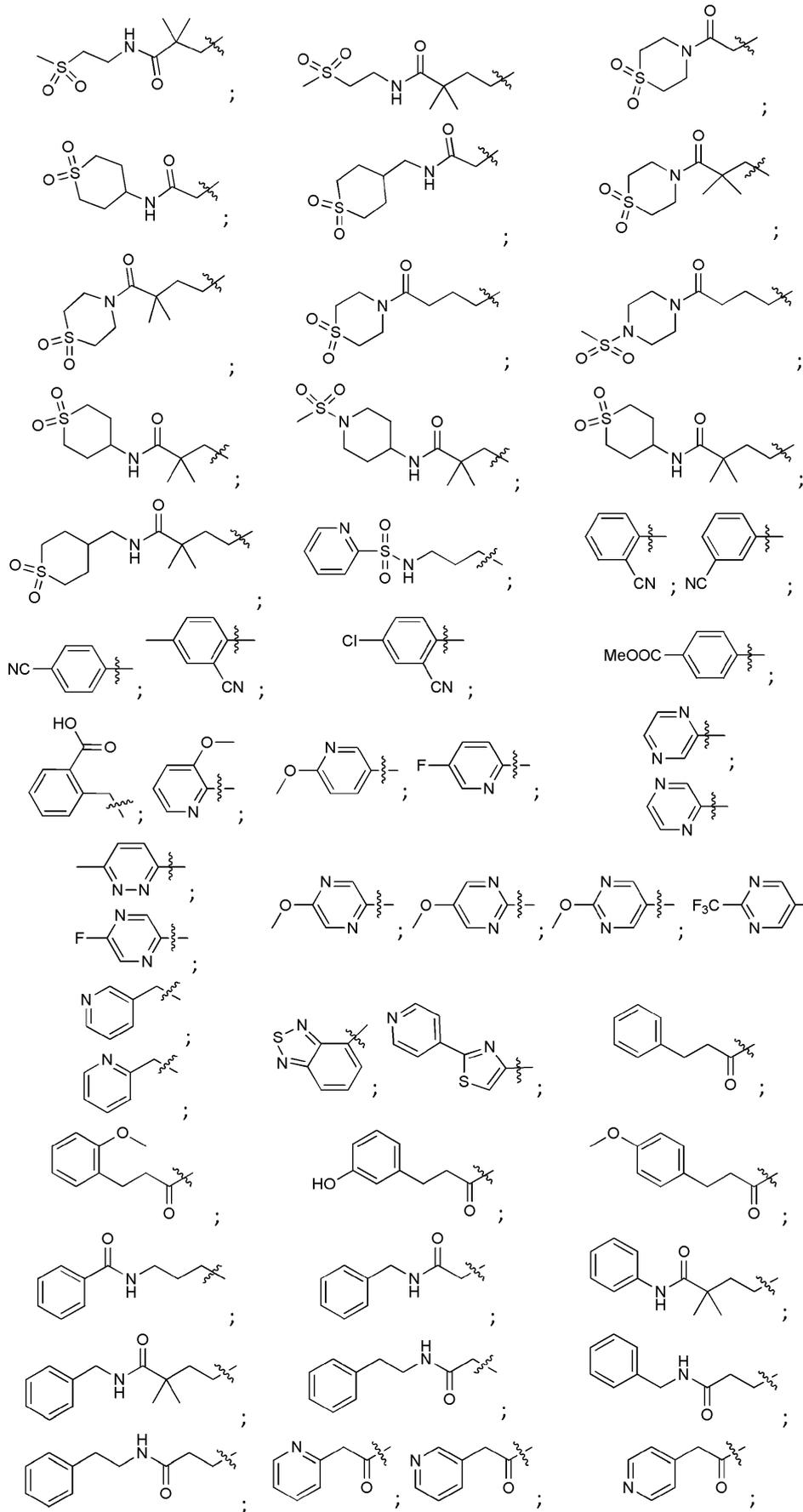


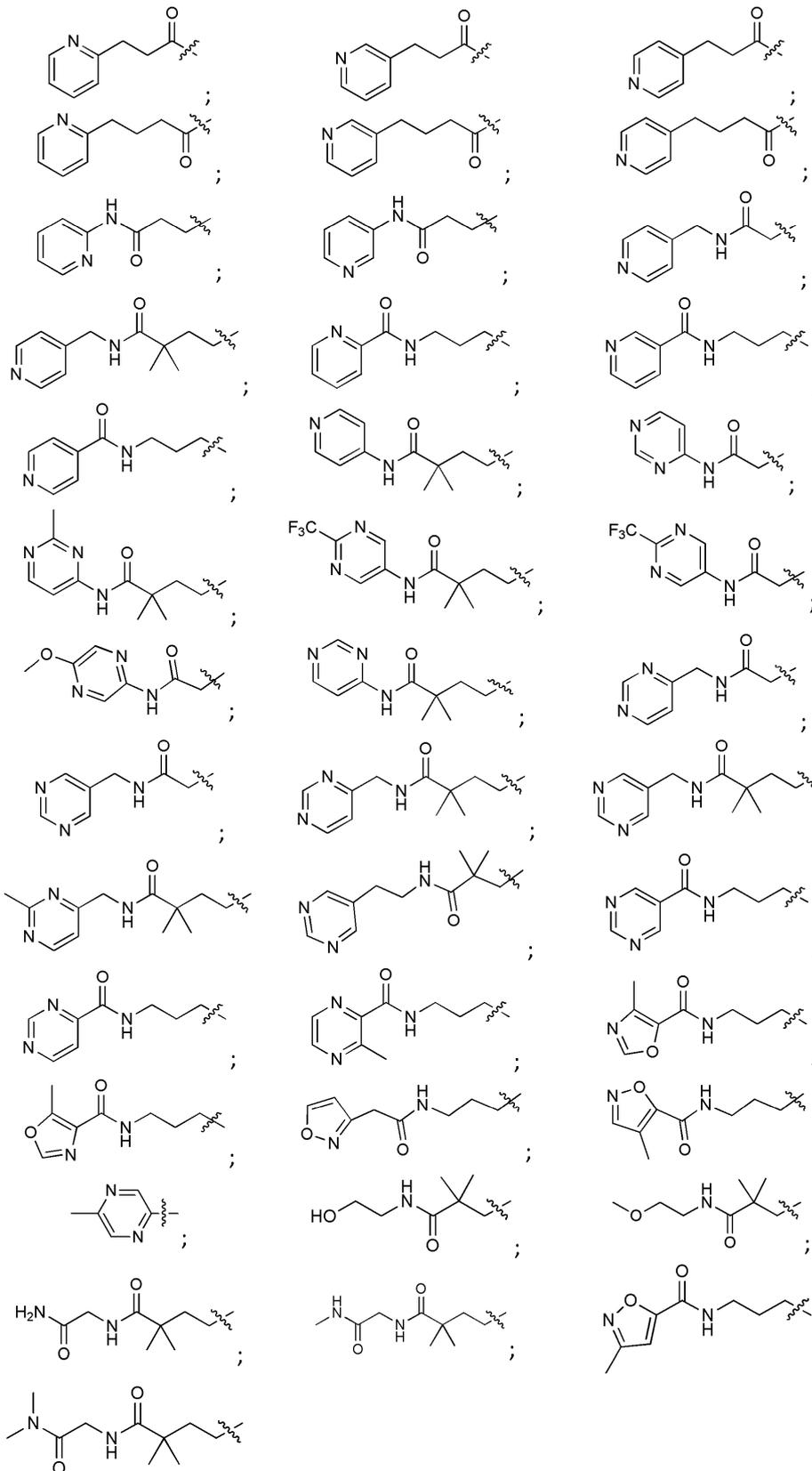
10

20

30

40





から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 1 2】

【表 1】

(1; 2)	(E)-1-[8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;	
(3)	(3,8-ジベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン;	
(4; 5)	(E)-1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;	
(6)	8-ジメチルアミノ-N-エチル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸アミド;	
(7)	(3-ベンジル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン;	
(8)	ジメチル-[3-(ピリジン-4-イルメチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;	10
(9)	8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-N-エチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸アミド;	
(10)	[8-ベンジル-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;	
(11; 12)	(E)-1-[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;	
(13)	(E)-1-[8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;	
(14; 15)	2-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;	20
(16)	[3-ベンジル-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;	
(17)	[8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;	
(18)	[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピリジン-3-イルメタノン;	
(19)	[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピリジン-4-イルメタノン;	
(20)	[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピリジン-2-イルメタノン;	30
(21)	ジメチル-[8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;	
(22)	ジメチル-[8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;	
(23)	ジメチル-[8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;	
(24)	[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;	

- (25) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピ
リジン-4-イルメタノン;
- (26) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピ
リジン-3-イルメタノン;
- (27) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピ
リジン-2-イルメタノン;
- (28; 29) ジメチル-[3-(ピリジン-4-イルメチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デ
カン-8-イル]-アミン;
- (30) ジメチル-[3-(ピリジン-3-イルメチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デ
カン-8-イル]-アミン;
- (31) ジメチル-(3-フェニル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ア
ミン; 10
- (32) 8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸
tert-ブチルエステル;
- (33) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-
(1H-イミダゾール-1-イル)-メタノン;
- (34) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-
(5-メチルチオフェン-2-イル)-メタノン;
- (35) ジメチル-[8-チオフェン-2-イル-3-(チオフェン-2-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]
デカン-8-イル]-アミン;
- (36) ジメチル-[3-[(5-メチルチオフェン-2-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザ
スピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン; 20
- (37) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-チ
オフェン-2-イルメタノン;
- (38) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-
(3-メチルチオフェン-2-イル)-メタノン;
- (39) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-
(5-フルオロチオフェン-2-イル)-メタノン;
- (40) [3-[(5-フルオロチオフェン-2-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ
[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (41) [3-[(5-フルオロピリジン-3-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ
[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン; 30
- (42) [3-[(2-フルオロピリジン-3-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ
[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (43) [3-[(6-フルオロピリジン-3-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ
[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (44) [3-[(5-フルオロピリジン-2-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ
[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (45) [3-[(3-フルオロピリジン-4-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ
[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (46) (3-ベンジル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルア
ミン;
- (47) ジメチル-[3-(ピリミジン-5-イルメチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]
デカン-8-イル]-アミン; 40
- (48) ジメチル-[3-(ピリミジン-4-イルメチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]
デカン-8-イル]-アミン;
- (49) (8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-ピリジン-4-イ
ルメタノン;
- (50) (8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-フェニルメ
タノン;

- (51) (3-ベンジル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン;
- (52) (8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-ピリジン-2-イルメタノン;
- (53) (8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-ピリジン-3-イルメタノン;
- (54) ジメチル-[8-フェニル-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (55) ジメチル-[8-フェニル-3-(ピリジン-2-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (56) ジメチル-[8-フェニル-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (57) 5-[2-[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-オキソ-エチル]-[1,3]ジオキサソ-2-オン;
- (58) (E)-1-[8-(5-クロロチオフエン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;
- (59) [3-ベンジル-8-(5-クロロチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (60) [8-(5-クロロチオフエン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (61) (E)-1-[8-(ジメチルアミノ)-8-(5-フルオロチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;
- (62) [8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (63) [8-(シクロヘキシルメチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (64) [3-ベンジル-8-(シクロヘキシルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (65) [8-(シクロペンチルメチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (66) [3-ベンジル-8-(シクロペンチルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (67) (8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-フェニルメタノン;
- (68) (3-ベンジル-8-シクロペンチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン;
- (69; 70) [3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-フェニルメタノン;
- (71; 72) [3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-チオフエン-2-イルメタノン;
- (73; 74) (E)-1-[8-(アゼチジン-1-イル)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;
- (75; 76) [8-(アゼチジン-1-イル)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (77) 8-(アゼチジン-1-イル)-3-ベンジル-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン;
- (78; 79) (E)-1-[8-(アゼチジン-1-イル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;
- (80; 81) [8-(アゼチジン-1-イル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (82; 83) 8-(アゼチジン-1-イル)-3-ベンジル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン;

- (84) 3-ベンジル-8-ジメチルアミノ-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン;
- (85) 8-ジメチルアミノ-3-(ピリジン-4-イルメチル)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン;
- (86; 87) 3,8-ジベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン;
- (88; 89) 8-(ジメチルアミノ)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (90; 91) 8-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル;
- (92; 93) 8-(ジメチルアミノ)-3-[(5-メチルチオフエン-2-イル)-メチル]-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン; 10
- (94; 95) 8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-(チオフエン-2-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (96; 97) 8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-2-オキソ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル;
- (98; 99) 3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (100) 8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (101;102) 3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (103;104) 8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン; 20
- (105;106) 8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-(チオフエン-2-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (107;108) 8-(ジメチルアミノ)-3-[(5-メチルチオフエン-2-イル)-メチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (109) 8-(ジメチルアミノ)-3-[(5-フルオロチオフエン-2-イル)-メチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (110) 3-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-N,N-ジメチルプロピオンアミド;
- (111) 2-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド; 30
- (112) 1-(アゼチジン-1-イル)-2-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン;
- (113) 1-(アゼチジン-1-イル)-3-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-プロパン-1-オン;
- (114) 3-ベンジル-8-シクロペンチル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (115) 8-(ジメチルアミノ)-3-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エチル]-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (116) 8-(ジメチルアミノ)-3-[(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-メチル]-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (117) 8-ジメチルアミノ-3-[2-(1-メチル-アゼチジン-3-イル)-エチル]-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン; 40
- (118) 8-ジメチルアミノ-3-[(1-メチル-アゼチジン-3-イル)-メチル]-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (119) 3-[8-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド;
- (120) [8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-チオフエン-2-イルメタノン;

- (121) [8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(5-メチルチオフェン-2-イル)-メタノン;
- (122) [8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-メタノン;
- (123) 1-(8-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-エタノン;
- (124;128) 3-ベンジル-8-ブチル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (125) 1-[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エタノン;
- (126) 1-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エタノン; 10
- (127) 1-[3-[[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-アゼチジン-1-イル]-エタノン;
- (129) 1-[3-[[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-アゼチジン-1-イル]-エタノン;
- (SC-1001) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-ピリジン-2-イル-アセトアミド;
- (SC-1002) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-ピリジン-3-イル-アセトアミド;
- (SC-1003) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-メチル]-ブチルアミド; 20
- (SC-1004) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-ピリミジン-5-イル-ブチルアミド; 20
- (SC-1005) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-ピリミジン-4-イル-ブチルアミド;
- (SC-1006) cis-2-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-アセトアミド;
- (SC-1007) cis-3-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-プロピオンアミド;
- (SC-1008) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1009) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド; 30
- (SC-1010) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド;
- (SC-1011) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1012) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1013) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド;
- (SC-1014) cis-N-ベンジル-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド; 40
- (SC-1015) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-アセトアミド;
- (SC-1016) cis-N-(2-シアノエチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1017) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-メトキシ-プロピル)-プロピオンアミド;

- (SC-1018) cis-N-(シアノ-メチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ
[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1019) cis-N-(2-シアノエチル)-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピ
ロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1020) cis-N-(シアノ-メチル)-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ
[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1021) cis-N-(3-シアノ-プロピル)-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザス
ピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1022) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-ピリジン-2-イル-プロピオンアミド;
- (SC-1023) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-(2-フェニル-エチル)-プロピオンアミド;
- (SC-1024) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-(2-メトキシ-エチル)-プロピオンアミド;
- (SC-1025) cis-N-ベンジル-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デ
カン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1026) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-(3-メトキシ-プロピル)-アセトアミド;
- (SC-1027) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-(2-フェニル-エチル)-アセトアミド;
- (SC-1028) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド;
- (SC-1029) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-2,2-ジメチル-N-ピリジン-4-イル-ブチルアミド;
- (SC-1030) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-2,2-ジメチル-N-(ピリミジン-4-イル-メチル)-ブチルアミド;
- (SC-1031) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-2,2-ジメチル-N-(ピリミジン-5-イル-メチル)-ブチルアミド;
- (SC-1032) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-ピリミジン-4-イル-アセトアミド;
- (SC-1033) cis-3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-オキソ
-プロピオンアミド;
- (SC-1034) cis-3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメ
チル-3-オキソ-プロピオンアミド;
- (SC-1035) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-アセトアミド;
- (SC-1036) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イ
ル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸アミド;
- (SC-1037) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イ
ル)-エチル]-1,1-ジオキソ-チアン-4-カルボン酸アミド;
- (SC-1038) cis-N-(1-シアノ-シクロプロピル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-
アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1039) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1040) cis-8-ジメチルアミノ-2-[3-[2-(ヒドロキシメチル)-モルホリン-4-イル]-2,2-ジメ
チル-3-オキソ-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1041) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-プロピオンアミド;
- (SC-1042) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-
2-イル)-酪酸塩酸塩

- (SC-1043) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸塩酸塩
- (SC-1044) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-酪酸塩酸塩
- (SC-1045) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸
- (SC-1046) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸塩酸塩
- (SC-1047) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオン酸塩酸塩
- (SC-1048) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸塩酸塩 10
- (SC-1049) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル
- (SC-1050) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸メチルエステル
- (SC-1051) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル
- (SC-1052) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-1,1-ジオキソ-チアン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル
- (SC-1053) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-酪酸メチルエステル 20
- (SC-1054) cis-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-(ピリジン-2-イル-メチル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1055) cis-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-(ピリジン-3-イル-メチル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1056) trans-8-ジメチルアミノ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1057) trans-8-ジメチルアミノ-2-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1058) trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1059) trans-8-ジメチルアミノ-2-(3-メトキシ-ピリジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン 30
- (SC-1060) trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1061) trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1062) trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1063) trans-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1064) trans-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-(2-ピリジン-4-イル-チアゾール-4-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン 40
- (SC-1065) cis-5-クロロ-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル
- (SC-1066) cis-8-ジメチルアミノ-2-(6-メチル-ピリダジン-3-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1067) cis-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-[2-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-5-イル]-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

- (SC-1068) cis-2-([2,1,3]ベンゾチアジアゾール-4-イル)-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1069) trans-8-ジメチルアミノ-2,8-ジフェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1070) cis-8-ジメチルアミノ-2,8-ジフェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1071) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル
- (SC-1072) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル
- (SC-1073) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル
- (SC-1074) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-安息香酸メチルエステル 10
- (SC-1075) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-5-メチル-ベンゾニトリル
- (SC-1076) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酪酸
- (SC-1077) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-酪酸
- (SC-1078) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸メチルエステル
- (SC-1079) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル 20
- (SC-1080) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸tert-ブチルエステル
- (SC-1081) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオン酸tert-ブチルエステル
- (SC-1082) cis-2,2-ジメチル-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1083) cis-2-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1084) cis-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド; 30
- (SC-1085) cis-4-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1086) cis-2,2-ジメチル-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1087) cis-2,2-ジメチル-4-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド;
- (SC-1088) trans-2,2-ジメチル-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1089) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酪酸メチルエステル;
- (SC-1090) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステル; 40
- (SC-1091) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1092) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド;
- (SC-1093) cis-1-[(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-メチル]-シクロブタン-1-カルボン酸アミド;

- (SC-1094) cis-4-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-ブチルアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1095) cis-3-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-2,2-ジメチル-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1096) cis-4-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-2,2-ジメチル-ブチルアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1097) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1098) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1099) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1100) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1101) trans-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1102) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-[2-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-5-イル]-ブチルアミド;
- (SC-1103) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-ブチルアミド;
- (SC-1104) trans-4-ベンジル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル;
- (SC-1107) cis-2-[(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-メチル]-安息香酸塩酸塩;
- (SC-1108) trans-2-[(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-メチル]-安息香酸塩酸塩
- (SC-1109) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-2-スルホン酸アミド;
- (SC-1110) cis-N-(3-シアノ-プロピル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1111) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-ブチルアミド;
- (SC-1112) cis-8-ジメチルアミノ-2-[4-(4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-ブチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1113) cis-8-ジメチルアミノ-2-[4-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-4-オキソ-ブチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1114) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アセトアミド;
- (SC-1115) cis-N-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1116) cis-N-(2-シアノ-2-メチル-プロピル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1117) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-5-イル]-アセトアミド;
- (SC-1118) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル-メチル)-アセトアミド;
- (SC-1119) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(ピリミジン-4-イル-メチル)-アセトアミド;
- (SC-1120) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(ピリミジン-5-イル-メチル)-アセトアミド;

- (SC-1123) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メチルスルホニル-エチル)-アセトアミド;
- (SC-1124) cis-8-ジメチルアミノ-2-[2-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1125) cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミド;
- (SC-1126) cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-アセトアミド;
- (SC-1127) cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-N-メチル-アセトアミド;
- (SC-1128) cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-N,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1129) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(ジメチル-カルバモイル)-メチル]-N-メチル-アセトアミド;
- (SC-1130) cis-N-(カルバモイル-メチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-アセトアミド;
- (SC-1131) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-N-(メチルカルバモイル-メチル)-アセトアミド;
- (SC-1132) cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]-メチル-アミノ]-N,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1133) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1134) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1135) cis-8-ジメチルアミノ-2-[3-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1136) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N,2,2-トリメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1137) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-フェニル-ブチルアミド;
- (SC-1138) cis-N-ベンジル-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1139) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル-メチル)-ブチルアミド;
- (SC-1140) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-[(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-メチル]-ブチルアミド;
- (SC-1141) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1142) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1145) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N,2,2-トリメチル-ブチルアミド;
- (SC-1146) cis-N-(シアノ-メチル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1147) cis-N-(2-シアノエチル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1148) cis-N-(カルバモイル-メチル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1149) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(メチルカルバモイル-メチル)-ブチルアミド;

- (SC-1150) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(ジメチル-カルバモイル)-メチル]-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1151) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-メチルスルホニル-エチル)-ブチルアミド;
- (SC-1152) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1153) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-メチル]-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1154) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-プロピオンアミド;
- (SC-1155) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-エタノン; 10
- (SC-1156) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-ピリジン-3-イル-エタノン;
- (SC-1157) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-ピリジン-4-イル-エタノン;
- (SC-1158) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-ピリジン-2-イル-プロパン-1-オン;
- (SC-1159) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1-オン;
- (SC-1160) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-ピリジン-4-イル-プロパン-1-オン; 20
- (SC-1161) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-ピリジン-2-イル-ブタン-1-オン;
- (SC-1162) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-オキソ-プロピル]-アセトアミド;
- (SC-1163) cis-N-[2-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキソ-エチル]-アセトアミド;
- (SC-1164) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-フェニル-プロパン-1-オン;
- (SC-1165) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-(2-メトキシフェニル)-プロパン-1-オン; 30
- (SC-1166) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-(3-メトキシフェニル)-プロパン-1-オン;
- (SC-1167) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン-1-オン;
- (SC-1168) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-ピリジン-4-イル-ブタン-1-オン;
- (SC-1169) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-ピリジン-3-イル-ブタン-1-オン;
- (SC-1170) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-2-カルボン酸アミド;
- (SC-1171) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-3-カルボン酸アミド; 40
- (SC-1172) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-4-カルボン酸アミド;
- (SC-1173) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリミジン-5-カルボン酸アミド;
- (SC-1174) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸アミド;

- (SC-1175) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリミジン-4-カルボン酸アミド;
- (SC-1176) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-3-メチル-ピラジン-2-カルボン酸アミド;
- (SC-1177) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-3-メチル-イソオキサゾール-5-カルボン酸アミド;
- (SC-1178) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ベンズアミド;
- (SC-1179) cis-8-ジメチルアミノ-2-[2,2-ジメチル-3-(4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1180) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-アセトアミド;
- (SC-1181) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-メチルスルホニル-エチル)-プロピオンアミド;
- (SC-1182) cis-8-ジメチルアミノ-2-[2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1183) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-メチル]-アセトアミド;
- (SC-1184) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-ピリミジン-5-イル-エチル)-プロピオンアミド;
- (SC-1185) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1186) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1187) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1189) cis-8-ジメチルアミノ-2-[4-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-ブチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1190) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1191) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-アセトアミド;
- (SC-1192) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-2-イソオキサゾール-3-イル-アセトアミド;
- (SC-1193) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-4-メチル-イソオキサゾール-5-カルボン酸アミド;
- (SC-1194) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1195) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-1,1-ジオキソ-チアン-4-カルボン酸2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1198) cis-N-ブチル-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1199) cis-N-(シクロプロピル-メチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1200) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-プロピル-アセトアミド;
- (SC-1201) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸
- (SC-1202) メチル2-((trans-8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)ベンゾエート

の群からの、個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物ならびに/またはその生理学的に許容可能な塩および/もしくは溶媒和物の形態の、請求項1~11のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 13】

個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態の請求項 1 ~ 12 のいずれか一つに記載の少なくとも 1 種の化合物と、任意選択的に適切な添加剤および／または補助物質および／または任意選択的に更なる活性化合物とを含有する、医薬。

【請求項 14】

疼痛の治療に使用するための、請求項 13 に記載の医薬。

【請求項 15】

不安状態、ストレスおよびストレスに関連する症候群、抑うつ、てんかん、アルツハイマー病、老年性認知症、全般性認知機能障害、学習および記憶障害（向知性薬として）、離脱症状、アルコールおよび／もしくは薬物および／もしくは医薬の乱用および／もしくは依存性、性機能障害、心血管疾患、低血圧症、高血圧症、耳鳴症、そう痒症、片頭痛、聴覚障害、腸の運動性の欠如、食物摂取障害、食欲不振症、肥満症、運動障害、下痢、悪液質、尿失禁の治療における、または筋肉弛緩薬、抗痙攣薬もしくは麻酔薬としての使用のための、あるいはオピオイド鎮痛薬もしくは麻酔薬による治療における同時投与のための、利尿もしくは抗ナトリウム利尿（*antinatrisis*）、不安緩解のための、運動活動性の調節のための、神経伝達物質分泌の調節およびそれに関連する神経変性疾患の治療のための、離脱症状の治療のための、ならびに／またはオピオイドの耽溺潜在性の低減のための、請求項 13 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、 μ オピオイド受容体およびORL1受容体に親和性を有する置換スピロ環式シクロヘキサン誘導体、その調製方法、これらの化合物を含有する医薬、ならびに医薬の調製のためのこれらの化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

μ オピオイド受容体およびORL1受容体に親和性を有するスピロ環式シクロヘキサン誘導体は、従来技術において知られている。これに関連して、例えば、WO2004/043967（特許文献1）、WO2005/063769（特許文献2）、WO2005/066183（特許文献3）、WO2006/018184（特許文献4）、WO2006/108565（特許文献5）、WO2007/124903（特許文献6）、WO2008/009416（特許文献7）、WO2008/101659（特許文献8）、WO2009/118169（特許文献9）、およびWO2009/118173（特許文献10）の全範囲を参照することができる。

【0003】

しかし、既知の化合物は、あらゆる点を満足させるものではなく、匹敵する、またはより良好な特性を有する更なる化合物が必要とされる。

【0004】

したがって、適切な結合アッセイにおいて、既知の化合物は、時々、HERGイオンチャンネル、L型カルシウムイオンチャンネル（フェニルアルキルアミン、ベンゾチアゼピン、ジヒドロピリジン結合部位）またはBTXアッセイにおけるナトリウムチャンネル（パトラコトキシン）への特定の親和性を示し、それぞれの場合に心血管性の副作用の徴候として解釈されうる。多数の既知の化合物は、更に、水性媒体において低い溶解性しか示さず、これは、とりわけ生物学的利用能に対して有害な作用を有しうる。既知の化合物の化学安定性は、更に、多くの場合に不適切でしかない。したがって、化合物は、時々、適切なpH、UVまたは酸化安定性を示さず、このことは、とりわけ貯蔵安定性に対して、および経口の生物学的利用能に対しても有害な作用を有しうる。既知の化合物は、更に、いくつかの場合において好ましくないPK/PD（薬物動態/薬力学）プロファイルを有し、このことは、例えば、長すぎる作用持続時間として現れうる。

【 0 0 0 5 】

既知の化合物の代謝安定性も、改善の必要性があると思われる。代謝安定性の改善は、生物学的利用能の増加を示すことができる。薬物の取り込み、および排出に關与する輸送体分子との相互作用が弱い、または存在しないことも、生物学的利用能の改善の指標として、および全ての場合において低い薬物相互作用の指標として評価される。更に、薬物の分解および排出に關与する酵素との相互作用は、そのような試験結果が、全ての場合において薬物相互作用が低い、または全く無いことが予測されることを示す可能性があるので、可能な限り低いはずである。

【 0 0 0 6 】

既知の化合物は、更に、時々、カッパオピオイド受容体に低い選択性しか示さず、このことは、副作用、特に不快、鎮痛、利尿の原因である。既知の化合物は、更に、時々、 μ オピオイド受容体に非常に高い親和性を示し、このことは、他の副作用、特に呼吸抑制、便秘および耽溺に關連すると思われる。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 7 】

【特許文献 1】WO 2 0 0 4 / 0 4 3 9 6 7

【特許文献 2】WO 2 0 0 5 / 0 6 3 7 6 9

【特許文献 3】WO 2 0 0 5 / 0 6 6 1 8 3

【特許文献 4】WO 2 0 0 6 / 0 1 8 1 8 4

20

【特許文献 5】WO 2 0 0 6 / 1 0 8 5 6 5

【特許文献 6】WO 2 0 0 7 / 1 2 4 9 0 3

【特許文献 7】WO 2 0 0 8 / 0 0 9 4 1 6

【特許文献 8】WO 2 0 0 8 / 1 0 1 6 5 9

【特許文献 9】WO 2 0 0 9 / 1 1 8 1 6 9

【特許文献 10】WO 2 0 0 9 / 1 1 8 1 7 3

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 8 】

本発明は、薬学的な目的に適しており、かつ、従来技術の化合物より利点がある化合物を提供するという目的に基づいている。

30

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

この目的は、特許請求の範囲の主題によって達成される。

【 0 0 1 0 】

驚くべきことに、 μ オピオイド受容体およびORL1受容体に親和性を有する置換スピロ環式シクロヘキサン誘導体を調製できることが見出された。

【発明を実施するための形態】

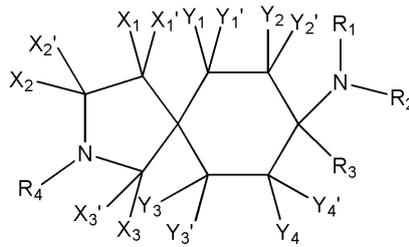
【 0 0 1 1 】

本発明は、個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物、ならびに/またはそれらの生理学的に許容可能な塩および/もしくは溶媒和物の形態の一般式(1)：

40

【 0 0 1 2 】

【化1】



(I)

【0013】

10

[式中、

Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' は、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-S(=O)_{1-2}NHR_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}N(R_0)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ および $-NHC(=O)N(R_0)_2$ からなる群から選択され、好ましくは、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- NHC_{1-8} -脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- $N(C_{1-8}$ -脂肪族) $_2$ 、 $-S-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-S$ -アリーール、 $-アリーール$ 、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-アリーールからなる群から選択され、または Y_1 および Y_1' 、もしくは Y_2 および Y_2' 、もしくは Y_3 および Y_3' 、もしくは Y_4 および Y_4' は、一緒になって $=O$ を表し；

20

X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' は、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-S(=O)_2OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、もしくは $-R_0$ を表し、または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、一緒になって $=O$ を表し；

30

または X_1 および X_2 、もしくは X_2 および X_3 は、一緒になって $-(CH_2)_{2-6}$ を表し、ここで個別の水素原子を、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ もしくは $-C_{1-6}$ -脂肪族に置き換えることもでき、または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、それぞれの場合に一緒になって、 C_{3-6} -シクロ脂肪族を表し、ここで個別の水素原子を、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-CN$ もしくは $-C_{1-6}$ -脂肪族に置き換えることもでき；

R_0 は、それぞれの場合に独立して、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-12}$ -シクロ脂肪族、 $-アリーール$ 、 $-ヘテロアリーール$ 、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- C_{3-12} -シクロ脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-アリーール、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-ヘテロアリーール、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族- C_{1-8} -脂肪族、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-アリーール、または $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリーールを表し；

40

R_1 および R_2 は、互いに独立して、 $-H$ もしくは $-R_0$ を表し、または R_1 および R_2 は、一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_{3-6}$ を表し；

R_3 は、 $-R_0$ を表し、

R_4 は、 $-R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 、 $-C(=O)N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)-R_{12}$ 、 $S(=O)R_{11}$ 、または $-S($

50

= O)₂ R₁₁ を表し ;

R₅ は、それぞれの場合に独立して、- H または - R₀ を表し ;

R₆ および R₇ は、互いに独立して、- H もしくは - R₀ を表し、または R₆ および R₇ は、一緒になって、- CH₂CH₂OCH₂CH₂-、- CH₂CH₂NR₁₀CH₂CH₂-、もしくは - (CH₂)₃₋₆- を表し ;

R₈ は、- H、- R₀、または - C(=O)R₀ を表し ;

R₉ は、- H、- R₀ もしくは - OR₅、または - NR₆R₇ を表し ;

R₁₀ は、- H または - C₁₋₆- 脂肪族を表し ;

R₁₁ は、

a) - C₁₋₆- アルキル、- C₃₋₆- シクロアルキル、もしくは - C₁₋₃- アルキル - C₃₋₆- シクロアルキルを表し、ここで、- C₃₋₆- シクロアルキル基では、環炭素原子を酸素原子に置き換えることもでき、- C₁₋₆- アルキル、- C₃₋₆- シクロアルキル、もしくは C₁₋₃- アルキル - C₃₋₆- シクロアルキルは、- NO₂、- CHO、= O、- C(=O)R₀、- C(=O)H、- C(=O)-OH、- C(=O)OR₀、- C(=O)NH₂、- C(=O)NHR₀、- C(=O)N(R₀)₂、- OH、- OR₀、- OC(=O)H、- OC(=O)R₀、- OC(=O)OR₀、- OC(=O)NHR₀、- OC(=O)N(R₀)₂、- SH、- SR₀、- SO₃H、- S(=O)₁₋₂-R₀、- S(=O)₁₋₂NH₂、- S(=O)₁₋₂NHR₀、- S(=O)₁₋₂N(R₀)₂、- NH₂、- NHR₀、- N(R₀)₂、- N⁺(R₀)₃、- N⁺(R₀)₂O⁻、- NHC(=O)R₀、- NHC(=O)OR₀、- NHC(=O)NH₂、- NHC(=O)NHR₀、- NH-C(=O)N(R₀)₂、- Si(R₀)₃ および - PO(OR₀)₂ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており、または

b) 非置換もしくは一もしくは多置換の - C₇₋₁₂- アルキル、- C₇₋₁₂- シクロアルキルまたは O、N および S の群から選択される 3 個までのヘテロ原子を環に有する C₃₋₁₂- シクロヘテロアルキルを表し (ただし、ヘテロ原子として酸素原子を 1 個のみ有する複素環は除く)、または

c) - アリール、- ヘテロアリール、- C₄₋₈- シクロアルキル - C₃₋₁₂- シクロ脂肪族、- C₁₋₈- 脂肪族 - アリール、- C₁₋₈- 脂肪族 - ヘテロアリール、- C₃₋₈- シクロ脂肪族 - C₁₋₈- 脂肪族、- C₃₋₈- シクロ脂肪族 - アリール、もしくは - C₃₋₈- シクロ脂肪族 - ヘテロアリールを表し ;

R₁₂ は、H、- C₁₋₈- 脂肪族、- C₃₋₁₂- シクロ脂肪族、- アリール、- ヘテロアリール、- C₁₋₈- 脂肪族 - C₃₋₁₂- シクロ脂肪族、- C₁₋₈- 脂肪族 - アリール、- C₁₋₈- 脂肪族 - ヘテロアリール、- C₃₋₈- シクロ脂肪族 - C₁₋₈- 脂肪族、- C₃₋₈- シクロ脂肪族 - アリール、または - C₃₋₈- シクロ脂肪族 - ヘテロアリールを表し ;

ここで、

「脂肪族」は、それぞれの場合に、分岐もしくは非分岐、飽和、または一価もしくは多価不飽和、非置換、または一もしくは多置換の脂肪族炭化水素基であり ;

「シクロ脂肪族」は、それぞれの場合に、飽和、または一価もしくは多価不飽和、非置換、または一もしくは多置換、脂環式、単もしくは多環式の炭化水素基であり、その環炭素原子の数は、好ましくは、記述された範囲であり (すなわち、「C₃₋₈-」シクロ脂肪族は、好ましくは、3、4、5、6、7、または 8 個の環炭素原子を有する) ;

ここで、「脂肪族」および「シクロ脂肪族」の - C₇₋₁₂- アルキル、- C₇₋₁₂- シクロアルキルまたは C₃₋₁₂- シクロヘテロアルキルに関して、「一または多置換されている」は、1 個以上の水素原子の 1 回または数回の置換を意味する、例えば、- F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NO₂、- CHO、= O、- R₀、- C(=O)R₀、- C(=O)H、- C(=O)-OH、- C(=O)OR₀、- C(=O)NH₂、- C(=O)NHR₀、- C(=O)N(R₀)₂、- OH、- OR₀、- OC(=O)H、- OC(=O)R₀、- OC(=O)OR₀、- OC(=O)NHR₀、- OC(=

10

20

30

40

50

O) $N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NH-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基による1回、2回、3回の置換、または完全な置換を意味することが理解され；

「アリール」は、それぞれの場合に独立して、少なくとも1つの芳香族環を有するが、この環にヘテロ原子を有さない炭素環式環系を表し、ここで、アリール基は、任意選択的に更なる飽和、(部分的)不飽和、または芳香族環系と縮合することができ、各アリール基は、非置換、または一もしくは多置換であることができ、アリール上の置換基は、同一または異なっていることができ、アリールの任意の望ましい可能な位置にあることができ；

10

「ヘテロアリール」は、1、2、3、4、または5個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員環芳香族基を表し、ここで、ヘテロ原子は同一または異なっており、窒素、酸素、または硫黄であり、複素環は、非置換、または一もしくは多置換であることができ、複素環における置換の場合では、置換基は、同一または異なっていることができ、ヘテロアリールの任意の望ましい可能な位置であることができ、複素環は、二または多環式系の一部であることもでき；

「アリール」および「ヘテロアリール」に関して、「一または多置換されている」は、
 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ からなる群から選択される置換基による環系の1個以上の水素原子の1回または数回の置換を意味することが理解され、ここで、任意選択的に存在するN環原子は、それぞれの場合に酸化されうる(N-オキシドでありうる)]

20

30

の化合物に関する。

【0014】

様々な基、例えば、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' が組み合わされる場合、ならびにその置換基における基、例えば $-OR_0$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ が組み合わされる場合、置換基、例えば R_0 は、1つの物質内の2つ以上の基、例えば $-OR_0$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ に対して異なる意味になり得る。

【0015】

本発明の化合物は、ORL1受容体および/または μ オピオイド受容体への良好な結合を示す。

40

【0016】

本発明の化合物は、好ましくは最大で500 nM、より好ましくは最大で100 nMまたは最大で50 nM、なおより好ましくは最大で10 nM、最も好ましくは最大で1.0 nM、特に最大で0.5 nMの K_i 値を μ オピオイド受容体に対して有する。

【0017】

μ オピオイド受容体に対する K_i 値の決定方法は、当業者に知られている。決定は、好ましくは、例に関連して記載されているように実施される。

【0018】

本発明の化合物は、好ましくは最大で500 nM、より好ましくは最大で100 nMま

50

たは最大で50 nM、なおより好ましくは最大で10 nM、最も好ましくは最大で1.0 nM、特に最大で0.75 nMの K_i 値をORL1受容体に対して有する。

【0019】

ORL1受容体に対する K_i 値の決定方法は、当業者に知られている。決定は、好ましくは、例に関連して記載されているように実施される。

【0020】

驚くべきことに、ORL1および μ オピオイド受容体に親和性を有する本発明の化合物は、好ましくは、他のオピオイド受容体リガンドと比較して有意な利点を有する薬理的プロファイルを有することが見出された。

【0021】

1. 本発明の化合物は、急性疼痛モデルにおいて、通常レベル3オピオイドに時々匹敵する活性を示す。しかし同時に、従来の μ オピオイドと比較して明確に良好な耐容性によって区別される。

【0022】

2. 通常レベル3オピオイドと対照的に、本発明の化合物は、単神経障害性疼痛モデルおよび多発性神経障害性疼痛モデルにおいて明確に高い活性を示し、このことは、ORL1および μ オピオイド成分の相乗効果に起因している。

【0023】

3. 通常レベル3オピオイドと対照的に、本発明の化合物は、神経障害性動物において抗アロディニアまたは抗痛覚過敏作用と抗侵害受容作用とを、実質的に、好ましくは完全に分離することを示す。

【0024】

4. 通常レベル3オピオイドと対照的に、本発明の化合物は、慢性炎症性疼痛（とりわけ、カラギーナン誘発性またはCFA誘発性痛覚過敏、内臓炎症性疼痛）の動物モデルにおいて、急性疼痛に対して明確に強化された作用を示す。

【0025】

5. 通常レベル3オピオイドと対照的に、 μ オピオイドに典型的な副作用（とりわけ、呼吸抑制、オピオイド誘発性痛覚過敏、身体的依存/離脱、感情的依存/耽溺）は、治療作用用量範囲の本発明の化合物によって明確に低減される、または好ましくは観察されない。

【0026】

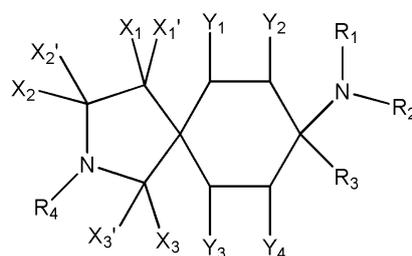
一方において μ オピオイドの副作用の低減、他方において慢性の、好ましくは神経障害性疼痛に対する活性の増加に基づいて、混合ORL1/ μ 拮抗薬は、したがって、純粋な μ オピオイドと比較して明確に増加された安全領域によって区別される。このことは、疼痛、好ましくは慢性疼痛、なおより好ましくは神経障害性疼痛の状態の治療における「治療域」の明確な増加をもたらす。

【0027】

本発明の好ましい実施形態は、一般式(2)、すなわち Y_1' 、 Y_2' 、 Y_3' 、および Y_4' がそれぞれ-Hである化合物に関する。

【0028】

【化2】



(2)

【0029】

10

20

30

40

50

本発明の化合物(2)の好ましい実施形態において、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は、 $-H$ ではない。本発明の化合物(2)の別の好ましい実施形態では、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 の基のうちの3つが $-H$ ではなく、残りの基が $-H$ である。本発明の化合物(2)の別の好ましい実施形態では、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 の基のうちの2つが $-H$ ではなく、残りの2つの基が $-H$ である。本発明の化合物(2)の更に好ましい実施形態では、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 の基のうちの1つが $-H$ ではなく、残りの基が $-H$ である。

【0030】

本発明の化合物(2)の特に好ましい実施形態において、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、および Y_4 は、それぞれ $-H$ を表す。

10

【0031】

一般式(1)または(2)の特に好ましい化合物は、

R_0 が、それぞれの場合に独立して、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-12}$ -シクロ脂肪族、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- $-C_{3-12}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族- $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-アリール、または $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリールを表し、これらが、非置換であり、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、および $-N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されているものである。

20

【0032】

一般式(2)の特に好ましい化合物は、

R_3 が、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-3}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1-3}$ -脂肪族-ヘテロアリール、または $-C_{1-3}$ -脂肪族- $-C_{5-6}$ -シクロ脂肪族を表し、これらが、非置換であり、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、および $-N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており；

R_4 が、 $-R_{11}$ または $-C(=O)R_{11}$ を表し；

X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、 X_3' が、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_2R_5$ 、 $-S(=O)_2OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、もしくは $-R_0$ を表し、または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表すものである。

30

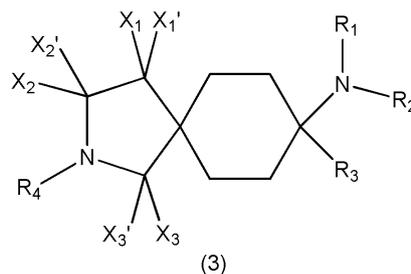
【0033】

特に好ましい化合物は、一般式(3)、すなわち Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' がそれぞれ $-H$ であるものである。

【0034】

【化3】

40



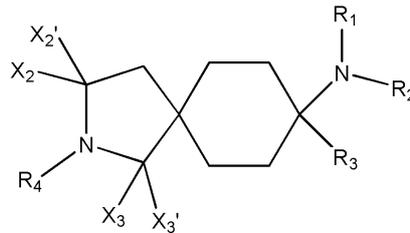
【0035】

一般式(3)の化合物の好ましい実施形態は、一般式(3.1)を有する。

【0036】

50

【化4】



(3.1)

【0037】

これらの実施形態は、 X_1 および X_1' が - H である一般式 (3) の化合物に関する。

【0038】

一般式 (3.1) の特に好ましい化合物は、

X_2 、 X_2' 、 X_3 および X_3' が、H を表し、または X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって = O を表し；

R_0 が、それぞれの場合に独立して、- C_{1-8} - 脂肪族、- C_{3-12} - シクロ脂肪族、- アリール、- ヘテロアリール、- C_{1-8} - 脂肪族 - C_{3-12} - シクロ脂肪族、- C_{1-8} - 脂肪族 - アリール、- C_{1-8} - 脂肪族 - ヘテロアリール、- C_{3-8} - シクロ脂肪族 - C_{1-8} - 脂肪族、- C_{3-8} - シクロ脂肪族 - アリール、または - C_{3-8} - シクロ脂肪族 - ヘテロアリールを表し、これらが、非置換であり、または - F、- Cl、- Br、- CN、- CH_3 、- C_2H_5 、- NH_2 、- NO_2 、- SH、- CF_3 、- OH、- OCH_3 、- OC_2H_5 、および - $N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており；

R_1 が、 CH_3 を表し、

R_2 が、- H もしくは - CH_3 を表し、または

R_1 および R_2 が、一緒になって環を形成し、- $(CH_2)_{3-4}$ - を表し；

R_3 が、- C_{1-8} - 脂肪族、- アリール、- ヘテロアリール、- C_{1-3} - 脂肪族 - アリール、- C_{1-3} - 脂肪族 - ヘテロアリール、または - C_{1-3} - 脂肪族 - C_{5-6} - シクロ脂肪族を表し、これらが、非置換であり、または - F、- Cl、- Br、- CN、- CH_3 、- C_2H_5 、- NH_2 、- NO_2 、- SH、- CF_3 、- OH、- OCH_3 、- OC_2H_5 、および - $N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており；

R_4 が、- R_{11} または - $C(=O)R_{11}$ を表し；

R_5 が、それぞれの場合に独立して、- H または R_0 を表し；

R_6 および R_7 が、互いに独立して、- H もしくは R_0 を表し、または R_6 および R_7 が、一緒になって、- $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -、- $CH_2CH_2NR_{10}CH_2CH_2$ -、もしくは - $(CH_2)_{3-6}$ - を表し；

R_9 が、- R_0 、- OR_5 、または - NR_6R_7 を表し；

R_{10} が、- H または C_{1-6} - 脂肪族を表し；

R_{11} が、O、N および S の群から選択される 3 個までのヘテロ原子を環に有する C_{3-12} - シクロヘテロアルキル (ただし、ヘテロ原子として酸素原子を 1 個のみ有する複素環を除く)、- アリール、- ヘテロアリール、- C_{4-8} - シクロアルキル - C_{3-12} - シクロ脂肪族、- C_{1-8} - 脂肪族 - アリール、- C_{1-8} - 脂肪族 - ヘテロアリール、- C_{3-8} - シクロ脂肪族 - C_{1-8} - 脂肪族、- C_{3-8} - シクロ脂肪族 - アリール、または - C_{3-8} - シクロ脂肪族 - ヘテロアリールを表し；

R_{12} が、H、- C_{1-8} - 脂肪族、- C_{3-12} - シクロ脂肪族、- アリール、- ヘテロアリール、- C_{1-8} - 脂肪族 - C_{3-12} - シクロ脂肪族、- C_{1-8} - 脂肪族 - アリール、または - C_{1-8} - 脂肪族 - ヘテロアリールを表すものである。

【0039】

10

20

30

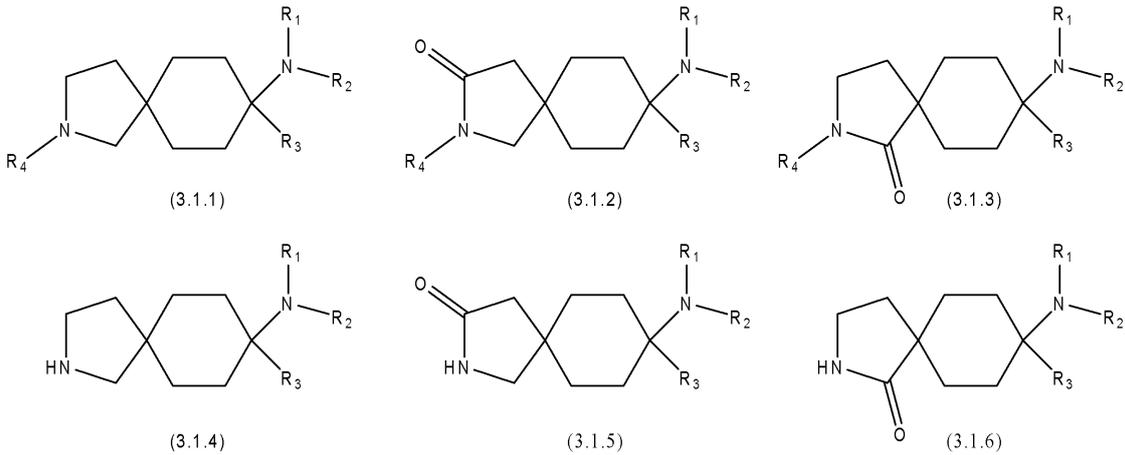
40

50

一般式(3.1)の化合物の好ましい実施形態は、一般式(3.1.1)、(3.1.2)、(3.1.3)、(3.1.4)、(3.1.5)、(3.1.6)を有し、

【0040】

【化5】



10

【0041】

好ましくは一般式3.1.2を有する。

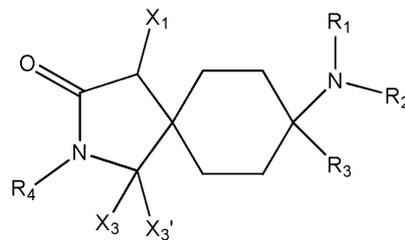
【0042】

一般式(3)の化合物の好ましい実施形態は、一般式(3.2)を有する。

20

【0043】

【化6】



(3.2)

30

【0044】

一般式3.2の化合物において、 X_1 は、好ましくは R_0 または $-OR_0$ であり、ここで R_0 は、特に、 C_{1-6} -脂肪族、 C_{1-6} -脂肪族- C_{3-8} -シクロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} -脂肪族-アリール、または C_{1-6} -脂肪族-ヘテロアリールを表し、特に、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル- C_{3-8} -シクロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} -アルキル-アリール、または C_{1-6} -アルキル-ヘテロアリールを表し、それぞれの場合に非置換であり、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 OH 、 SH 、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、特にメトキシ、アリール、特に C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、特にメトキシ、アリール、特にフェニル、 C_{1-3} -アルキル-アリール、特にベンジル、アリールオキシ、特にフェノキシから互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており、これらは同様にそれぞれの場合に非置換である、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、メチル、メトキシ、フェニル、ベンジル、またはフェノキシからなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されている。

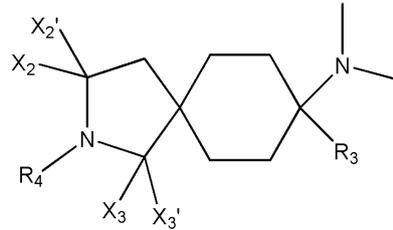
40

【0045】

更に好ましい実施形態は、一般式(4.1)、すなわち、 R_1 および R_2 がそれぞれの場合に $-CH_3$ である化合物に関する。

【0046】

【化7】



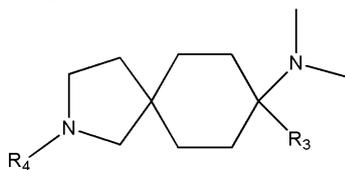
(4.1)

【0047】

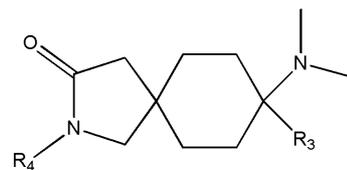
一般式(4.1)の化合物の好ましい実施形態は、一般式(4.1.1)、(4.1.2)、(4.1.3)、(4.1.4)、(4.1.5)、(4.1.6)、または(4.1.7)を有し、

【0048】

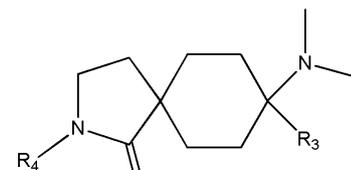
【化8】



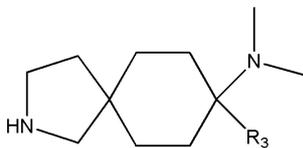
(4.1.1)



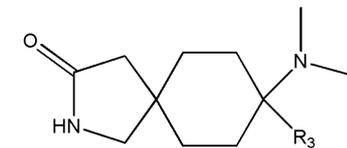
(4.1.2)



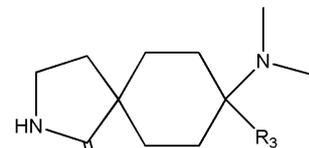
(4.1.3)



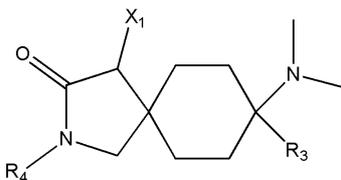
(4.1.4)



(4.1.5)



(4.1.6)



(4.1.7)

【0049】

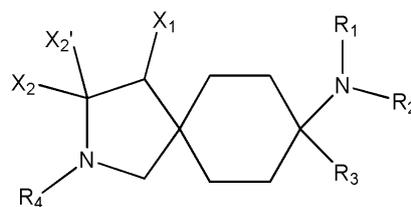
好ましくは、一般式(4.1.2)または(4.1.7)、とりわけ(4.1.2)を有する。

【0050】

本発明の更なる実施態様において、化合物は、一般式(5)を有し、

【0051】

【化9】



(5)

【0052】

式中、

X₁は、-H、ベンジル、またはC₁-3-アルコキシ置換-C₁-4-アルキルから

10

20

30

40

50

選択され；

X_2 および X_2' は、両方とも - H であるか、または一緒になって = O を表し、好ましくは、 X_2 および X_2' は一緒になって = O を表し；

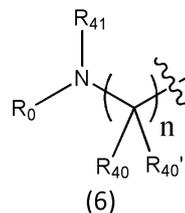
R_1 はメチルであり、 R_2 は - H または - メチルであり、好ましくは、 R_1 および R_2 は、メチルであり；

R_3 は、- C_{1-8} - 脂肪族、- アリール、- ヘテロアリール、- C_{1-3} - 脂肪族 - アリール、- C_{1-3} - 脂肪族 - ヘテロアリール、または - C_{1-3} - 脂肪族 - C_{5-6} - シクロ脂肪族を表し、ここでこれらは、非置換であり、または - F、- Cl、- Br、- CN、- CH_3 、- C_2H_5 、- NH_2 、- NO_2 、- SH、- CF_3 、OH、- OC_2H_5 、- OC_2H_5 、および - $N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており、好ましくは R_3 は、それぞれの場合に非置換である、または - F、- Cl、- CH_3 により一置換されている - フェニルもしくは - チエニル、ピリジニル、もしくはピラジニル；非置換である、または - OC_2H_5 、- OH もしくは - OC_2H_5 により、特に - OC_2H_5 もしくは - OC_2H_5 により一もしくは多置換されている - エチル、- n - プロピル、- n - ブチル、- ビニル、もしくは - アリルを表し；

R_4 は、一般式 (6) の基であり、

【0053】

【化10】



(6)

【0054】

ここで、

$n = 1, 2, 3$ または 4 であり、

R_{40} 、 R_{40}' 、および R_{41} は、互いに独立して、H であるか、または置換もしくは非置換 C_{1-3} アルキルである。

【0055】

好ましくは、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' は、それぞれの場合に互いに独立して、- H、- F、- Cl、- Br、- I、- CN、- NH_2 、- $NH-C_{1-6}$ - 脂肪族、- $NH-C_{3-8}$ - シクロ脂肪族、- $NH-C_{1-6}$ - 脂肪族 - OH、- $N(C_{1-6}$ - 脂肪族) $_2$ 、- $N(C_{3-8}$ - シクロ脂肪族) $_2$ 、- $N(C_{1-6}$ - 脂肪族 - OH) $_2$ 、- NO_2 、- $NH-C_{1-6}$ - 脂肪族 - C_{3-8} - シクロ脂肪族、- $NH-C_{1-6}$ - 脂肪族 - アリール、- $NH-C_{1-6}$ - 脂肪族 - ヘテロアリール、- NH - アリール、- NH - ヘテロアリール、- SH、- $S-C_{1-6}$ - 脂肪族、- $S-C_{3-8}$ - シクロ脂肪族、- $S-C_{1-6}$ - 脂肪族 - C_{3-8} - シクロ脂肪族、- $S-C_{1-6}$ - 脂肪族 - アリール、- $S-C_{1-6}$ - 脂肪族 - ヘテロアリール、- S - アリール、- S - ヘテロアリール、- OH、- OC_{1-6} - 脂肪族、- OC_{3-8} - シクロ脂肪族、- OC_{1-6} - 脂肪族 - OH、- OC_{1-6} - 脂肪族 - C_{3-8} - シクロ脂肪族、- OC_{1-6} - 脂肪族 - アリール、- OC_{1-6} - 脂肪族 - ヘテロアリール、- O - アリール、- O - ヘテロアリール、- $O-C(=O)C_{1-6}$ - 脂肪族、- $O-C(=O)C_{3-8}$ - シクロ脂肪族、- $O-C(=O)C_{1-6}$ - 脂肪族 - OH、- $O-C(=O)C_{1-6}$ - 脂肪族 - C_{3-8} - シクロ脂肪族、- $O-C(=O)C_{1-6}$ - 脂肪族 - アリール、- $O-C(=O)C_{1-6}$ - 脂肪族 - ヘテロアリール、- $O-C(=O)$ アリール、- $O-C(=O)$ ヘテロアリール、- C_{1-6} - 脂肪族、- C_{3-8} - シクロ脂肪族、- C_{1-6} - 脂肪族 - アリ

10

20

30

40

50

ール、 $-C_{1-6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C(=O)C_{1-6}$ -脂肪族、 $-C(=O)C_{3-8}$ -シクロ脂肪族、 $-C(=O)C_{1-6}$ -脂肪族- C_{3-8} -シクロ脂肪族、 $-C(=O)C_{1-6}$ -脂肪族-アリール、 $-C(=O)C_{1-6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-C(=O)$ アリール、 $-C(=O)$ ヘテロアリール、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_{1-6}$ -脂肪族、 $-CO_2-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族、 $-CO_2-C_{1-6}$ -脂肪族- C_{3-8} -シクロ脂肪族、 $-CO_2-C_{1-6}$ -脂肪族-アリール、 $-CO_2-C_{1-6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-CO_2$ -アリール、 $-CO_2$ -ヘテロアリールからなる群から選択され、または Y_1 および Y_1' 、もしくは Y_2 および Y_2' 、もしくは Y_3 および Y_3' 、もしくは Y_4 、および Y_4' は、一緒になって=Oを表す。

10

【0056】

より好ましくは、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' は、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ -脂肪族、 $-C_{1-6}$ -脂肪族- NHC_{1-6} -脂肪族、 $-C_{1-6}$ -脂肪族- $N(C_{1-8}$ -脂肪族) $_2$ 、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1-6}$ -脂肪族- C_{3-8} -シクロ脂肪族、 $-C_{1-6}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1-6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-S-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-S$ -アリール、 $-アリール$ 、または $-ヘテロアリール$ からなる群から選択される。

【0057】

特に好ましくは、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' は、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C_{2-6}$ -アルケニル、 $-C_{1-6}$ -アルキル- $NH-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C_{1-6}$ -アルキル- $N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 、 $-アリール$ 、 $-C_{1-6}$ -アルキル-アリール、 $-S-C_{1-6}$ -アルキル、および $-S$ -アリールからなる群から選択される。

20

【0058】

好ましい実施形態において、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' の基のうちの少なくとも1つは、 $-H$ ではなく、残りの基は $-H$ を表す。

【0059】

特に好ましくは、 Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 、および Y_4' は、それぞれ $-H$ を表す。

30

【0060】

好ましくは、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' は、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C_{1-6}$ -脂肪族、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{1-6}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1-6}$ -脂肪族-ヘテロアリール、もしくは $-C_{1-6}$ -脂肪族- C_{3-8} -シクロ脂肪族を表し、または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、一緒になって=Oを表し、または X_1 および X_2 、もしくは X_2 および X_3 は、一緒になって $-(CH_2)_{2-6}$ を表す。

【0061】

好ましい化合物は、また特に、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' が、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ -脂肪族、アリール、もしくは $-C_{1-3}$ -脂肪族基(架橋)を介して連結している $-アリール$ を表し、または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって=Oを表すものである。

40

【0062】

特に好ましくは、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' は、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-フェニル$ 、もしくは $ベンジル$ 、特に $-H$ を表し、または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、一緒になって=Oを表す。

【0063】

50

とりわけ好ましくは、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' は、Hを表し、または X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、一緒になって=Oを表す。

【0064】

好ましい実施形態において、 X_2 および X_2' は、一緒になって=Oを表し、 X_1 、 X_1' 、 X_3 、および X_3' は、-Hを表す。

【0065】

好ましい実施形態において、 X_2 および X_2' は、一緒になって=Oを表し、 $X_1 = R_0$ または $-OR_0$ であり、 X_1' 、 X_3 、および X_3' は、-Hを表す。好ましくは、ここで X_1 は、一般式3.2の化合物に関連して上記に記載されたものと同じ基を表す。

【0066】

別の好ましい実施形態において、 X_3 および X_3' は、一緒になって=Oを表し、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、および X_2' は、-Hを表す。

【0067】

更に好ましい実施形態において、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、および X_3' は、Hを表す。

【0068】

R_0 は、好ましくは、それぞれの場合に独立して、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-12}$ -シクロ脂肪族、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- C_{3-12} -シクロ脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-アリール、または $-C_{1-8}$ -脂肪族-ヘテロアリールを表す。この文脈において、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- C_{3-12} -シクロ脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-アリールまたは $-C_{1-8}$ -脂肪族-ヘテロアリールは、基- C_{3-12} -シクロ脂肪族、 $-$ アリールまたは $-$ ヘテロアリールが、それぞれの場合に二価- C_{1-8} -脂肪族架橋を介して結合していることを意味する。 $-C_{1-8}$ -脂肪族-アリールの好ましい例は、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-CH=CH-C_6H_5$ 、および $-CH_2CH_2-C_6H_5$ である。 $-C_{1-8}$ -脂肪族-ヘテロアリールの好ましい例は、 $-CH_2$ -ピリジルである。 $-C_{1-8}$ -脂肪族- C_{3-12} -シクロ脂肪族の好ましい例は、 $-CH_2$ -シクロペンチルである。

【0069】

好ましくは、 R_1 および R_2 は、互いに独立して、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ -脂肪族、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1-6}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1-6}$ -脂肪族- C_{3-8} -シクロ脂肪族、もしくは $-C_{1-6}$ -脂肪族-ヘテロアリールを表し、または基 R_1 および R_2 は、一緒になって環を形成し、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_{3-6}-$ を示す。

【0070】

より好ましくは、 R_1 および R_2 は、互いに独立して、 $-H$ 、 $-C_{1-5}$ -脂肪族を表し、または基 R_1 および R_2 は、一緒になって環を形成し、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_{3-6}-$ を示し、ここで R_8 は、好ましくは $-H$ または $-C_{1-5}$ -脂肪族を示す。

【0071】

特に好ましい化合物は、 R_1 および R_2 が、互いに独立して $-CH_3$ または $-H$ を表すものであり、ここで R_1 および R_2 は、同時に $-H$ を示さず、または R_1 および R_2 は、環を形成し、 $-(CH_2)_{3-4}-$ を示す。

【0072】

とりわけ好ましい化合物は、 R_1 および R_2 が $-CH_3$ を表すものである。

【0073】

好ましくは、 R_3 は、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリールを表し、またはそれぞれの場合に $-C_{1-3}$ -脂肪族基を介して結合している、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、もしくは $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族を表す。

【0074】

好ましくは、 R_3 は、それぞれの場合に飽和もしくは不飽和、非置換である、または-

10

20

30

40

50

OH、 $-OCH_3$ もしくは $-OC_2H_5$ により一もしくは多置換されている、 $-C_{1-5}$ -シクロ脂肪族；それぞれの場合に非置換である、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、もしくは $-N(CH_3)_2$ により一もしくは多置換されている-アリアル、-ヘテロアリアルを表し、あるいは $-C_{1-3}$ -脂肪族基を介して結合している $-C_{5-6}$ -シクロ脂肪族を表す。

【0075】

最も好ましくは、 R_3 は、それぞれの場合に非置換である、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、もしくは $-N(CH_3)_2$ により一もしくは多置換されている-アリアル、-ヘテロアリアルを表し、あるいは $-C_{1-3}$ -脂肪族基を介して結合している $-C_{5-6}$ -シクロ脂肪族を表す。

10

【0076】

特に好ましくは、 R_3 は、それぞれの場合に非置換である、または一もしくは多置換されている、-ビニル、-エチル、-アリル、-プロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル、-ヘプチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-フェニル、-ベンジル、-ナフチル、-アントラセニル、-チオフェニル(-チエニル)、-ベンゾチオフェニル、-フリル、-ベンゾフラニル、-ベンゾジオキサニル、-インドリル、-インダニル、-ベンゾジオキサニル、-ピロリル、-ピリジル、-ピリミジル、または-ピラジニル、あるいは飽和の、非分岐 $-C_{1-3}$ -脂肪族基を介して結合しており、かつそれぞれの場合に非置換である、または一もしくは多置換されている、 $-C_{5-6}$ -シクロ脂肪族、-フェニル、-ナフチル、-アントラセニル、-チオフェニル、-ベンゾチオフェニル、ピリジル、-フリル、-ベンゾフラニル、-ベンゾジオキサニル、-インドリル、-インダニル、-ベンゾジオキサニル、-ピロリル、-ピリミジル、-トリアゾリル、またはピラジニルを表す。

20

【0077】

なおより好ましくは、 R_3 は、それぞれの場合に置換されている、または非置換である、-プロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル、-フェニル、-フェネチル、-チオフェニル(-チエニル)、-ピリジル、-トリアゾリル、-ベンゾチオフェニル、または-ベンジル、特に好ましくは、-プロピル、-3-メトキシプロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル、-フェニル、-3-メチルフェニル、-3-フルオロフェニル、-ベンゾ[1,3]-ジオキサニル、-チエニル、-5-メチルチオフェン-2-イル、-ベンゾチオフェニル、-4-クロロベンジル、-ベンジル、-3-クロロベンジル、-4-メチルベンジル、-2-クロロベンジル、-4-フルオロベンジル、-3-メチルベンジル、-2-メチルベンジル、-3-フルオロベンジル、-2-フルオロベンジル、-1-メチル-1,2,4-トリアゾリル、または-フェネチルを表す。

30

【0078】

最も好ましくは、 R_3 は、それぞれの場合に非置換である、または環において一もしくは多置換されている、-フェニル、-ベンジル、-フェネチル；非置換である、または一もしくは多置換されている、 $-C_{1-5}$ -脂肪族、 $-C_{4-6}$ -シクロ脂肪族、-ピリジル、-チエニル、-チアゾリル、-イミダゾリル、-1,2,4-トリアゾリル、または-ベンゾイミダゾリルを表す。

40

【0079】

特に好ましくは、 R_3 は、非置換である、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、もしくは $-N(CH_3)_2$ により一もしくは多置換されている、-フェニル、-ベンジル、-フェネチル、-チエニル、-ピリジル、-チアゾリル、-イミダゾリル、-1,2,4-トリアゾリル、-ベンゾイミダゾリル、または-ベンジル；それぞれの場合に非置換である、または $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、もしくは $-OC_2H_5$ により一もしくは多置換されている、-エチル、-n-プロピル、-2-プロピル、-アリル、-n-ブチ

50

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、-シクロペンチル、もしくは-シクロヘキシルを表す。

【0080】

特に好ましくは、 R_3 は、それぞれの場合に非置換である、または-F、-Cl、-CH₃により一置換されている、-フェニルもしくは-チエニル、-ピラゾリル、-ピリジニル、またはピラジニル；非置換である、または-OCH₃、-OH、もしくは-OC₂H₅、特に-OCH₃もしくは-OC₂H₅により一もしくは多置換されている、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-ビニル、もしくは-アリルを表す。

【0081】

最も好ましくは、 R_3 は、-フェニル、3-メトキシフェニル、-ベンジル、1-メチル-ピラゾール-1-イル、ピルジジン-2-イル、ピラジジン-2-イル、-チエニル、5-メチルチオフェン-2-イル、5-フルオロチオフェン-2-イル、5-クロロチオフェン-2-イル、または3-メトキシプロピルを表す。

【0082】

好ましくは、 R_4 は、- R_{11} または-C(=O) R_{11} を表し、

ここで R_{11} は、好ましくは、

a) -C(=O)-OH、-C(=O)OR₀、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR₀、-C(=O)N(R₀)₂、-OH、-OR₀、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)N(R₀)₂、-S(=O)₁₋₂-R₀、-S(=O)₁₋₂NH₂、-NH₂、-NHR₀、-N(R₀)₂、および-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されている、-C₁₋₆-アルキル、または

c) -アリール、-ヘテロアリール、-C₁₋₈-脂肪族-アリール、もしくは-C₁₋₈-脂肪族-ヘテロアリールを表す。

【0083】

特に好ましくは、 R_{11} は、

a) -C(=O)-OH、-C(=O)OR₀、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR₀、-C(=O)N(R₀)₂、-OH、-OR₀、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)N(R₀)₂、-S(=O)₁₋₂-R₀、-S(=O)₁₋₂NH₂、-S(=O)₁₋₂-NHR₀、-S(=O)₁₋₂-N(R₀)₂、-NH₂、-NHR₀、-N(R₀)₂、および-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されている、-C₁₋₃-アルキルを表し、ここでR₀は、互いに独立して、それぞれの場合に非置換である、または-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、-OC₁₋₃-アルキル、特に-OCH₃、-NH₂、-NHC₁₋₃-アルキル、-N(C₁₋₃-アルキル)₂からなる群から選択される置換基により一もしくは多置換されている、C₁₋₃-アルキル、C₃₋₆-シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から選択され、あるいは

c) C₁₋₄-脂肪族-アリール、またはC₁₋₄-脂肪族-ヘテロアリールを表す。

【0084】

本発明の特に好ましい実施形態において、 R_4 は、下記の「リスト1」に定義されている部分から選択される部分である。

【0085】

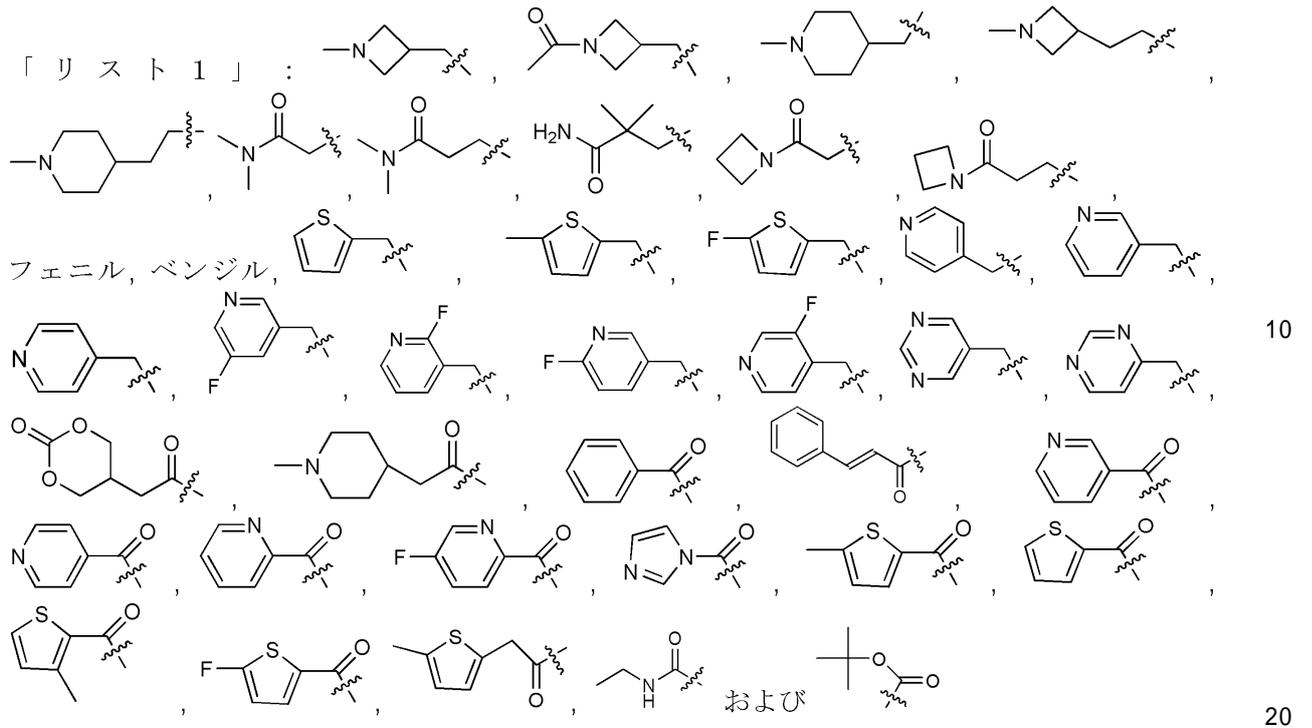
10

20

30

40

【化11】



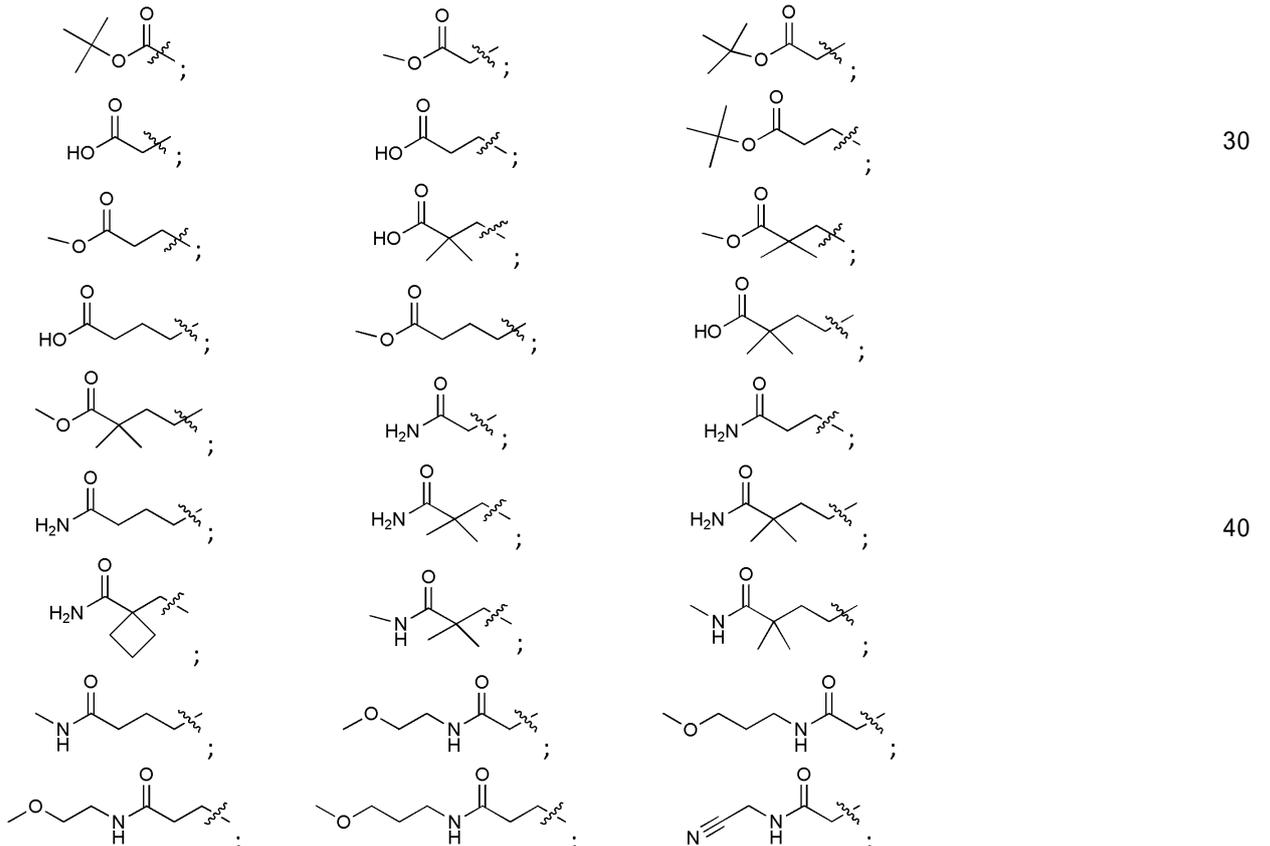
【0086】

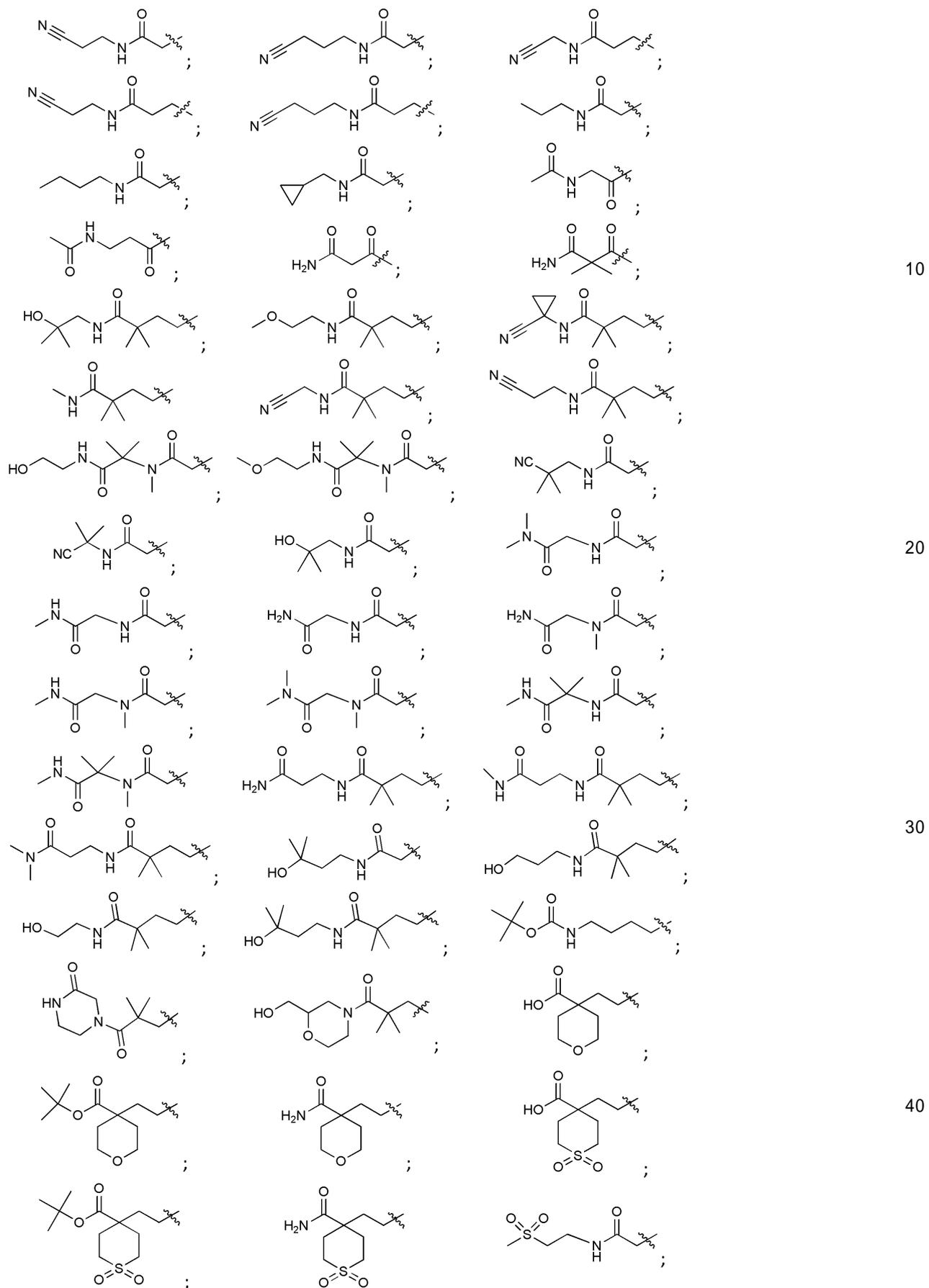
また、特に好ましい実施形態において、 R_4 は、下記の「リスト2」に定義されている部分から選択される部分である。

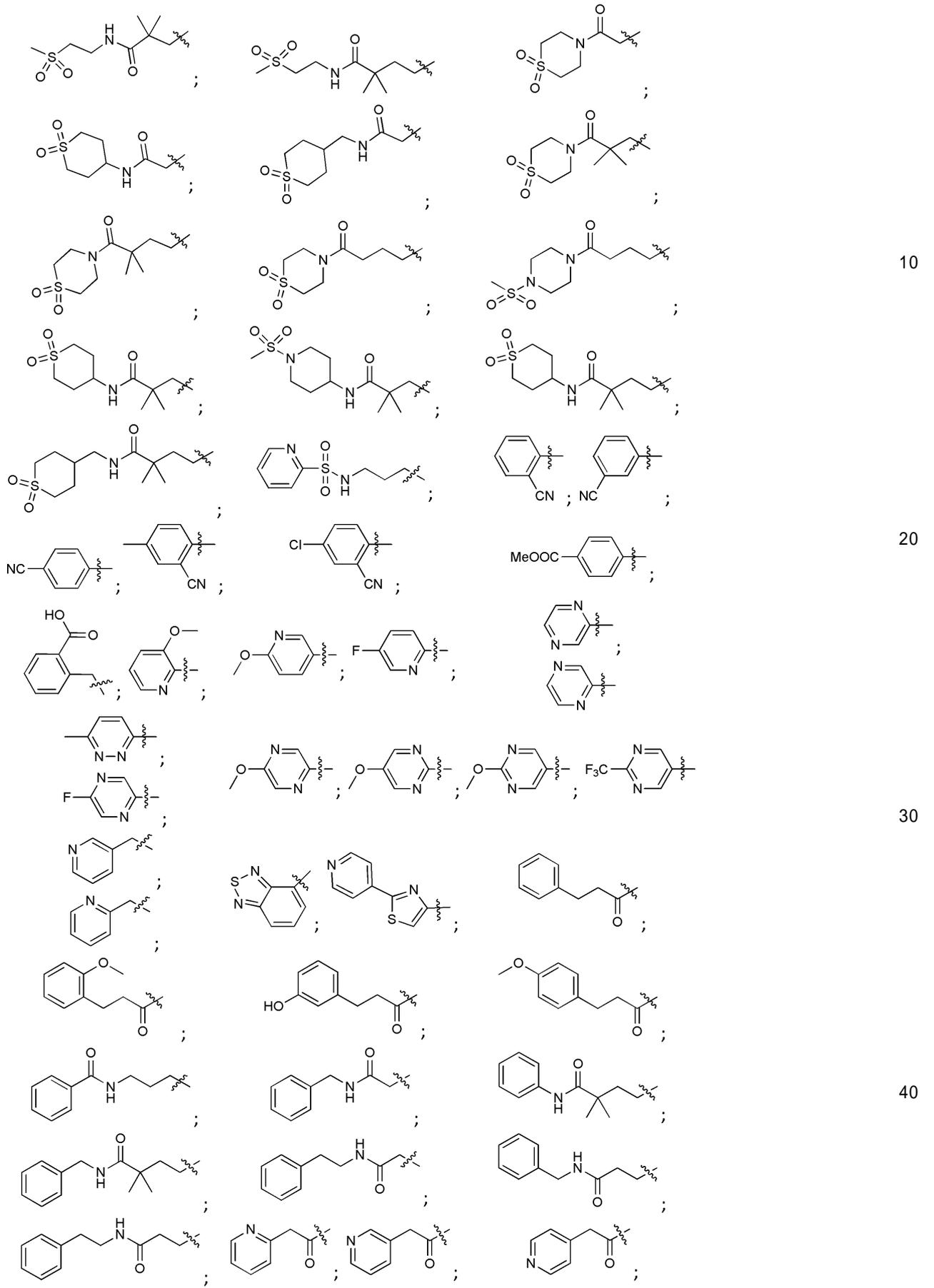
【0087】

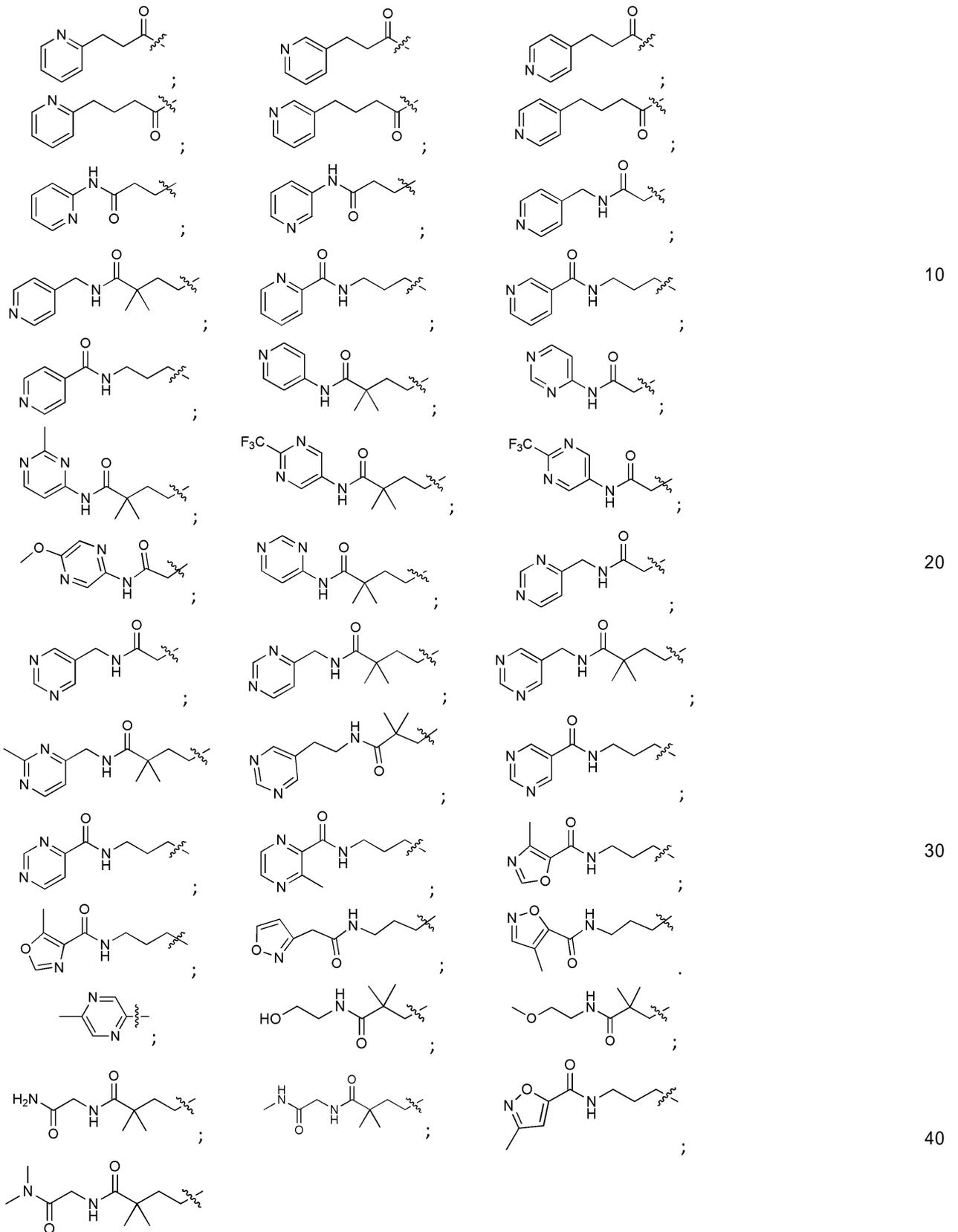
【化12】

「リスト2」:









【 0 0 8 8 】

更に好ましい実施形態において、 R_4 は、それぞれの場合に非置換である、または一もしくは多置換されている、アリールまたはヘテロアリールを表す。特に、 R_4 は、それぞれの場合に非置換である、または - F、- Cl、- CN、- CF_3 、- CH_3 、メトキシ、ピリジル、もしくはピリミジニルからなる群からの置換基により一もしくは多置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジン、チアゾール、およびベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾールからなる群から選択されうる。

【0089】

更に好ましい実施形態において、 R_4 は、基- NHR_0 により一置換されている C_{1-3} -アルキルを表し、ここで R_0 は、それぞれの場合に非置換である、または好ましくは、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、- $O-C_{1-3}$ -アルキル、特に- $O-CH_3$ 、- NH_2 、- NHC_{1-3} -アルキル、- $N(C_{1-3}$ -アルキル) $_2$ の群から互いに独立して選択される1つ以上の基により一もしくは多置換されている、 C_{1-3} -アルキル-アリールまたは C_{1-3} -アルキル-ヘテロアリール、特に、- $C(=O)$ -アリールまたは- $C(=O)$ -ヘテロアリールから選択される。

【0090】

更に好ましい実施形態において、 R_4 は、基- $S(=O)_{1-2}-NHR_0$ 、- $S(=O)_{1-2}-N(R_0)_2$ により一置換されている C_{1-3} -アルキルを表し、ここで R_0 は、それぞれの場合に非置換である、または好ましくは、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、- $O-C_{1-3}$ -アルキル、特に- $O-CH_3$ 、- NH_2 、- NHC_{1-3} -アルキル、- $N(C_{1-3}$ -アルキル) $_2$ の群から互いに独立して選択される1つ以上の基により一もしくは多置換されている、 C_{1-3} -アルキル-アリールまたは C_{1-3} -アルキル-ヘテロアリール、特に、- $C(=O)$ -アリールまたは- $C(=O)$ -ヘテロアリールから選択される。

10

【0091】

更に好ましい実施形態において、 R_4 は、それぞれの場合に非置換である、または好ましくは、-F、-Cl、-Br、-CN、-OH、- $O-C_{1-3}$ -アルキル、特に- $O-CH_3$ 、- NH_2 、- NHC_{1-3} -アルキル、- $N(C_{1-3}$ -アルキル) $_2$ 、- $C(=O)OH$ 、- $C(=O)NH(C_{1-3}$ -アルキル)、- $C(=O)N(C_{1-3}$ -アルキル) $_2$ 、または- $C(=O)NH_2$ の群から互いに独立して選択される1つ以上の基により一もしくは多置換されている、好ましくは C_{1-6} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル-アリール、または C_{1-3} -アルキル-ヘテロアリールからなる群から選択される、基- $C(=O)-NHR_0$ により一置換されている、 C_{1-3} -アルキルを表す。

20

【0092】

好ましくは、 R_5 は、-H、- C_{1-5} -脂肪族、- C_{3-8} -シクロ脂肪族、-アリール、もしくは-ヘテロアリールを表し、またはそれぞれの場合に- C_{1-3} -脂肪族基を介して結合している、-アリール、- C_{3-8} -シクロ脂肪族、もしくは-ヘテロアリールを表す。

30

【0093】

好ましくは、 R_6 および R_7 は、互いに独立して、-H、- C_{1-5} -脂肪族、- C_{3-8} -シクロ脂肪族、-アリール、もしくは-ヘテロアリールを表し、またはそれぞれの場合に- C_{1-3} -脂肪族基を介して結合している、-アリール、- C_{3-8} -シクロ脂肪族、もしくは-ヘテロアリールを表し、または R_6 および R_7 は、一緒になって、- $CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、- $CH_2CH_2N-R_{10}CH_2CH_2-$ 、もしくは- $(CH_2)_{3-6}$ -を表す。特に好ましくは、 R_6 および R_7 は、互いに独立して、-H、- C_{1-5} -脂肪族を表し、または R_6 および R_7 は、一緒になって、- $CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、- $CH_2CH_2N-R_{10}CH_2CH_2-$ 、もしくは- $(CH_2)_{3-6}$ -を表す。

40

【0094】

好ましくは、 R_8 は、-H、- C_{1-5} -脂肪族、- C_{3-8} -シクロ脂肪族、-アリールもしくは-ヘテロアリール、- C_{1-6} -脂肪族-アリール、- C_{1-6} -脂肪族- C_{3-8} -シクロ脂肪族、- C_{1-6} -脂肪族-ヘテロアリール、- $C(=O)$ -アリール、- $C(=O)$ -ヘテロアリール、または- $C(=O)-C_{1-6}$ -脂肪族を表す。

【0095】

好ましくは、 R_9 は、-H、 C_{1-5} -脂肪族、- C_{3-8} -シクロ脂肪族、-アリール、もしくは-ヘテロアリール、またはそれぞれの場合に- C_{1-3} -脂肪族を介して結合している、-アリール、- C_{3-8} -シクロ脂肪族、もしくはヘテロアリールを表し、

50

または -OR₅ もしくは -NR₆R₇ を表す。

【0096】

特に好ましくは、R₉ は、それぞれの場合に非置換である、または一もしくは多置換されている、-メチル、-エチル、-プロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル、-ヘプチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-フェニル、-ベンジル、-ナフチル、-アントラセニル、-チオフェニル(-チエニル)、-ベンゾチオフェニル、-フリル、-ベンゾフラニル、-ベンゾジオキサニル、-インドリル、-インダニル、-ベンゾジオキサニル、-ピロリル、-ピリジル、-ピリミジル、もしくは-ピラジニル；-CH₂-基を介して結合している-シクロペンチルもしくは-シクロヘキシル；-CH₂-、-CH₂CH₂-、もしくは-CH=CH-を介して結合している、-アリールもしくは-ヘテロアリール、好ましくはフェニル；またはNR₆R₇である。

10

【0097】

特に好ましくは、R₁₀ は、-Hまたは-C₁₋₅-脂肪族を表す。

【0098】

好ましい実施形態において、R₁₂ は、H、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₃-アルキル-アリール、またはC₁₋₃-アルキル-ヘテロアリールを表す。

【0099】

本発明の更に好ましい実施形態において、化合物は、一般式3.1.2または3.2、好ましくは3.1.2により定義されたコア構造を有し、ここで、R₄ は、上記の「リスト1」および「リスト2」に定義された部分の群から選択され、X₃およびX₃'は、-Hであり、X₁は、-H、-ベンジル、または-メトキシメチルのいずれかであり、R₁およびR₂は、互いに独立して、-Hまたは-メチルのいずれかであり、好ましくは、R₁およびR₂は同時に-Hではなく、R₃は、それぞれの場合に非置換である、または-F、-Cl、-CH₃により一置換されている、-フェニル、ピリジニル、ピラジニル、または-チエニル；非置換である、または-OC₂H₅、-OHもしくは-OC₂H₅、特に-OC₂H₅もしくは-OC₂H₅により一もしくは多置換されている、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-ビニル、または-アリル、からなる群から選択され、好ましくはR₃は、-フェニル、-ベンジル、-チエニル、5-メチルチオフェン-2-イル、5-フルオロチオフェン-2-イル、5-クロロチオフェン-2-イル、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、または3-メトキシ-プロピルから選択される

20

30

【0100】

本記載の目的において、炭化水素基は、一方では脂肪族炭化水素基に、他方では芳香族炭化水素基に分けられる。

【0101】

脂肪族炭化水素基の方でも、一方では非環状脂肪族炭化水素基(=「脂肪族」)に、他方では環状脂肪族炭化水素基、すなわち、脂環式炭化水素基(=「シクロ脂肪族」)に分けられる。シクロ脂肪族は、単環式または多環式でありうる。脂環式炭化水素基(「シクロ脂肪族」)には、純粋な脂肪族炭素環と脂肪族複素環の両方が含まれ、すなわち、明確に特定されない限り、「シクロ脂肪族」には、純粋な脂肪族炭素環(例えば、シクロヘキシル)、純粋な脂肪族複素環(例えば、ピペリジルまたはピペラジル)および非芳香族多環式の、任意選択的に混合型の系(例えば、デカリニル、デカヒドロキノリニル)が含まれる。

40

【0102】

芳香族炭化水素基の方でも、一方では炭素環式芳香族炭化水素(=「アリール」)に、他方では、複素環式芳香族炭化水素(=「ヘテロアリール」)に分けられる。

【0103】

多環式の少なくとも部分的に芳香族の系の割り当ては、好ましくは、多環式系の少なくとも1つの芳香族環が少なくとも1個のヘテロ原子(慣用的には、N、O、またはS)を環に含有するかによって決まる。少なくとも1個のそのようなヘテロ原子が環に存在する場合、系は、(ヘテロ原子を有する、または有さない更なる炭素環式芳香族または非芳香

50

族環が、多環式系の追加的に存在する環として任意選択的に存在する場合であっても) 好ましくは「ヘテロアリアル」であり、そのようなヘテロ原子が多環式系の任意選択のいくつかの芳香族環のどれにも存在しない場合、系は、(環ヘテロ原子が多環式系の任意選択的に追加的に存在する非芳香族環に存在する場合であっても) 好ましくは「アリアル」である。

【0104】

環式置換基の範囲内では、したがって以下の割り当ての優先順位が好ましく適用される：ヘテロアリアル>アリアル>シクロ脂肪族。

【0105】

本記載の目的において、一価および多価、例えば二価の炭化水素基は、用語法に関して 10
 区別されず、すなわち、「 C_{1-3} -脂肪族」には、意味に応じて、例えば、 $-C_{1-3}$ -アルキル、 $-C_{1-3}$ -アルケニル、および $-C_{1-3}$ -アルキニル、ならびに例えば $-C_{1-3}$ -アルキレン、 $-C_{1-3}$ -アルケニレン、および $-C_{1-3}$ -アルキニレンの両方が含まれる。

【0106】

好ましくは、「脂肪族」は、それぞれの場合に、分岐または非分岐、飽和、または一価もしくは多価不飽和、非置換、または一もしくは多置換の脂肪族炭化水素基である。脂肪族が一または多置換されている場合、置換基は、互いに独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-NHS(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ からなる群から選択される。したがって「脂肪族」には、非環状飽和または不飽和炭化水素基が含まれ、これは分岐鎖または直鎖、すなわち、アルカニル、アルケニル、およびアルキニルでありうる。この文脈において、アルケニルは、少なくとも1つの $C=C$ 二重結合を有し、アルキニルは、少なくとも1つの $C\equiv C$ 三重結合を有する。 30
 好ましい非置換一価脂肪族には、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-CH_2CH_3$ 、および $-CH_2CH_2-CH_2CH_2CH_2CH_3$ が含まれるが、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv C$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH_2C\equiv C$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、および $-CH=CHCH=CH_2$ も含まれる。好ましい非置換二価脂肪族には、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH-(CH_2CH_3)CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2-CH_2CH_2-$ が含まれるが、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2C\equiv C$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2C\equiv C-$ 、および $-C\equiv CCH_2-$ も含まれる。好ましい置換一価脂肪族には、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CHOHCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、および $CH_2CH_2OCH_3$ が含まれる。好ましい置換二価脂肪族には、 $-CF_2-$ 、 $-CF_2CF_2-$ 、 $-CH_2CHOH-$ 、 $-CHOHCH_2-$ 、および $-CH_2CHOHCH_2-$ が含まれる。

【0107】

メチル、エチル、 n -プロピル、および n -ブチルが、特に好ましい脂肪族である。

【0108】

好ましくは、シクロ脂肪族は、それぞれの場合に、飽和、または一価もしくは多価不飽 50

和、非置換、または一もしくは多置換、脂肪族（すなわち、非芳香族）、単または多環式の炭化水素基である。環炭素原子の数は、好ましくは、記述された範囲である（すなわち、「 $C_3 - 8$ 」シクロ脂肪族は、好ましくは、3、4、5、6、7、または8個の環炭素原子を有する）。本記載の目的において、「 $C_3 - 8$ シクロ脂肪族」は、好ましくは、3、4、5、6、7、または8個の環炭素原子を有し、飽和または不飽和であるが、芳香族ではなく、1または2個の炭素原子が、互いに独立して、ヘテロ原子のS、N、またはOに任意選択的に置き換えられている、環状炭化水素である。シクロアルキルが一または多置換されている場合、置換基は、互いに独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $NHS(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ からなる群から選択される。 $C_3 - 8$ シクロ脂肪族は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルからなる群からであるが、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリノニル、およびピロリジニルからなる群からも、有利に選択される。

10

20

シクロペンチルおよびシクロヘキシルが、特に好ましい $C_3 - 8$ シクロ脂肪族である。

【0109】

好ましくは、「脂肪族」または「シクロ脂肪族」に関連して、「一または多置換されている」とは、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ -アルキル、 $-OC(=O)C_{1-6}$ -アルキル、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ -アルキル、 $-N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)OC_{1-6}$ -アルキル、または $-C(=O)OH$ による1個以上の水素原子の1回または数回、例えば、1回、2回、3回、または4回の置換を意味することが理解される。「置換された脂肪族」または「置換されたシクロ脂肪族」が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、または $-N(CH_3)_2$ により置換されている脂肪族またはシクロ脂肪族を意味する化合物が、好ましい。特に好ましい置換基は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、および $-C(=O)OH$ である。

30

【0110】

多置換基は、異なる、または同じ原子のいずれかにおいて多置換、例えば二または三置換されている、例えば、 $-CF_3$ もしくは $-CH_2CF_3$ の場合のように同じC原子、または $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ の場合のように異なる場所において三置換されている基を意味することが理解されるべきである。多置換は、同じ、または様々な置換基によるものでありうる。置換基は、任意選択的にそこでも置換されることもでき、したがって-O脂肪族には、とりわけ、 $-OCH_2CH_2O-CH_2CH_2-OH$ も含まれる。脂肪族またはシクロ脂肪族にとって、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、または $-N(CH_3)_2$ により置換されていることが好ましい。脂肪族またはシクロ脂肪族にとって、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OC_2H_5$ により置換されていることが特に好ましい。

40

【0111】

好ましくは、「アリール」は、それぞれの場合に独立して、少なくとも1つの芳香族環

50

を有するが、この環にヘテロ原子を有さない炭素環系を表し、ここで、アリール基は、任意選択的に更なる飽和、(部分的)不飽和、または芳香族環系と縮合することができ、各アリール基は、非置換、または一もしくは多置換であることができ、アリール上の置換基は、同一または異なっていることができ、アリールの任意の望ましい可能な位置にあることができる。好ましくは、アリールは、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオランテニル、フルオレニル、インダニル、およびテトラリニルである。フェニルおよびナフチルが特に好ましい。アリールが、一または多置換される場合、アリール上の置換基は、同一または異なっていることができ、アリールの任意の望ましい可能な位置にあることができ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)-NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NHC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ からなる群から互いに独立して選択される。好ましい置換アリールは、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、および3,4-ジメチルフェニルである。

【0112】

好ましくは、ヘテロアリールは、1、2、3、4、または5個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員環芳香族基を表し、ここで、ヘテロ原子は同一または異なっており、窒素、酸素、または硫黄であり、複素環は、非置換、または一もしくは多置換であることができ、複素環における置換の場合では、置換基は、同一または異なっていることができ、ヘテロアリールの任意の望ましい可能な位置であることができ、複素環は、二または多環式系の一部であることもできる。好ましくは、「ヘテロアリール」は、ピロリル、インドリル、フリル(フラニル)、ベンゾフラニル、チエニル(チオフェニル)、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサソラニル、ベンゾジオキサニル、フタラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラニル、インダゾリル、プリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、またはオキサジアゾリルからなる群から選択され、ここで結合は、ヘテロアリール基の任意の望ましい可能な環員を介するものでありうる。ヘテロアリールが、一または多置換される場合、ヘテロアリール上の置換基は、同一または異なっていることができ、ヘテロアリールの任意の望ましい可能な位置にあることができ、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1-2}O-$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)-N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}-R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NH-C(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NH-C(=O)N(R_0)_2$

、 $-Si(R_0)_3$ 、 $-PO(OR_0)_2$ からなる群から互いに独立して選択され、ここで、任意選択的に存在するN環原子は、それぞれの場合に酸化されうる(N-オキシドでありうる)。

【0113】

「アリール」または「ヘテロアリール」に関して、「一または多置換されている」は、環系の1個以上の水素原子の1回または数回、例えば、2回、4回、もしくは5回の置換を意味することが理解される。

【0114】

アリールおよびヘテロアリール上の置換基は $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-CO_2R_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-SO_3H$ 、 $=O$ または $-R_0$ からそれぞれの場合に互いに独立して特に好ましく選択される。好ましい置換基は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ -アルキル、 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ -アルキル、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ -アルキル、 $-N(C_{1-6}$ -アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)OC_{1-6}$ -アルキル、または $-C(=O)OH$ である。「置換されたアリール」または「置換されたヘテロアリール」が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、または $-N(CH_3)_2$ により置換されているアリールまたはヘテロアリールを意味する化合物が、好ましい。特に好ましい置換基は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、および $-C(=O)OH$ である。

【0115】

本発明の化合物は、個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物、ならびに/またはそれらの生理学的に許容可能な塩および/もしくは溶媒和物の形態である。

【0116】

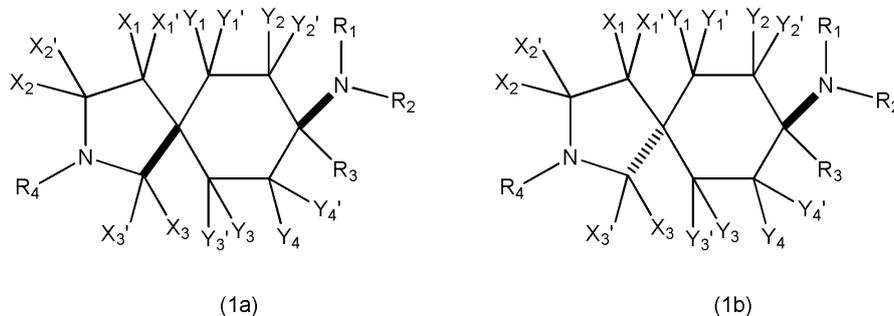
スピロ環に関して、本発明の化合物は、スピロシクロヘキサン環系の置換パターンが、シス/トランス、Z/E、またはシン/アンチとも呼ばれる異性体である。「シス-トランス異性体」は、立体異性体(立体配置異性体)の下位群である。

【0117】

本発明の一般式(1)の化合物のシス-トランス異性体は、一般式(1a)または(1b)を有する。

【0118】

【化13】



【0119】

シスまたはトランス異性体の置換パターンによる2つの立体異性体(1a)および(1b)の割り当ては、当業者に知られている。

【0120】

好ましい実施態様において、シス異性体のジアステレオマー過剰率は、少なくとも50% de、より好ましくは少なくとも75% de、なおより好ましくは少なくとも90% de、最も好ましくは少なくとも95% de、特に少なくとも99% deである。別の好ましい実施態様において、トランス異性体のジアステレオマー過剰率は、少なくとも50%

10

20

30

40

50

d e、より好ましくは少なくとも75% d e、なおより好ましくは少なくとも90% d e、最も好ましくは少なくとも95% d e、特に少なくとも99% d eである。

【0121】

異性体（ジアステレオマー）の分離に適した方法は、当業者に知られている。記述されうる例は、カラムクロマトグラフィー、分取HPLCおよび結晶化の方法でありうる。

【0122】

更に当業者は、本発明の化合物が、置換パターンに応じてキラルまたはアキラルでありうることを認識する。

【0123】

本発明の化合物がキラルである場合、これらは、好ましくは、ラセミ体の形態、または1つの鏡像異性体の濃縮形態である。好ましい実施態様において、S鏡像異性体の鏡像異性体過剰率（e e）は、少なくとも50% e e、より好ましくは少なくとも75% e e、なおより好ましくは少なくとも90% e e、最も好ましくは少なくとも95% e e、特に少なくとも99% e eである。別の好ましい実施態様において、R鏡像異性体の鏡像異性体過剰率（e e）は、少なくとも50% e e、より好ましくは少なくとも75% e e、なおより好ましくは少なくとも90% e e、最も好ましくは少なくとも95% e e、特に少なくとも99% d eである。

【0124】

鏡像異性体の分離に適した方法は、当業者に知られている。記述されうる例は、キラル固定相の分取HPLC、およびジアステレオマー中間体への変換である。ジアステレオマー中間体への変換は、例えば、キラルな鏡像的に純粋な酸の助けを借りた塩形成によって実施することができる。このようにして形成されたジアステレオマーを分離した後、塩を、遊離塩基または別の塩に戻すように変換することができる。

【0125】

明確に特定されない限り、本発明の化合物への任意の参照には、任意の望ましい混合体の全ての異性体（例えば、立体異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体）が含まれる。

【0126】

明確に特定されない限り、本発明の化合物への任意の参照には、遊離化合物（すなわち、塩の形態ではない形態）および全ての生理学的に許容可能な塩が含まれる。

【0127】

本記載の目的において、本発明の化合物の生理学的に許容可能な塩は、特にヒトおよび/または哺乳動物に使用されるときに生理学的に許容可能な、個々の化合物のアニオンまたは酸と無機または有機酸との塩の形態である。

【0128】

特定の酸の生理学的に許容可能な塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、糖酸、モノメチルセバシン酸、5-オキソ-プロリン、ヘキササン-1-スルホン酸、ニコチン酸、2-、3-、もしくは4-アミノ安息香酸、2,4,6-トリメチル安息香酸、-リポ酸、アセチルグリシン、アセチルサリチル酸、馬尿酸、および/またはアスパラギン酸の塩である。塩酸塩、クエン酸塩、および半クエン酸塩が、特に好ましい。

【0129】

カチオンまたは塩基による生理学的に許容可能な塩は、特にヒトおよび/または哺乳動物に使用されるときに生理学的に許容可能な、アニオンとして特定の化合物と、少なくとも1つの、好ましくは無機カチオンとの塩である。アルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、またアンモニウム塩も特に好ましいが、特に（一）もしくは（二）ナトリウム塩、（一）もしくは（二）カリウム塩、マグネシウム塩、またはカルシウム塩である。

【0130】

本発明の化合物は、置換基により、例えばR₁、R₂、およびR₃（第1世代の置換基）により定義され、次にこれらは任意選択的に置換される（第2世代の置換基）。定義に

10

20

30

40

50

応じて、これら置換基の置換基は、次に再び置換される（第3世代の置換基）。例えば、 $Y_1 = -R_0$ であり、ここで $R_0 = -C_{1-8}$ - 脂肪族（第1世代の置換基）である場合、 $-C_{1-8}$ - 脂肪族は、次に、例えば $R_0 = -$ アリールである $-OR_0$ （第2世代の置換基）により置換されうる。官能基 $-C_{1-8}$ - 脂肪族 - オアリールが、これによってもたらされる。次に $-$ アリールは、例えば $-Cl$ （第3世代の置換基）により再び置換されうる。全体として官能基 $-C_{1-8}$ - 脂肪族 - オアリール - Cl が、これによってもたらされる。

【0131】

しかし、好ましい実施形態において、第3世代の置換基は、再び置換されることはなく、すなわち、第4世代の置換基は存在しない。

10

【0132】

しかし、別の好ましい実施形態において、第2世代の置換基は、再び置換されることはなく、すなわち、第3世代の置換基は既に存在しない。換言すると、この実施形態において、 $R_0 \sim R_{10}$ の官能基は、それぞれの場合に任意選択的に置換されうるが、個々の置換基は次に再び置換されることはない。

【0133】

別の好ましい実施形態において、第1世代の置換基は、既に再び置換されることはなく、すなわち、第2世代の置換基も第3世代の置換基も存在しない。換言すると、この実施形態において、 $R_0 \sim R_{10}$ の官能基は、それぞれの場合に置換されることはない。

【0134】

好ましい化合物は、「置換された脂肪族」または「置換されたシクロ脂肪族」が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、または $-N(CH_3)_2$ により置換されている脂肪族またはシクロ脂肪族を意味し、「置換されたアリール」または「置換されたヘテロアリール」が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、または $-N(CH_3)_2$ により置換されているアリールまたはヘテロアリールを意味し、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体もしくはジアステレオマーの混合物、または個別の鏡像異性体もしくはジアステレオマーの塩基および/または、生理学的に許容可能な酸の塩またはカチオンの形態のものである。

20

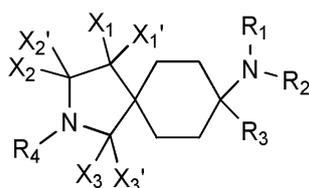
30

【0135】

とりわけ好ましい化合物は、基が以下の表に記載されている意味を有し、化合物が、個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物、ならびに/またはそれらの生理学的に許容可能な塩および/もしくは溶媒和物の形態でありうる、以下の構造式(A)：

【0136】

【化14】

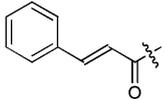
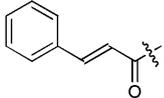
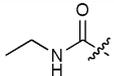
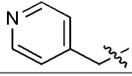
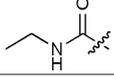
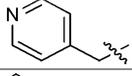
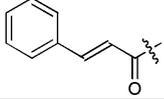
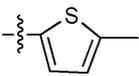
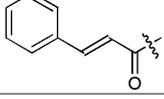


(A)

40

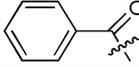
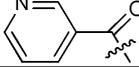
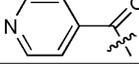
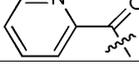
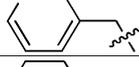
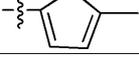
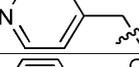
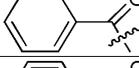
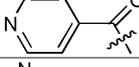
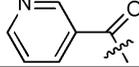
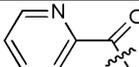
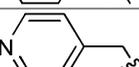
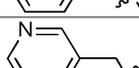
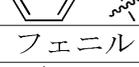
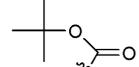
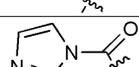
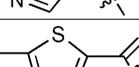
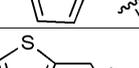
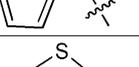
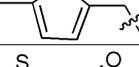
【0137】

【表 1】

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
1; 2	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	H/H	
3	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	H/H	ベンジル
4; 5	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
6	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
7	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	ベンジル
8	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
9	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	H/H	
10	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	H/H	
11; 12	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
13	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	

10

20

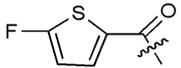
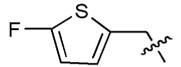
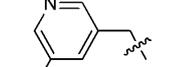
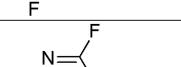
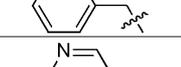
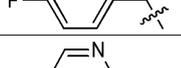
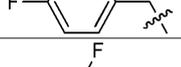
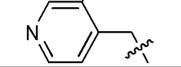
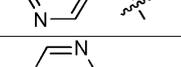
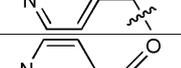
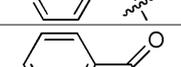
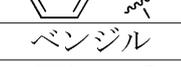
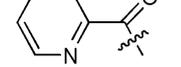
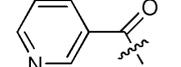
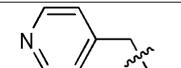
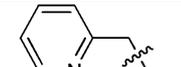
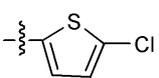
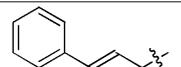
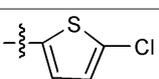
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
14; 15	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	ベンジル
16	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	ベンジル
17	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
18	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
19	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
20	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
21	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	フェニル
22	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
23	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
24	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
25	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
26	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
27	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
28; 29	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
30	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
31	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	フェニル
32	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
33	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
34	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
35	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
36	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
37	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
38	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
39	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
40	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
41	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
42	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
43	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
44	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
45	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
46	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	ベンジル
47	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
48	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
49	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
50	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
51	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	ベンジル
52	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
53	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
54	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
55	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
56	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
57	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
58	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
59	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	ベンジル

10

20

30

40

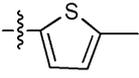
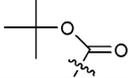
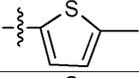
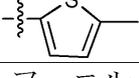
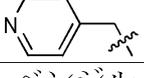
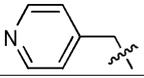
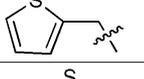
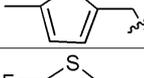
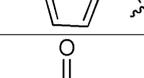
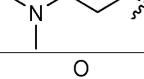
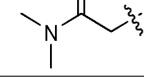
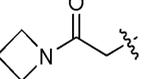
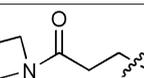
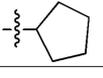
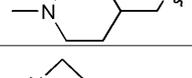
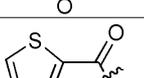
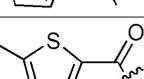
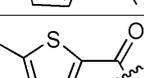
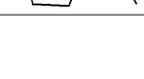
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
60	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
61	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
62	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
63	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
64	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	ベンジル
65	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
66	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	ベンジル
67	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	
68	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	ベンジル
69; 70	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	ベンジル
71; 72	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H/H	ベンジル
73; 74	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-チエニル		H/H	H/H	H/H	
75; 76	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-チエニル		H/H	H/H	H/H	
77	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-チエニル		H/H	H/H	H/H	ベンジル
78; 79	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	フェニル		H/H	H/H	H/H	
80, 81	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	フェニル		H/H	H/H	H/H	
82, 83	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	フェニル		H/H	H/H	H/H	ベンジル
84	CH ₃	CH ₃	H/H	H/H	H/H	=O	ベンジル
85	CH ₃	CH ₃	H/H	H/H	H/H	=O	
86; 87	CH ₃	CH ₃	ベンジル	H/H	H/H	=O	ベンジル
88; 89	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	H/H	
90; 91	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	H/H	
92; 93	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	H/H	
94; 95	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	H/H	

10

20

30

40

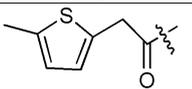
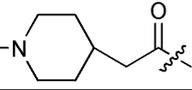
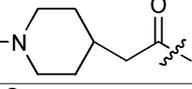
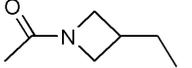
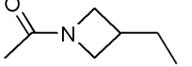
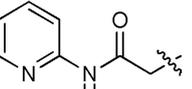
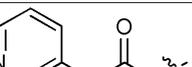
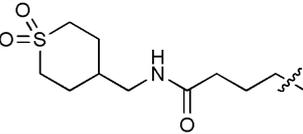
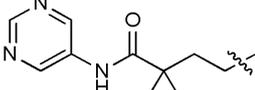
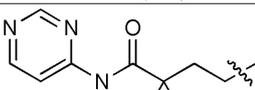
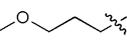
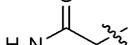
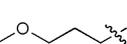
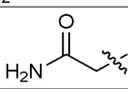
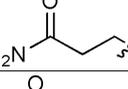
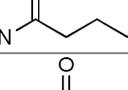
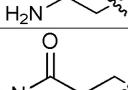
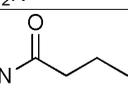
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
96; 97	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
98; 99	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	ベンジル
100;	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
101;102	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	ベンジル
103;104	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
105;106	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
107;108	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
109	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
110	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
111	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
112	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
113	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
114	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	ベンジル
115	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	H/H	
116	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	H/H	
117	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	H/H	
118	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	=O	H/H	
119	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
120	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
121	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
122	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
123	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	H/H	H/H	H/H	
124;128	CH ₃	CH ₃	n-ブチル	H/H	=O	H/H	ベンジル
125	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
126	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
127	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
129	CH ₃	CH ₃	2-チエニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1001	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1002	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1003	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1004	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1005	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1006	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1007	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1008	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1009	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1010	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1011	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1012	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1013	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
SC-1014	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1015	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1016	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1017	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1018	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1019	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1020	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1021	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1022	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1023	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1024	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1025	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1026	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1027	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1028	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1029	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1030	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1031	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
SC-1032	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1033	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1034	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1035	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1036	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1037	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1038	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1039	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1040	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1041	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1042	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1043	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1044	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1045	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1046	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1047	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1048	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1049	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1050	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
SC-1051	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1052	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1053	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1054	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1055	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1056	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1057	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1058	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1059	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1060	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1061	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1062	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1063	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1064	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1065	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1066	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1067	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1068	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1069;SC-1070	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	フェニル
SC-1071	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
SC-1072	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1073	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1074	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1075	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1076	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1077	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1078	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1079	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1080	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1081	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1082	H	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1083	H	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1084	H	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1085	H	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1086 SC-1088	H	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1087	H	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1089	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1090	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1091	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1092	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
SC-1093	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1094	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1095	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1096	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1097	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1098	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1099 SC-1101	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1100	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H/H	
SC-1102	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1103	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1104	CH ₃	CH ₃	フェニル	ベンジル/ H	=O	H/H	
SC-1107 SC-1108	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1109	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1110	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1111	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1112	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1113	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
SC-1114	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1115	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1116	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1117	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1118	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1119	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1120	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1123	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1124	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1125	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1126	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1127	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1128	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1129	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1130	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1131	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
SC-1132	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1133	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1134	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1135	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1136	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1137	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1138	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1139	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1140	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1141	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1142	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1145	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1146	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1147	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1148	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1149	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1150	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
SC-1151	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1152	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1153	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1154	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1155	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1156	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1157	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1158	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1159	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1160	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1161	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1162	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1163	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1164	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1165	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1166	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1167	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	

10

20

30

40

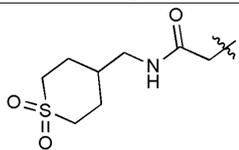
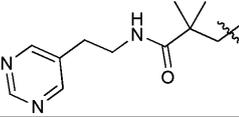
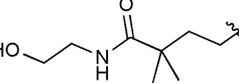
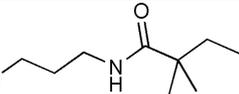
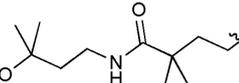
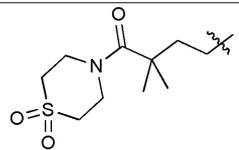
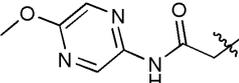
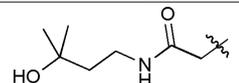
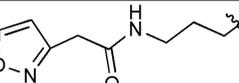
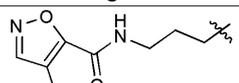
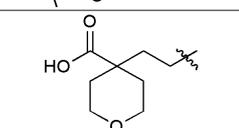
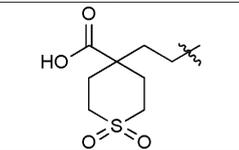
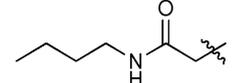
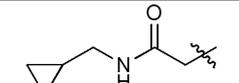
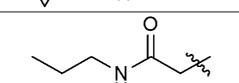
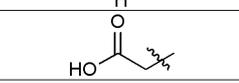
例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
SC-1168	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1169	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	H/H	H/H	
SC-1170	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1171	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1172	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1173	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1174	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1175	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC1176	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1177	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1178	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1179	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1180	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1181	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1182	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	

10

20

30

40

例	R ₁	R ₂	R ₃	X ₁ /X ₁ '	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
SC-1183	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1184	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1185	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1186	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1187	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1189	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1190	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1191	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1192	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1193	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1194	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1195	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1198	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1199	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1200	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	
SC-1201	CH ₃	CH ₃	フェニル	H/H	=O	H/H	

【 0 1 3 8 】

による化合物であって、個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物、ならびに / またはそれらの生理的に許容可能な塩および / もしくは溶媒和物の形態である化合物である。

10

20

30

40

50

【0139】

本発明の化合物は、例えば、様々な疾患に関連するORL1受容体に作用し、それによって、医薬における薬理的に活性な化合物として適している。

【0140】

したがって本発明は、また、少なくとも1つの本発明の化合物、ならびに任意選択的に適切な添加剤および/または補助物質、および/または任意選択的に更なる活性化合物を含有する、医薬を提供する。

【0141】

本発明の医薬は、少なくとも1つの本発明の化合物に加えて、任意選択的に適切な添加剤および/または補助物質、すなわち、担体材料、充填剤、溶媒、希釈剤、色素、および/または結合剤も含有し、注射液剤、点滴薬、またはジュース剤の形態の液体医薬形態として、顆粒剤、錠剤、ペレット剤、パッチ剤、カプセル剤、プラスター剤/スプレー式プラスター剤(spray-on plasters)、またはエアロゾル剤の形態の半固体医薬形態として、投与することができる。補助物質などの選択、および用いられるその量は、医薬が、経口(orally, perorally)、非経口、静脈内、腹腔内、皮内、筋肉内、鼻腔内、頬側、直腸内、または例えば、皮膚、粘膜、もしくは眼内に局所投与されるかによって決まる。錠剤、コーティング錠、カプセル剤、顆粒剤、点滴剤、ジュース剤、およびシロップ剤の形態の製剤は、経口投与に適しており、液剤、懸濁剤、容易に再構成可能な乾燥製剤、および噴霧剤は、非経口、局所、および吸入投与に適している。皮膚への浸透を促進する作用物質が任意選択的に添加されているデポー剤、溶解形態、またはプラスター剤における本発明の化合物は、経皮投与に適した製剤である。経口的または経皮的に使用できる製剤形態は、本発明の化合物を遅延的に放出することができる。本発明の化合物を、例えば埋込錠または埋込ポンプなどの非経口長時間デポー剤形態に使用することもできる。原則的に、当業者に既知の他の更なる活性化合物を、本発明の医薬に加えることができる。

【0142】

患者に投与される活性化合物の量は、患者の体重、投与様式、適応症、および疾患の重篤度との相関関係で変わる。0.00005~50mg/kg、好ましくは0.001~0.5mg/kgの少なくとも1つの本発明の化合物が、慣用的に投与される。

【0143】

本発明の上記形態の医薬の全てにおいて、医薬が、少なくとも1つの本発明の化合物に加えて、更なる活性化合物、特にオピオイド、好ましくは強力なオピオイド、特にモルフィン、または麻酔薬、好ましくは、ヘキソバルビタールもしくはハロタンも含有することが、特に好ましい。

【0144】

医薬の好ましい形態において、含有されている本発明の化合物は、純粋なジアステレオマーおよび/または鏡像異性体の形態である。

【0145】

ORL1受容体は、特に疼痛事象において同定されている。したがって本発明の化合物を、疼痛、特に急性、内臓性、神経障害性、または慢性の疼痛の治療のための医薬の調製に使用することができる。

【0146】

したがって本発明は、疼痛、特に急性、内臓性、神経障害性、または慢性の疼痛の治療のための医薬の調製における本発明の化合物の使用も提供する。

【0147】

本発明は、不安状態、ストレスおよびストレスに関連する症候群、抑うつ、てんかん、アルツハイマー病、老年性認知症、全般性認知機能障害、学習および記憶障害(向知性薬)、離脱症状、アルコールおよび/もしくは薬物および/もしくは医薬の乱用および/もしくは依存、性機能障害、心血管疾患、低血圧症、高血圧症、耳鳴症、そう痒症、片頭痛、聴覚障害、腸の運動性の欠如、食物摂取障害(impaired food intake)

10

20

30

40

50

ke)、食欲不振症、肥満症、運動障害、下痢、悪液質、尿失禁の治療における、または筋肉弛緩薬、抗痙攣薬、もしくは麻酔薬としての使用のための、あるいはオピオイド鎮痛薬もしくは麻酔薬による治療における同時投与のための、利尿もしくは抗ナトリウム利尿(antinauresis)、不安緩解のための、運動活動性の調節のための、神経伝達物質分泌の調節およびそれに関連する神経変性疾患の治療のための、離脱症状の治療のための、ならびに/またはオピオイドの耽溺潜在性の低減のための、医薬の調製における本発明の化合物の使用も提供する。

【0148】

この文脈において、上記の使用のうちの一つには、純粋なジアステレオマーおよび/もしくは鏡像異性体、ラセミ体、またはジアステレオマーおよび/もしくは鏡像異性体の非等モル、もしくは等モルの混合物の形態で使用される化合物が好ましいことがある。

10

【0149】

本発明は、治療活性用量の本発明の化合物または本発明の医薬を投与することによる、疼痛、特に慢性疼痛の治療を必要とする非ヒト哺乳動物またはヒトの、特に上記記述の適応症の一つを治療する方法も提供する。

【0150】

本発明は、以下の記載および例に記載されている、本発明の化合物の調製プロセスも提供する。

【0151】

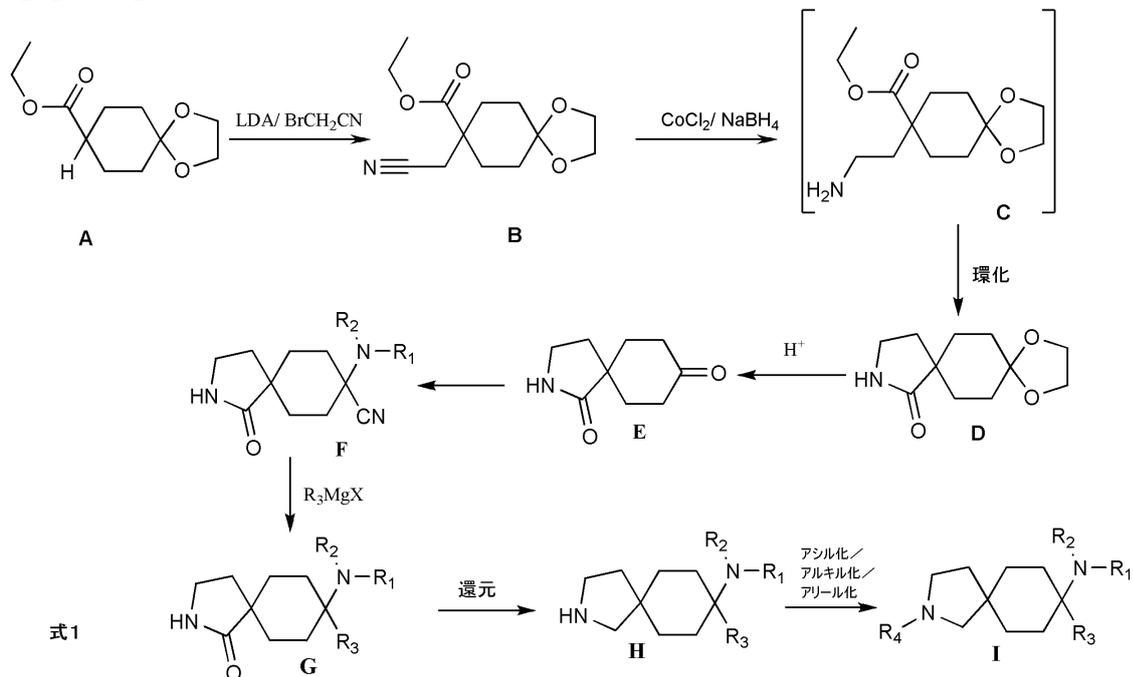
一般的合成式：

20

好ましい実施形態において、本発明の化合物の合成は、以下の一般合成式に従う。

【0152】

【化15】



30

40

【0153】

ステップ1において、化合物A(WO2007079930)は、塩基性条件下でニトリルBに変換される(WO2007127763、Reimann、Eberhardら、Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany)(1988)、321(12)、935~41頁)。ニトリルBの還元は、例えば、ホウ化コバルトにより実施され(WO2007127763)、中間体Cは、自然に環化してラクタムDになる。ラクタムDは、酸性条件下(硝酸セリウムアンモニウム/アセトニトリル/水(I. Markoら、Angew. Chem. 1999、111、3411~3413頁、Tetrahedron 2003、59、8989~8999頁)

50

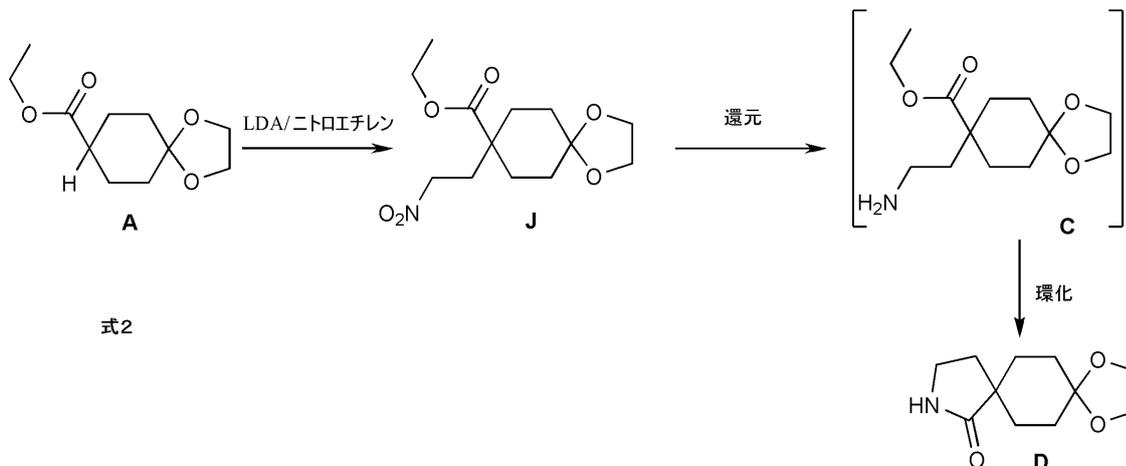
、塩化パラジウム - ビス - アセトニトリル錯体 / アセトン (B. H. Lipschutzら、Tetrahedron Lett. 1985、26、705~708頁)、ヨウ化ナトリウム / 塩化セリウム (III) / アセトニトリル (E. Marcantonioら、J. Org. Chem. 1997、62、4183~4184頁) およびチオ尿素 / エタノール / 水 (S. Majumdar、A. Bhattacharjya、J. Org. Chem. 1999、64、5682~5685頁)) において脱保護され、次にストレッカー反応によりニトリルFに変換される (WO2008101660、WO2008009415)。ニトリルFはBruylants反応 (D. Albertiら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006、16、4321~4325頁) においてグリニャール試薬と反応して、一般式Gの化合物を与える。一般式Gの化合物は、文献に既知の方法により、例えば水素化リチウムアルミニウムにより還元される (Wang, Junら、J. Am. Chem. Soc., 131(23)、8066~8076頁、2009年、Bhandari、Kalpanaら、Chemistry & Industry (London, United Kingdom)、(17)、547~8頁、1990年)。文献に既知の方法によって、一般式Hの化合物は、窒素において、アルキル化 (Hutchins、Robert O.、Markowitz、Morris J. Org. Chem. 46(17)、3571~4頁、1981年、Setaki、Despinaら、Bioorg. Chem.、34(5)、248~273頁、2006年、Stamatiou、G.ら、Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11(16)、2137~2142頁、2001年)、アリール化 (WO2007070826、US7157456、WO2002085838)、およびアシル化 (WO2008034731、WO2008036755、US20070117824、WO2007030061) される。あるいは、化合物Gを最初にアルキル化またはアリール化し、その後還元することもできる。一般式Gの極性および非極性ジアステレオマー、しかし好ましくは極性ジアステレオマーGは、この合成経路により形成される。

【0154】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物の合成は、以下の一般合成式に従う。

【0155】

【化16】



【0156】

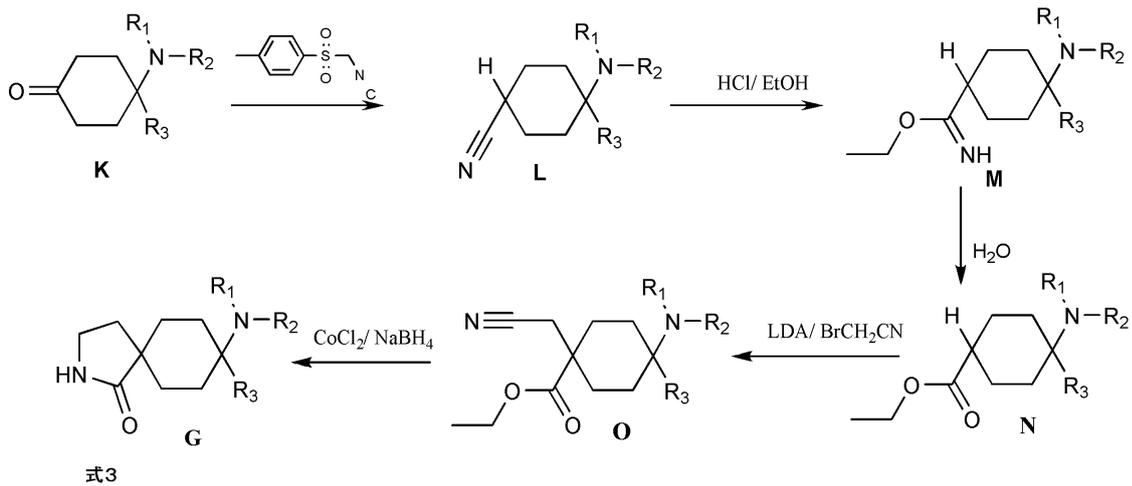
ステップ1において、化合物A (WO2007079930は、塩基性条件下でニトロ化合物Jに変換され、次に還元される (G. H. Posner、D. R. Crouch、Tetrahedron 1990、46、7509~7530頁、R. J. Flintoftら、Tetrahedron Lett. 1999、44、4485~4488頁、E. A. Krafftら、Synthesis 2005、3245~3252頁)。化合物Dの更なる反応は、式1に記載されたように実施される。

【0157】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物の合成は、以下の一般合成式に従う。

【0158】

【化17】



10

【0159】

ステップ1において、一般式Kのケトン(WO2006/031610およびUS6573386に類似して合成)は、TosMICにより一般式Lのニトリルに変換される(Van Leusen, Daanら、Organic Reactions (Hoboken, NJ, United States)、57、2001年)。ニトリルLは、Pinner反応においてイミド-エステルMに変換され(Whitlock, Gavin A.ら、Bioorg. & Med. Chem. Lett. 18(9)、2930~2934頁、2008年、Geffken, Detlefら、Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany)、321(1)、45~9頁、1988年)、次に加水分解される(US2002/58687)。エステルNは、式1のエステルAと同様に、塩基性条件下でニトリルOに変換される。ニトリルOは、文献に既知の条件下で還元され、環化されて、ラクタムGになる(WO2007127763)。一般式Gの極性および非極性ジアステレオマーは、この合成経路により形成される。化合物Gの更なる反応は、式1に記載されたように実施される。

20

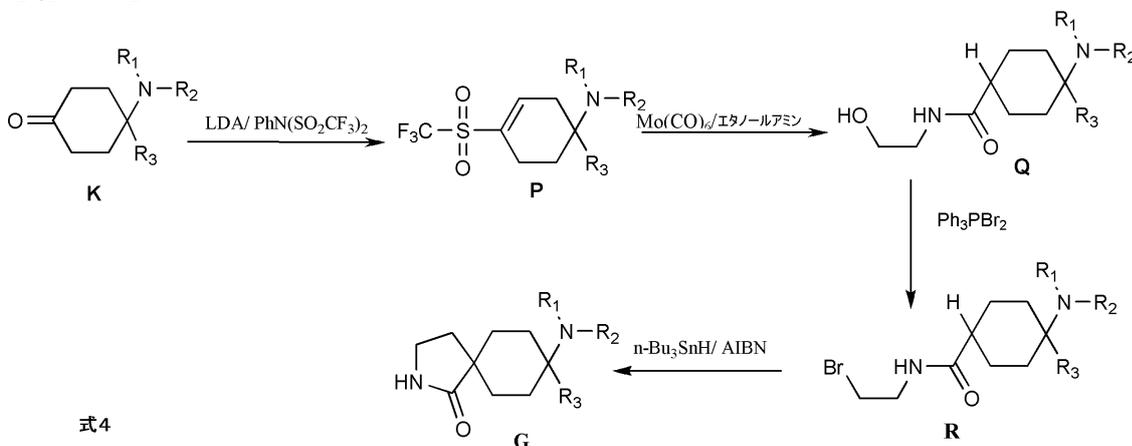
30

【0160】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物の合成は、以下の一般合成式に従う。

【0161】

【化18】



40

【0162】

ステップ1において、一般式Kのケトン(WO2006/031610およびUS6573386に類似して合成)は、エノールトリフレート(P)に変換される(WO2009111056)。エタノールアミンのアミノカルボニル化は、極めて穏やかな条件下で

50

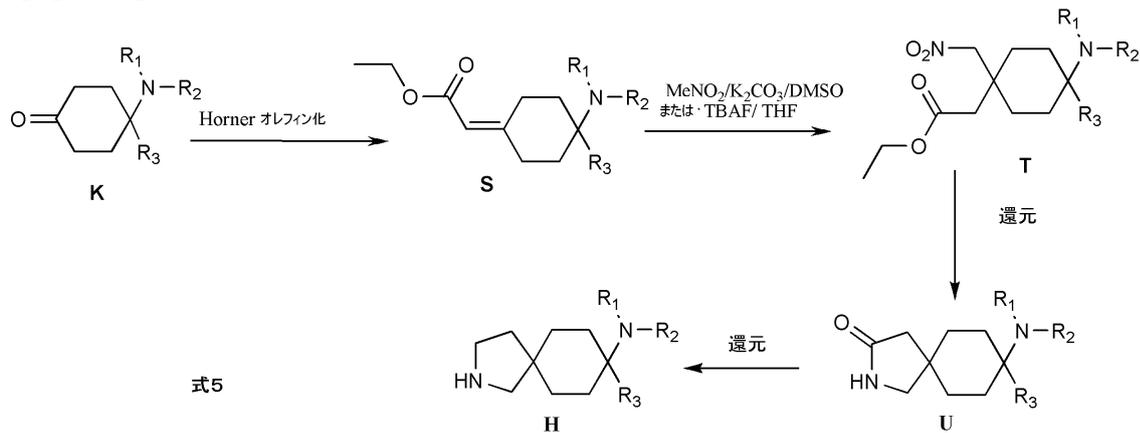
進行する (O. Lagerlundら、Tetrahedron 2009、65、7646~7652頁、A. I. Meyersら、Tetrahedron Lett. 1991、33、1181~1184頁)。アルコールQは、文献に既知の条件下で一般式Rの臭素誘導体に変換される (Van der Mey、Margarethaら、J. Med. Chem. 45(12)、2520~2525、2002年)。次に一次基と、不飽和カルボン酸誘導体との *exo-trig* 環化が実施されて、化合物Gを与える (T. J. Murrayら、Tetrahedron 1995、51、635~640頁)。一般式Gの極性および非極性ジアステレオマーは、この合成経路により形成される。化合物Gの更なる反応は、式1に記載されたように実施される。

【0163】

別の好ましい実施形態において、本発明の化合物の合成は、以下の一般合成式に従う。

【0164】

【化19】



【0165】

ステップ1において、一般式Kのケトン (WO2006/031610およびUS6573386に類似して合成) は、文献に既知のHornerオレフィン化によって化合物Sに変換される (Wadsworth, W. S., Jr.ら、Organic Syntheses、45、1965年)。一般式Sの化合物は、マイケル付加によってニトロメタンと反応して、化合物Tを与える (US5091567、WO2008/129007、J. S. Bryansら、J. Med. Chem. 1998、41、1838~1845頁)。ニトロ化合物Tは、文献に既知の条件下で還元され、インサイツ環化されて、ラクタムUを与える (G. H. Posner、D. R. Crouch、Tetrahedron 1990、46、7509~7530頁、R. J. Flintoftら、Tetrahedron Lett. 1999、44、4485~4488頁、E. A. Krafftら、Synthesis 2005、3245~3252頁)。Uの還元により、一般式Hの標的化合物が得られる (Wang、Junら、J. Am. Chem. Soc.、131(23)、8066~8076頁、2009年、Bhandari、Kalpanaら、Chemistry & Industry (London, United Kingdom)、(17)、547~8、1990年)。一般式Uの極性および非極性ジアステレオマーは、この合成経路により形成される。文献に既知の方法によって、一般式Hの化合物は、窒素において、アルキル化 (Hutchins、Robert O.、Markowitz、Morris J. Org. Chem. 46(17)、3571~4頁、1981年、Setaki、Despinaら、Bioorg. Chem.、34(5)、248~273頁、2006年、Stamatiou、G.ら、Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11(16)、2137~2142頁、2001年)、アリール化 (WO2007070826、US7157456、WO2002085838)、およびアシル化 (WO2008034731、WO2008036755、US20070117824、WO2007030061) される。あるいは、化合物Uも最初にアルキル化またはア

10

20

30

40

50

リ - ル化し、その後還元することもできる。

【0166】

本発明の化合物の合成についての更なる詳細に関して、特に適切な抽出物の合成に関して、WO2004/043967(特許文献1)、WO2005/063769(特許文献2)、WO2005/066183(特許文献3)、WO2006/018184(特許文献4)、WO2006/108565(特許文献5)、WO2007/124903(特許文献6)、WO2008/004915、WO2008/009416の全ての範囲が更に参照される。当業者は、本発明の化合物の合成における適切な抽出物単位を、これらの出版物の開示されている合成式および実施形態例に類似して調製できることを認識する。

10

【0167】

例

以下の例は、本発明をより詳細に説明するために役立つが、限定するものとして解釈されるべきではない。

【0168】

調製される化合物の収率は、最適化されていない。全ての温度は未修正のものである。用語「MC」は、塩化メチレンを意味する。用語「当量」は、等しい物質質量を意味し、「m.p.」は、融点または融解範囲を意味し、「decomp.」は、分解を意味し、「RT」は、室温(23±7)を意味し、「abs.」は無水(absolute)(無水(anhydrous))を意味し、「rac」は、ラセミを意味し、「conc.」は、濃縮を意味し、「min」は分間を意味し、「h」は、時間を意味し、「d」は日間を意味し、「vol.%」は、容積パーセントを意味し、「wt.%」は重量パーセントを意味し、「M」は、mol/lで記述される濃度である。

20

【0169】

E. Merck, Darmstadtのシリカゲル60(0.040~0.063mm)を、カラムクロマトグラフィーの固定相として用いた。薄層クロマトグラフィーによる調査は、E. Merck, DarmstadtのHPTLCプレコートプレート、シリカゲル60 F254によって実施した。クロマトグラフィー調査の移動相の混合比は、常に容積/容積により記述される。

【0170】

明確に記載されていない出発材料は、全て、市販されている(例えばAcros、Aldrich、Bachem、Butt park、Enamine、Fluka、Lancaster、Maybridge、Merck、Sigma、TCI、Oakwoodなどの供給会社の詳細は、例えば、MDL, San Ramon, USのSymyx(登録商標) Available Chemicals Database、もしくはACS, Washington DC, USのSciFinder(登録商標) Databaseにおいてそれぞれ見出すことができる)、またはその合成は、専門的な文献において既に記載されている(実験指針は、例えば、Elsevier, Amsterdam, NLのReaxys(登録商標) Database、もしくはACS, Washington DC, USのSciFinder(登録商標) Databaseにおいてそれぞれ見出すことができる)、または当業者に既知の従来の方法を使用して調製することができる。

30

40

クロマトグラフィーの溶媒または溶出剤の混合比は、v/vで特定される。

全ての中間生成物および例示化合物を、¹H-NMR分光法により分析的に特徴決定した。加えて、質量分析試験(MS、「M+H」⁺のm/z)を、全ての例示化合物および選択された中間生成物において実施した。

【0171】

更なる略語:

aq.	水性
ブライン	飽和塩化ナトリウム水溶液
CC	カラムクロマトグラフィー

50

D M C	ジクロロメタン	
D I P E A	N, N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
E t	エチル	
エーテル	ジエチルエーテル	
E t O A c、E A	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
H ₂ O	水	
H A T U	O - (7 - アザ - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N,	
N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート		10
M e	メチル	
m / z	質量電荷比	
M e O H	メタノール	
M e C N	アセトニトリル	
m i n	分間	
M S	質量分析	
N I S	N - ヨード - スクシンイミド	
N E t ₃	トリエチルアミン	
P E	石油エーテル (60 ~ 80)	
R M	反応混合物	20
R T	室温	
s a t .	飽和	
s o l .	溶液	
T H F	テトラヒドロフラン	
v / v	容積 / 容積	

【 0 1 7 2 】

合成の説明：

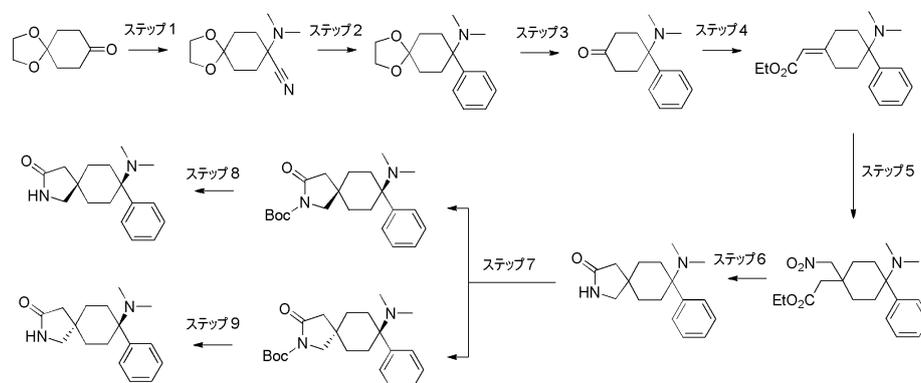
ビルディングブロック

8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (フェニル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン
の合成

30

【 0 1 7 3 】

【 化 2 0 】



40

【 0 1 7 4 】

ステップ 1 : 8 - ジメチルアミノ - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カル
ボニトリル

MeOH (500 mL) 中の化合物 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - オン (50 g、320 mmol) の攪拌溶液に、N, N' - ジメチルアミン塩酸塩 (155 g、1920 mmol)、KCN (52 g、801 mmol) を 0 で加え、次に RT で 24 h 攪拌した。RM を氷水 (200 mL) で停止させ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾

50

燥し (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させた。得られた粗物質を、石油エーテル中の 20% EtOAc を使用するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) により精製して、化合物 8 - ジメチルアミノ - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル (60 g、約 89%) をオフホワイトの固体として得た。

【0175】

ステップ 2 : ジメチル - (8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - アミン

THF (600 mL) 中の化合物 8 - ジメチルアミノ - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル (60 g、285 mmol) の攪拌した溶液に、アルゴン下、0 で PhMgCl (514 mL、1028 mmol) を加え、次に RT で 16 h 攪拌した。RM を sat. NH_4Cl (50 mL) で停止させ、EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させて、粗物質を得て、DCM 中の 3% MeOH を使用するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) により精製して、化合物 ジメチル - (8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - アミン (36 g、粗物質) を濃密な液体として得た。

【0176】

ステップ 3 : 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキサン - 1 - オン

5% H_2SO_4 (500 mL) 中の化合物 ジメチル - (8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - アミン (36 g、261 mmol) の攪拌した溶液に、RT で、次に RT で 16 h 攪拌した。RM を 2N NaOH により塩基性 (pH 約 9) にし、DCM (2 x 50 mL) で抽出し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させて、化合物 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキサン - 1 - オン (20 g、2 ステップで約 32%) をオフホワイトの固体として得た。化合物を次にステップに使用した。

【0177】

ステップ 4 : エチル 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキシリデン) アセテート

DMF (150 mL) 中の $^t\text{BuOK}$ (23 g、207 mmol) の攪拌した溶液に、不活性条件下、RT で化合物 エチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (41.1 mL、207 mmol) を滴加し、30 min 攪拌し、次に DMF (150 mL) 中の化合物 4 - ジメチルアミノ - 4 - フェニル - シクロヘキサン - 1 - オン (30 g、217 mmol) を滴加し、60 で 16 h 攪拌した。RM を RT に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出し、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させて、粗化合物を得た。粗化合物を、PE 中の 20% EtOAc を使用するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) により精製して、化合物 エチル 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキシリデン) アセテート (25 g、約 63%) を濃密な液体として得た。

【0178】

ステップ 5 : エチル 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ニトロメチル) - 4 - フェニルシクロヘキシリデン) アセテート

THF (200 mL) 中の化合物 エチル 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 4 - フェニルシクロヘキシリデン) アセテート (22 g、76.65 mmol) の攪拌溶液に、窒素条件下、RT でニトロメタン (6.1 mL、114 mmol)、 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^- \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (36 g、114 mmol) を加え、次に反応混合物を 60 に温め、16 h 攪拌した。混合物を RT に冷却し、氷水 (70 mL) で停止させ、酢酸エチル (2 x 70 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させて、粗化合物を得た。粗化合物を、DCM 中の 5% MeOH を使用するカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) により精製して、化合物 エチル 2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ニトロメチル) - 4 - フェ

10

20

30

40

50

エニルシクロヘキシル)アセテート(20g、約77%)を濃密な液体として得た。

【0179】

ステップ6: 8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

EtOH/H₂O(2:1、200mL)中の化合物エチル2-(4-(ジメチルアミノ)-1-(ニトロメチル)-4-フェニルシクロヘキシル)アセテート(20g、57.47mmol)の攪拌した脱ガス溶液に、RTで、Fe粉末(16g、287mmol)、NH₄Cl(50g、574mmol)を加え、次に80で16h攪拌した。RMをRTに冷却し、セライトパッドで濾過し、濾液をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、蒸発させ、残留物をペンタンで洗浄して、化合物8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(12.5g、約80%)をオフホワイトの固体として得た。

10

【0180】

ステップ7: 8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

ACN(100mL)中の化合物8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(12g、45.95mmol)の攪拌した溶液に、窒素条件下、RTでDMAP(588mg、4.59mmol)を加え、30min攪拌し、次に(Boc)₂O(20mL、91.90mmol)を加え、次に16h攪拌した。RMを蒸発させ、残留物をDCM(50mL)で希釈し、水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させた。残留物を、DCM中の1%MeOHを使用するカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ)により精製して、化合物cis-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(8.0g、約47%)およびtrans-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(6.0g、約35%)を、オフホワイトの固体として得た。

20

【0181】

ステップ8: cis-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

cis-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(12g、32mmol)をDCMに溶解し、トリフルオロ酢酸(35mL、451mmol)を0で加え、RTで2h攪拌する。揮発物を真空下で除去した後、粗反応生成物をDCM(200mL)に溶解し、Na₂CO₃(150mL)で抽出する。続いて有機層をNaHCO₃(4×150mL)で洗浄し、後で使用するために保持する。合わせた水層をDCMで抽出し、全ての有機層を合わせた。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物をDCM(30mL)に溶解し、ジイソプロピルエーテル(120mL)を加えた。白色の沈殿物が形成され、濾過により収集して、cis-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(8.5g)を白色の固体として生じた。

30

40

【0182】

ステップ9: trans-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

cis-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンに類似して調製した。

【0183】

類似合成

以下の化合物は、本明細書に記載されている中間体から出発して、8-(ジメチルアミノ)-8-(フェニル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンに類似して調製し

50

た。

c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (ピラジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン、

c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン、

t r a n s - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (ピラジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン、

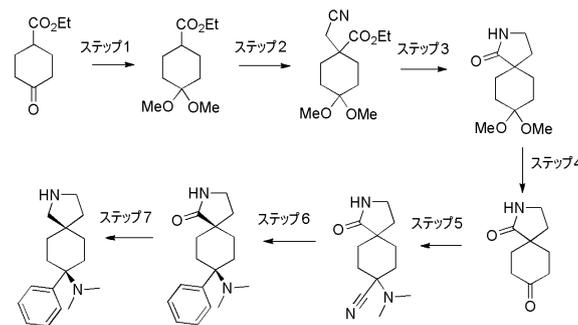
t r a n s - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン。

【 0 1 8 4 】

c i s - N , N - ジメチル - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 8 - アミンの合成

【 0 1 8 5 】

【 化 2 1 】



【 0 1 8 6 】

ステップ 1 : エチル - 4 , 4 - ジメトキシ - シクロヘキサン - カルボキシレート

MeOH (9 7 m L) 中のメチル - 4 - オキシシクロヘキサンカルボキシレート (1 0 g 、 5 9 . 8 1 m m o l) の溶液に、オルトギ酸トリメチル (7 . 8 5 m L 、 7 1 . 8 m m o l) およびカンファースルホン酸 (0 . 6 9 g 、 2 . 9 9 m m o l) を R T で加えた。30 分間攪拌した後、トリエチルアミン (0 . 4 1 m L 、 2 . 9 9 m m o l) を加え、溶媒を真空下で留去した。粗反応混合物をジエチルエーテル (2 0 0 m L) に溶解し、水 (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で除去して、エチル - 4 , 4 - ジメトキシ - シクロヘキサン - カルボキシレート (1 1 g 、 5 4 , 4 4 m m o l 、 9 1 %) を黄色の油状物として生じた。

【 0 1 8 7 】

ステップ 2 : エチル - 1 - (シアノメチル) - 4 , 4 - ジメトキシシクロヘキサン - カルボキシレート

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン (1 0 . 5 m L 、 7 5 m m o l) を THF (7 5 m L) に溶解し、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1 5 % 、 4 4 m L 、 7 0 m m o l) を - 3 0 でゆっくりと加えた。15 分間攪拌した後、反応混合物を 0 に温め、THF (8 0 m L) 中のエチル - 4 , 4 - ジメトキシ - シクロヘキサン - カルボキシレート (1 0 g 、 4 6 m m o l) の懸濁液を滴加した。反応を 9 0 分間攪拌し、次に - 7 8 に冷却し、THF (4 0 m L) 中のプロモアセトニトリル (3 . 0 2 m L 、 7 5 m m o l) 、 DM P U (2 . 7 m L 、 2 2 . 5 m m o l) の溶液を、滴下漏斗により加えた。反応混合物を R T にゆっくりと温め、2 4 h 攪拌する。次に水 (1 0 0 m L) を加え、有機層を分離する。水層をジエチルエーテル (3 × 5 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を s a t . NaHCO₃ (2 × 5 0 m L) 、ブライン (4 × 5 0 m L) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、真空下で濃縮する。エチル - 1 - (シアノメチル) - 4 , 4 - ジメトキシシクロヘキサン - カルボキシレート (6 . 5 g 、 2 5 m m o l) を、カラムクロマトグラフィーにより精製した後に単離することができる。

【 0 1 8 8 】

10

20

30

40

50

ステップ3：8, 8 - ジメトキシ - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 1 - オン
 エチル - 1 - (シアノメチル) - 4 , 4 - ジメトキシシクロヘキサン - カルボキシレ
 ト (40 g、157 mmol) および CoCl_2 (10.2 g、78.3 mmol) を、
 THF (451 mL) および水 (254 mL) の混合物に溶解する。水素化ホウ素ナトリ
 ウム (30 g、783 mmol) を0 で少量ずつ加える。反応を24 h 攪拌し、次に a
 q . アンモニア (25%、28 mL) で処理する。反応混合物をセライトパッドで濾過し
 、次に DCM (3 x 300 mL) で抽出する。合わせた有機層を、ブライン (300 mL
) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮する。粘性残留物の混練により、8, 8
 - ジメトキシ - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 1 - オン (20 g、93 mmol
 、60%) を無色の固体として生じる。

10

【 0 1 8 9 】

ステップ4：2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 1 , 8 - ジオン
 8, 8 - ジメトキシ - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 1 - オン (8.2 g、3
 8 mmol) を、THF (31 mL) および aq . HCl (32%、0.38 mL) に懸
 濁し、水 (0.76 mL) を加える。2 h 攪拌した後、溶媒を真空下で除去し、粗反応生
 成物をジソプロピルエーテル (100 mL) で混練して、2 - アザスピロ - [4 . 5]
 - デカン - 1 , 8 - ジオン (5.9 g、35 mmol、92%) を無色の固体として得る
 。

【 0 1 9 0 】

ステップ5：8 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン -
 8 - カルボニトリル
 ジメチルアミンの水溶液 (40%、32 mL、178 mmol) に、メタノール (10
 3 mL)、4 M 塩酸 (16 mL、64 mmol) を0 で加える。次に、固体シアン化カ
 リウム (6.8 g、104 mmol)、およびメタノール (98 mL) 中の2 - アザスピ
 ロ - [4 . 5] - デカン - 1 , 8 - ジオン (8.5 g、51 mmol) の混濁液を加える
 。反応混合物をRTで24 h 攪拌し、次に水 (250 mL) を0 で加え、水層をDCM
 (3 x 200 mL) で抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮
 する。THF (150 mL) から再結晶させて、8 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ -
 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 8 - カルボニトリル (7.3 g、33 mmol)
 を無色の固体として生じる。

20

30

【 0 1 9 1 】

ステップ6：cis - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ - [4 .
 5] - デカン - 1 - オン
 THF (217 mL) 中の8 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [4
 . 5] デカン - 8 - カルボニトリル (7.0 g、32 mmol) の懸濁液を、THF (4
 0 mL) 中の PhMgBr (THF 中 2 M 溶液、57 mL、114 mmol) にゆっくり
 と加え、RTで18 h 攪拌する。sat . NH_4Cl (272 mL) を加え、水層をDC
 M (3 x 300 mL) で抽出する。有機層を1 M NaOH (200 mL) で抽出し、次
 に Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮する。残留物をDCM (50 mL) に溶解し、ジ
 イソプロピルエーテル (150 mL) で処理して、cis - 8 - (ジメチルアミノ) - 8
 - フェニル - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 1 - オン (5.5 g、20 mmol
) を無色の固体として生じる。

40

【 0 1 9 2 】

ステップ7：cis - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ - [4 .
 5] - デカン - 1 - オン
 THF (100 mL) 中の cis - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - フェニル - 2 - アザ
 スピロ - [4 . 5] - デカン - 1 - オン (5.5 g、20 mmol) の溶液を、THF (1
 63 mL) 中の LiAlH_4 (3.8 g、101 mmol) の懸濁液に0 で加える。
 完全に添加した後、反応混合物を60 で4 h 加熱し、次にRTに冷却し、sat . aq
 . Na_2SO_4 溶液 (20 mL) を、微細沈殿物の形成を伴ってゆっくりと加える。母液

50

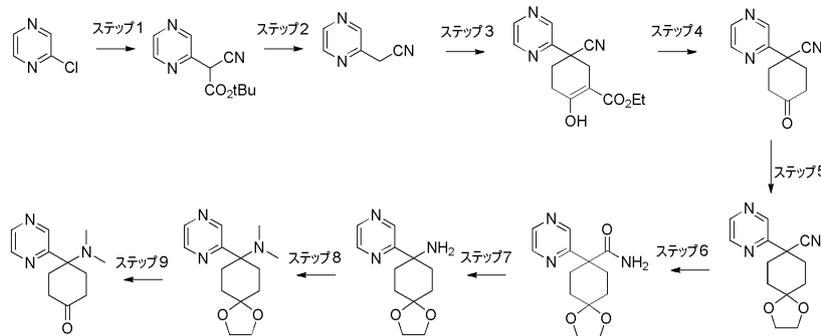
を濾取し、沈殿物をジエチルエーテル (3 × 2 5 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を真空下で濃縮して、*c i s* - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 1 - オン (4 . 5 g 、 1 7 m m o l) を、無色の油状物として生じる。

【 0 1 9 3 】

4 - (ジメチルアミノ) - 4 - (ピラジン - 2 - イル)シクロヘキサノンの合成

【 0 1 9 4 】

【化 2 2 】



10

【 0 1 9 5 】

ステップ 1 : *t e r t* - ブチル 2 - シアノ - 2 - (ピラジン - 2 - イル) アセテート

2 - クロロピラジン (4 0 0 . 0 g 、 3 . 4 9 2 5 m o l) を、T H F (1 0 L) 中の *t* - ブチルシアノアセテート (1 k g 、 6 . 9 8 5 0 m o l)、K O B u - *t* (9 8 0 g 、 8 . 7 3 1 3 m o l) の溶液にアルゴン雰囲気下、R T で加えた。溶液を還流温度に加熱し、反応塊を、T L C でモニターしながら、アルゴン雰囲気下で 1 6 h 還流撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を水 (8 L) で希釈し、酢酸により pH を 3 ~ 4 に調整し、D C M (1 0 L × 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (N a ₂ S O ₄)、真空下で濃縮し、*n* - ペンタンで洗浄して、4 0 0 g の *t e r t* - ブチル 2 - シアノ - 2 - (ピラジン - 2 - イル) アセテート (5 2 %) を褐色の無定形固体としてもたらした。

20

【 0 1 9 6 】

ステップ 2 : 2 - (ピラジン - 2 - イル) アセトニトリル

臭化リチウム (7 9 . 2 g 、 0 . 9 1 2 2 m o l) を、4 % D M S O 水溶液 (8 0 0 m L) 中の *t e r t* - ブチル 2 - シアノ - 2 - (ピラジン - 2 - イル) アセテート (4 0 0 g 、 1 . 8 2 4 4 m o l) に加えた。溶液を 1 3 0 ° に加熱し、反応塊を 4 h 還流撹拌した。反応の完了を T L C でモニターした。混合物を R T に冷却し、氷冷水 (1 L) で停止させ、1 0 % M e O H : D C M (1 L × 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (N a ₂ S O ₄)、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュのシリカゲルおよび溶出剤としてヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c を使用する) により精製して、1 3 4 g の 2 - (ピラジン - 2 - イル) アセトニトリル (6 1 %) を赤みを帯びた褐色の液体としてもたらした。

30

【 0 1 9 7 】

ステップ 3 : エチル 5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (ピラジン - 2 - イル)シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレート

固体カリウム第三級ブトキシド (1 8 9 . 3 g 、 1 6 . 3 8 7 3 m o l) を、T H F (2 . 6 L) 中のアクリル酸エチル (2 3 9 . 6 m L 、 2 . 2 4 9 8 m o l) および 2 - (ピラジン - 2 - イル) アセトニトリル (1 3 4 g 、 1 . 1 2 4 9 m o l) の溶液に 1 0 倍加え、R T にし、反応塊をアルゴン雰囲気下、R T で 2 h 撹拌した。反応の完了を T L C でモニターした。反応塊を直接次のステップに移した。

40

【 0 1 9 8 】

ステップ 4 : 4 - オキシ - 1 - (ピラジン - 2 - イル)シクロヘキサノール

水 (9 . 1 L) を、エチル 5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (ピラジン - 2 - イル)シクロヘキサ - 1 - エンカルボキシレートの反応塊に加え、反応塊を 8 5 ° に加熱し、反

50

反応塊を還流温度で16h攪拌した。反応の完了をTLCでモニターした。反応塊をRTに冷却し、10%MeOH:DCM(10L×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、96.1gの4-オキソ-1-(ピラジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリル(42%)をオフホワイトの固体としてもたらした。

【0199】

ステップ5: 8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル

p-トルエンスルホン酸(9.0g、0.0477mol)およびエチレングリコール(26.6g、0.4770mol)を、トルエン(2.8L)中の4-オキソ-1-(ピラジン-2-イル)シクロヘキサンカルボニトリル(96g、0.4770mol)に加えた。内容物を120で16h攪拌した。生成物の形成をTLCでモニターした。反応混合物を冷却し、飽和NaHCO₃(2L)で洗浄し、層を分離し、水層を酢酸エチル(2L)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、96gの8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(82%)をオフホワイトの固体としてもたらした。

10

【0200】

ステップ6: 8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミド

30%H₂O₂溶液(133mL、1.1741mol)を、DMSO(800mL)中のK₂CO₃(81.0g、0.5870mol)および8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(96.0g、0.3913mol)に10で加え、反応塊をRTにした。反応塊をRTで16h攪拌した。反応の完了をTLCでモニターした。反応塊を氷冷水(2L)で停止させ、10%MeOH:DCM(2L×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、63gの8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミド(61%)をオフホワイトの固体としてもたらした。

20

【0201】

ステップ7: 8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン

9~12%のNaOCl溶液(495mL、0.5985mol)を、1,4-ジオキササン(630mL)中の8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミド(63.0g、0.2394mol)の溶液にRTでゆっくりと加えた。反応塊をRTで16h攪拌した。反応の完了をTLCでモニターした。反応塊を真空下で濃縮し、10%MeOH:DCM(1L×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、26gの8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン(46%)を黄色の半固体としてもたらした。

30

【0202】

ステップ8: N,N-ジメチル-8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン

37%HCHO溶液(89.6mL、1.1050mol)を、CAN(260mL)中の8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン(26.0g、0.1105mol)の溶液に加え、反応塊を窒素雰囲気下で2h攪拌した。次に反応塊を10に冷却し、NaCNBH₃(27.7g、0.4420mol)を加え、RTにし、反応塊をアルゴン雰囲気下、RTで8h攪拌した。反応の完了をTLCでモニターした。反応塊を真空下で濃縮し、10%MeOH:DCM(1L×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲルおよび溶出剤としてDCM中0~10%のMeOHを使用する)により精製して、12gのN,N-ジメチル-8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン(

40

50

41%)を黄色の半固体としてもたらした。

【0203】

ステップ9: 4-(ジメチルアミノ)-4-(ピラジン-2-イル)シクロヘキサノン
5N HCl溶液(60mL)を、THF(35mL)中のN,N-ジメチル-8-(ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン(12g、0.0455mol)の溶液に10で加え、RTにした。反応塊をRTで16h撹拌した。反応の完了をTLCでモニターした。反応塊のpHを固体NaHCO₃により8.0に調整し、10%MeOH:DCM(250×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲルおよび溶出剤としてDCM中0~3%のMeOHを使用する)により精製して、8.0gの4-(ジメチルアミノ)-4-(ピラジン-2-イル)シクロヘキサノン(80%)を白色の固体としてもたらした。

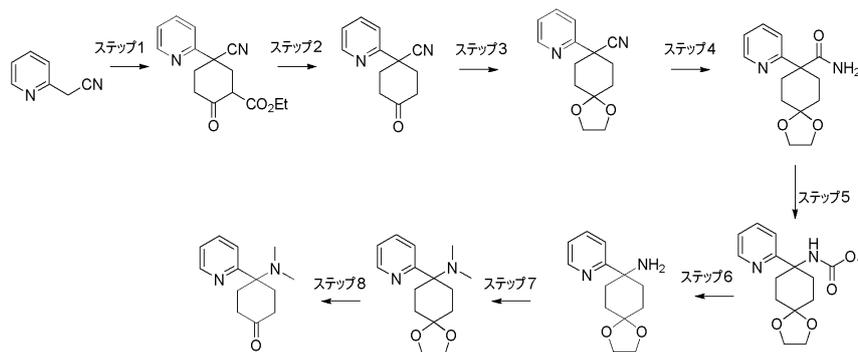
10

【0204】

4-(ジメチルアミノ)-4-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサノンの合成

【0205】

【化23】



20

【0206】

ステップ1: エチル5-シアノ-2-オキソ-5-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサノンカルボキシレート

KOBu^t(57.0g、508.4mmol)を、THF(500mL)中の2-ピリジンアセトニトリル(50.0g、423.72mmol)およびアクリル酸エチル(89.0g、889.8mmol)の溶液に0で加え、RTで16h撹拌した。反応混合物をsat.NH₄Cl溶液で停止させ、酢酸エチル(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で蒸留して、68.0g(60%、粗物質)のエチル5-シアノ-2-オキソ-5-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサノンカルボキシレートを褐色の液体としてもたらした。

30

【0207】

ステップ2: 4-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサノンカルボニトリル

エチル5-シアノ-2-オキソ-5-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサノンカルボキシレート(68.0g、250.0mmol)の溶液を、conc.HClおよび氷酢酸(170mL:510mL)の混合物に0で加えた。反応混合物を100で16h加熱した。揮発物を蒸発させ、残留物をsat.NaHCO₃溶液で希釈し、酢酸エチル(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で蒸留して、44.0g(88%)の4-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサノンカルボニトリルを褐色の固体としてもたらした。

40

【0208】

ステップ3: 8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル

トルエン(450mL)中の4-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサノンカルボニトリル(44.0g、220.00mmol)、エチレングリコール(27.0g、440.00mmol)およびPTSA(4.2g、22.00mmol)の溶液を

50

、Dean Stark装置の使用により120 で16h加熱した。揮発物を蒸発させ、残留物をsat. NaHCO₃溶液で希釈し、酢酸エチル(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で蒸留して、45.0g(85%)の8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリルを明褐色の固体としてもたらした。

【0209】

ステップ4: 8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミド

炭酸カリウム(50.0g、368.84mmol)および30%aq. H₂O₂(210.0mL、1844.2mmol)を、DMSO(450mL)中の8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(45.0g、184.42mmol)の溶液に0 で加え、RTで14h撹拌した。過剰量の水(1.5L)で希釈し、1h撹拌した。得られた固体を濾過により収集し、水、石油エーテルで洗浄し、乾燥して、32.0g(66%)の8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミドを白色の固体として得た。

10

【0210】

ステップ5: メチル8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルカルバメート

メタノール(500mL)中の8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキサミド(25.0g、95.41mmol)、次亜塩素酸ナトリウム(5%、700mL、477.09mmol)およびKF·Al₂O₃(125.0g)の混合物を、80 で16h加熱した。反応混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。揮発物を蒸発させ、残留物を水で希釈し、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で蒸留して、18.0g(66%)のメチル8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルカルバメートを明褐色の固体としてもたらした。

20

【0211】

ステップ6: 8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン

10%水酸化ナトリウム(200mL)中のメチル8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルカルバメート(18.0g、61.64mmol)の混合物を、100 で24h加熱した。反応混合物をセライトで濾取し、水で洗浄し、濾液を酢酸エチル(4×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で蒸留して、12.5g(88%)の8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミンを明褐色の半固体としてもたらした。

30

【0212】

ステップ7: N,N-ジメチル-8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン

シアノ水素化ホウ素ナトリウム(13.7g、0.213mmol)を、アセトニトリル(130mL)中の8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン(12.5g、53.418mmol)および35%ホルムアルデヒド(45mL、0.534mol)の溶液に0 でロット毎に加えた。反応混合物を室温に温め、16h撹拌した。反応混合物をsat. NH₄Cl溶液で停止させ、揮発物を蒸発させ、残留物を水に溶解し、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で蒸留して、10.5g(72%)のN,N-ジメチル-8-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミンを明褐色の固体としてもたらした。

40

【0213】

ステップ8: 4-(ジメチルアミノ)-4-(ピリジン-2-イル)シクロヘキサノン

50

5% 硫酸 (300 mL) 中の N, N - ジメチル - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - アミン (10.5 g, 40.076 mmol) の溶液を、RT で 24 h 撹拌した。反応混合物を固体 NaHCO₃ により塩基性にし、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させて、粗物質を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ) により精製し、生成物を DCM 中の 2 ~ 6% の MeOH で溶出して、7.0 g (80%) の 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - (ピリジン - 2 - イル) シクロヘキサノン を明黄色の半固体として生じた。

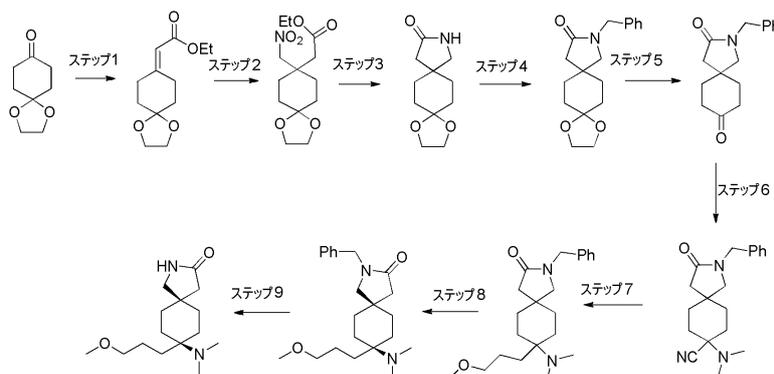
【0214】

cis - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (3 - メトキシプロピル) - 2 - アザスピロ - [4.5] - デカン - 3 - オンの合成

10

【0215】

【化24】



20

【0216】

ステップ1：エチル - 2 - (1, 4 - ジオキサスピロ - [4.5] - デカン - 8 - イリデン) - アセテート

トリエチルホスホノアセテート (61 mL, 0.30 mol) を、DMF (200 mL) 中の KOBu - t (33 g, 0.30 mol) の懸濁液に 0 で加え、RT で 1 h 撹拌した。DMF (200 mL) 中の 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - オン (40 g, 0.25 mol) の溶液を 0 で加え、次に全体を RT で 16 h 撹拌した。反応混合物を sat. NH₄Cl 溶液で停止させ、酢酸エチル (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させて、粗物質をもたらし、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ) により精製し、生成物をヘキサン中の 10 ~ 15% の酢酸エチルで溶出して、50.0 g (86%) のエチル - 2 - (1, 4 - ジオキサスピロ - [4.5] - デカン - 8 - イリデン) - アセテートを液体として生じた。

30

【0217】

ステップ2：エチル 2 - (8 - (ニトロメチル) - 1, 4 - ジオキサスピロ - [4.5] - デカン - 8 - イル - アセテート

THF (500 mL) 中のエチルエチル - 2 - (1, 4 - ジオキサスピロ - [4.5] - デカン - 8 - イリデン) - アセテート (50.0 g, 0.26 mol)、ニトロメタン (16.6 g, 0.26 mol) およびテトラブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (83 g, 0.26 mol) の溶液を、80 で 16 h 撹拌した。揮発物を蒸発させた。残留物を水に溶解し、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で蒸留して、50 g (73%) のエチル 2 - (8 - (ニトロメチル) - 1, 4 - ジオキサスピロ - [4.5] - デカン - 8 - イル - アセテートを液体としてもたらした。

40

【0218】

ステップ3：1, 4 - ジオキサ - 10 - アザ - ジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン - 11 - オン

50

60% NaH (8.52 g、0.213 mol) を、THF (250 mL) 中の 1,4-ジオキサ-10-アザ-ジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン-11-オン (30 g、0.142 mol) の懸濁液に 0 で加え、RT で 30 min 攪拌した。THF (50 mL) 中の臭化ベンジル (17.85 mL、0.142 mol) の溶液を、1 h にわたって 0 で加えた。得られた混合物を 80 で 16 h 攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液で停止させ、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させて、粗物質をもたらし、これを、溶出剤としてヘキサン中の 50 ~ 60% の酢酸エチルを使用するシリカゲル (60 ~ 120) のカラムクロマトグラフィーにより精製して、30 g (70%) の 10-ベンジル-1,4-ジオキサ-10-アザ-ジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン-

10

【0219】

ステップ 4: 10-ベンジル-1,4-ジオキサ-10-アザ-ジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン-11-オン

エチル 2-(8-(ニトロメチル)-1,4-ジオキサスピロ-[4.5]-デカン-8-イル-アセテート (50 g、0.17 mol) の溶液を、メタノール (800 mL) 中のラネ-Ni (10 g) により 60 psi および 60 で 16 h 水素化した。反応混合物をセライト層で濾過し、メタノールで洗浄した。揮発物を減圧下で蒸発させて、35.0 g (95%) の 1,4-ジオキサ-10-アザ-ジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン-11-オンを固体として得た。

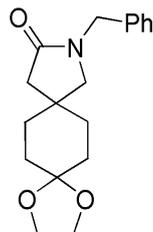
20

【0220】

ステップ 5: 10-ベンジル-1,4-ジオキサ-10-アザ-ジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン-11-オン

【0221】

【化25】



30

【0222】

60% NaH (8.52 g、0.213 mol) を、THF (250 mL) 中の 1,4-ジオキサ-10-アザ-ジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン-11-オン (30 g、0.142 mol) の懸濁液に 0 で加え、RT で 30 min 攪拌した。THF (50 mL) 中の臭化ベンジル (17.85 mL、0.142 mol) の溶液を、1 h にわたって 0 で加えた。得られた混合物を 80 で 16 h 攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液で停止させ、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させて、粗物質をもたらし、これを、溶出剤としてヘキサン中の 50 ~ 60% の酢酸エチルを使用するシリカゲル (60 ~ 120) のカラムクロマトグラフィーにより精製して、30 g (70%) の 10-ベンジル-1,4-ジオキサ-10-アザ-ジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン-

40

【0223】

ステップ 6: 2-ベンジル-2-アザスピロ-[4.5]-デカン-3,8-ジオン

5% 硫酸 (300 mL) 中の 3-ベンジル-9,12-ジオキサ-3-アザジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン-2-オン (30 g、99.66 mmol) の溶液を、TR で 24 h 攪拌した。反応混合物を固体 NaHCO₃ により塩基性にし、酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で蒸留して、22 g (85%) の 2-ベンジル-2-アザスピロ-[4.5]-

50

デカン - 3 , 8 - ジオンを明黄色の半固体としてもたらした。

【 0 2 2 4 】

ステップ 7 : 2 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 8 - カルボニトリル

メタノール (2 0 0 m L) 中の 2 - ベンジル - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 3 , 8 - ジオン (2 0 . 0 g , 7 7 . 8 0 m m o l) 、 シアン化カリウム (1 2 . 6 4 g 、 0 . 1 9 m o l) およびジメチルアミン塩酸塩 (1 5 . 7 5 g , 0 . 1 9 m o l) の混合物を、 R T で 2 4 h 攪拌した。反応混合物を水で停止させ、 D C M 中 1 0 % M e O H (4 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を $N a_2 S O_4$ で乾燥し、減圧下で蒸留して、 2 0 . 0 g (8 2 %) の 2 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 8 - カルボニトリルを半固体としてもたらした。

10

【 0 2 2 5 】

ステップ 8 : 2 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (3 - メトキシプロピル) - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 3 - オン

T H F (1 0 0 m L) 中の新たに調製したグリニャール試薬 [1 - ブロモ - 3 - メトキシプロパン (1 6 m L , 0 . 1 2 m o l) および活性化マグネシウム (3 . 0 8 g , 0 . 1 2 m o l) を使用] を、 T H F (1 0 0 m L) 中の 2 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 8 - カルボニトリル (1 0 g 、 3 2 . 1 5 m m o l) の溶液に 0 で加え、室温に温め、 2 h 攪拌した。反応混合物を $s a t . N H_4 C l$ 溶液で停止させ、酢酸エチル (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $N a_2 S O_4$ で乾燥し、減圧下で蒸発させて、粗物質をもたらし、これを、溶出剤としてヘキサン中の 5 0 ~ 6 0 % の酢酸エチルを使用するシリカゲル (6 0 ~ 1 2 0) のカラムクロマトグラフィーにより精製して、 0 0 0 7 C 4 混合物 (4 g) を得た。これを分取 H P L C により更に精製して、 7 5 0 m g (6 . 5 %) の *c i s* - 2 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (3 - メトキシプロピル) - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 3 - オンおよび 1 . 1 0 g (9 . 5 %) の *t r a n s* - 2 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (3 - メトキシプロピル) - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 3 - オンを半固体としてもたらした。

20

【 0 2 2 6 】

ステップ 9 : *c i s* - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (3 - メトキシプロピル) - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 3 - オン

ナトリウム金属 (4 8 1 m g , 2 0 . 9 4 m m o l) を液体アンモニア (約 2 0 m L) に - 7 8 で加えた。得られた混合物を - 7 8 で 1 0 m i n 攪拌した。 T H F (1 0 m L) 中の *c i s* - 2 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (3 - メトキシプロピル) - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 3 - オン (7 5 0 m g , 2 . 0 9 m m o l) の溶液を反応混合物に - 7 8 で加え、 1 5 m i n 攪拌した。反応混合物を $s a t . N H_4 C l$ 溶液で停止させ、室温に温め、 1 h 攪拌した。 D C M 中 1 0 % メタノール (5 0 m L × 3) により抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、減圧下で蒸発させて、 3 5 0 m g (6 2 %) の *c i s* - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (3 - メトキシプロピル) - 2 - アザスピロ - [4 . 5] - デカン - 3 - オンをオフホワイトの固体としてもたらした。

30

40

【 0 2 2 7 】

追加のビルディングブロックの合成 :

ビルディングブロック N o . 1 :

ジメチル - [8 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - アミン

(ビルディングブロック N o . 1、極性ジアステレオマー)

無水テトラヒドロフラン (1 0 0 m l) 中の 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン (極性ジアステレオマー) (1 . 4 0 g , 4 . 8 m m o l) の溶液を、十分に加熱された装置における無水テトラヒドロフラン (2 0 m l) 中の水素化リチウムアルミニウム (4 5 6 m g , 1 2

50

mmol)の懸濁液に、氷で冷却しながら加え、次に混合物を60 で一晩攪拌した。水(857 μ l)、1N水酸化ナトリウム溶液(2.1ml)、再び水(2.1ml)を、氷で冷却しながら反応混合物に加え、混合物を室温で1h攪拌した。混合物を海砂で濾過し、残留物をテトラヒドロフランで洗浄した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。160mgの粗生成物(1.18g)を、酢酸エチル/メタノール(4:1)メタノール+1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10g、20 \times 1.5cm)によって、遊離の目的で精製し、その結果、80mgの標的化合物を得て、それは依然として最小量の不純物を含有していた。

ビルディングブロックNo. 1(極性ジアステレオ異性体)

収量: 1.18g(粗生成物)、黄色の粘性油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.37~1.41(m, 2H); 1.47(t, J=7.1Hz, 2H); 1.57~1.65(m, 2H); 1.85~1.91(m, 2H); 2.00~2.16(m, 2H, 重複); 2.11(s, 6H); 2.47(s, 3H); 2.75(s, 2H); 2.91(t, J=7.1Hz, 2H); 6.62(d, J=3.5Hz, 1H); 6.67~6.68(m, 1H)。NHプロトンを同定することができなかった。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.3; 32.9; 33.6; 38.2; 42.4; 46.1; 57.9; 59.9; 64.2; 124.3; 124.9; 137.6; 140.8。

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 234.2、R_t = 0.7分。

【0228】

ビルディングブロックNo. 2:

ジメチル-(8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン(ビルディングブロックNo. 2、極性ジアステレオマー)

テトラヒドロフラン(20ml)中の8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン(極性ジアステレオマー)(714mg、2.56mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(4ml)中の水素化リチウムアルミニウム(490mg、12.9mmol)の懸濁液に室温で加え、混合物を60 で18h攪拌した。反応混合物を0 に冷却し、水(0.5ml)、1N水酸化ナトリウム溶液(1ml)、再び水(1ml)を加え、次に混合物を室温で1h攪拌した。沈殿物を濾取し、酢酸エチル(20ml)を濾液に加え、相を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。残留物(570mg)を、塩化メチレン/メタノール(4:1)および1%アンモニア(H₂O中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(30g、19 \times 2.5cm)により精製した。

ビルディングブロックNo. 2(極性ジアステレオマー)

収量: 280mg(41%)白色の油状固体。

融点: 80~84。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.38(ddd, 2H, J=3.6, 13.3Hz); 1.43~1.50(m, 1H); 1.58~1.70(m, 2H); 1.86~2.01(m, 2H); 2.09(m, 9H); 2.75(s, 2H); 2.90(t, 2H, J=7.1Hz); 6.84(dd, 1H, J=1.1および3.6Hz); 7.03(ddd, 1H, J=3.6および5.1Hz); 7.23(dd, 1H, J=1.1および5.1Hz)。NHプロトンを確認することができなかった。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 32.8(2C); 33.7(2C); 38.1; 39.0; 42.3; 57.8; 59.8; 123.2; 124.9; 126.1; 143.2。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 265.2、R_t = 0.5分。

【0229】

ビルディングブロックNo. 3:

ジメチル-(8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)アミン

無水テトラヒドロフラン (50 ml) 中の 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - オンの非極性ジアステレオ異性体 (345 mg、1.28 mmol) の溶液を、無水テトラヒドロフラン (10 ml) 中の水素化リチウムアルミニウム (245 mg、6.4 mmol) の懸濁液に、氷で冷却しながら加え、次に混合物を 60 で一晩撹拌した。水 (200 μ l)、1N 水酸化ナトリウム溶液 (500 μ l)、再び水 (500 μ l) を、氷で冷却しながら混合物に加え、混合物を室温で 1 h 撹拌した。懸濁液を海砂で濾過し、残留物をテトラヒドロフランで洗浄した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 329 mg (99%)、油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.23 ~ 1.32 (m, 2H); 1.53 ~ 1.62 (m, 2H)、1.65 (t, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$); 1.77 (br s, 2H); 1.87 ~ 1.96 (m, 2H); 2.04 (s, 6H); 2.23 ~ 2.35 (m, 1H); 2.52 (s, 2H); 2.94 (t, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$); 7.27 ~ 7.33 (m, 3H); 7.34 ~ 7.40 (m, 2H)。

LC-MS: m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 259.2$ 、 $R_t = 0.6$

【0230】

ビルディングブロック 3a:

8 - (ジメチルアミノ) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - オンの極性ジアステレオ異性体の反応は、上記に記載されたビルディングブロック 3 の合成に類似して実施した。

収量: 374 mg (96%)、油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.23 ~ 1.35 (m, 2H); 1.39 (t, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$); 1.56 ~ 1.67 (m, 2H); 1.78 ~ 1.95 (m, 4H); 2.03 (s, 6H); 2.17 ~ 2.33 (m, 1H); 2.79 (s, 2H); 2.88 (t, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$); 7.24 ~ 7.33 (m, 3H); 7.34 ~ 7.40 (m, 2H)。

LC-MS: m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 259.2$

【0231】

ビルディングブロック No. 4:

ステップ 1: 8 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - ジメチルアミノ - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 4 - オン

テトラヒドロフラン (63.2 ml、31.6 mmol) 中のシクロヘキシルメチルマグネシウムプロミドの 0.5 M 溶液を、無水テトラヒドロフラン (75 ml) 中の 8 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキシ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル (2 g、9.03 mmol) の溶液に 0 で滴加し、混合物を室温で 18 h 撹拌した。次に飽和塩化アンモニウム溶液 (90 ml) を、氷で冷却しながら混合物に加えた。相を分離し、水相を酢酸エチル (2 x 25 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物 (2.4 g) を、塩化メチレン/メタノール (98:2) および 1% アンモニア (水中 25%) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (200 g、20 x 5.7 cm) により精製した。

ステップ 1: (ジアステレオ異性体)

収量: 1.20 g (46%)、白色の固体。

融点: 190 ~ 193 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.88 ~ 1.00 (2H, m); 1.06 ~ 1.27 (8H, m); 1.32 (2H, dt, $J = 14.1$ および 3.4 Hz); 1.54 ~ 1.74 (7H, m); 2.03 (2H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$); 2.08 (2H, dt, $J = 13.2$ および 3.2 Hz); 2.16 (6H, s); 3.26 ~ 3.31 (2H, m); 6.04 (1H, br s)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 26.2; 26.7; 27.0; 28.9; 32.0; 32.9; 33.5; 36.0; 36.9; 37.7; 38.1; 38.8; 43.8;

10

20

30

40

50

56.4; 183.5。

1つのジアステレオ異性体のみが単離された。

LC-MS: m/z : $[M+H]^+ = 293.2$ 、低いUV活性。

【0232】

ステップ2: (8-シクロヘキシルメチル-2-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ジメチルアミン

無水テトラヒドロフラン(40 ml)中の8-(シクロヘキシルメチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン(例no. 158、ジアステレオ異性体)(1.05 g, 3.59 mmol)の溶液を、無水テトラヒドロフラン(20 ml)中の水素化リチウムアルミニウム(683 mg, 18 mmol)の懸濁液に、氷で冷却しながら滴加した。混合物を50 で18 h 攪拌し、水(700 μ l)、1 N水酸化ナトリウム溶液(1.4 ml)、再び水(1.4 ml)を、氷で冷却しながら滴加した。懸濁液を室温で1 h 攪拌し、その後、硫酸ナトリウムで濾過した。フィルター上の残留物をテトラヒドロフランで洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。

収量: 884 mg (99%)、無色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.89 ~ 1.01 (2H, m); 1.06 ~ 1.45 (9H, m); 1.50 ~ 1.74 (10H, m); 1.80 ~ 1.90 (2H, m); 2.17 (6H, s); 2.64 (2H, s); 2.94 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$)。NHプロトンを確認することができなかった。

【0233】

ビルディングブロックNo. 5:

8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン(ビルディングブロックNo. 5、ジアステレオマー)

テトラヒドロフラン(15 ml)中のジメチルアミノ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(800 mg, 3.6 mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(11.5 ml, 11.5 mmol)中の2-チエニルマグネシウムブロミドの1 M溶液に0 及びアルゴン下で滴加し、その後、混合物を室温で一晩攪拌した。次に20%濃度の塩化アンモニウム溶液(35 ml)を反応溶液に加えた。相を分離し、水相を酢酸エチル(2 x 30 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物(950 mg)を、塩化メチレン/メタノール[9:1 + 2%アンモニア(H_2O 中33%)]を用いるフラッシュクロマトグラフィー(80 g, 17 x 3.7 cm)により精製した。

ビルディングブロックNo. 5 (ジアステレオマー)

収量: 840 mg (84%)、黄色を帯びた固体。

融点: 168 ~ 174 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.26 ~ 1.36 (m, 2H); 1.69 (dt, 2H, $J = 3.2$ および 13.8 Hz); 1.99 (t, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$); 2.10 (s, 6H); 2.20 (dt, 2H, $J = 3.2$ および 13.1 Hz); 2.45 (br d, 2H, $J = 13.6 \text{ Hz}$); 3.25 ~ 3.34 (m, 2H); 6.76 (br s, 1H); 6.85 (dd, 1H, $J = 1.1$ および 3.6 Hz); 7.03 (dd, 1H, $J = 3.6$ および 5.1 Hz); 7.21 (dd, 1H, $J = 1.1$ および 5.1 Hz)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 27.9 (2C); 31.9 (2C); 32.5; 38.0 (2C); 38.9; 43.4; 58.4; 122.8; 123.6; 126.0; 145.4; 183.0。

LC-MS: m/z : $[M+H]^+ = 279.2$ 、 $R_t = 1.3$ 分。

【0234】

ビルディングブロックNo. 6 および 7:

ステップ1: 8-シアノメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸エチルエステル

n - ヘキサン (2 2 m l 、 5 5 m m o l) 中の n - ブチルリチウムの 2 . 5 M 溶液を、無水テトラヒドロフラン (8 0 m l) 中のジイソプロピルアミン (5 . 5 6 g 、 5 5 m m o l) の溶液に、アルゴン下、 - 7 8 で滴加し、次に混合物を 0 で 1 5 m i n 撹拌した。テトラヒドロフラン (1 5 m l) 中のエチル 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボキシレート (1 0 . 7 g 、 5 0 m m o l) の溶液を、このレモンイエローの溶液に 2 0 m i n かけて - 7 8 で滴加した。暗黄色の混合物を - 7 8 で 1 . 5 h 撹拌し、次にテトラヒドロフラン (1 5 m l) 中のプロモアセトニトリル (7 . 1 6 g 、 3 . 9 8 m l 、 6 0 m m o l) および 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - (1 H) ピリミドン (D M P U 、 3 . 2 0 g 、 3 . 0 m l 、 2 5 m m o l) の溶液を滴加した。その後、橙色の溶液をゆっくりと室温に温め、一晚撹拌した。0 . 5 N 塩酸 (3 8 m l) を、赤褐色になった溶液に加え、相を分離した。水相をジエチルエーテル (3 × 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 × 1 0 0 m l) および飽和塩化ナトリウム溶液 (4 × 1 0 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (1 2 . 1 g) を、酢酸エチル / シクロヘキサン (1 : 2) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (4 0 0 g 、 2 0 × 7 . 5 c m) により精製した。

10

収量 : 6 . 5 0 g (5 1 %) 、黄色を帯びた油状物。

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 1 . 2 9 (t , 3 H , J = 7 . 1 H z) ; 1 . 6 2 ~ 1 . 7 6 (m , 6 H) ; 2 . 1 7 ~ 2 . 2 9 (m , 2 H) ; 2 . 5 7 (s , 2 H) ; 3 . 9 3 (t , 4 H , J = 2 . 2 H z) ; 4 . 2 3 (q , 2 H , J = 7 . 1 H z) 。

20

【 0 2 3 5 】

ステップ 2 : 1 , 4 - ジオキサ - 1 0 - アザスピロ [4 . 2 . 4 . 2] テトラデカン - 9 - オン

水素化ホウ素ナトリウム (4 . 8 4 g 、 1 2 8 m m o l) を、テトラヒドロフラン (1 0 0 m l) および水 (5 0 m l) 中の 8 - シアノメチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸エチルエステル (6 . 5 0 g 、 2 5 . 6 m m o l) および無水塩化コバルト (I I) (1 . 6 6 g 、 1 2 . 8 m m o l) のラズベリー色の混合物に、アルゴン下、0 で少量ずつ加え、次に混合物を室温で一晚撹拌した。この操作の際に、溶液は黒色になった。反応が依然として完了しなかったので、塩化コバルト (I I) (8 3 0 m g 、 6 . 4 m m o l) および水素化ホウ素ナトリウム (2 . 4 2 g 、 6 4 m m o l) を再び加え、混合物を更に 2 4 h 撹拌した。2 5 % 濃度のアンモニア水溶液 (5 m l) を反応混合物に加え、混合物を濾過した。フィルター上の残留物をテトラヒドロフラン / 水 (2 : 1) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、水溶液を塩化メチレン (3 × 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

30

収量 : 4 . 6 4 g (8 6 %) 、白色の固体。これは依然としておよそ 3 0 % の抽出物を含

【 0 2 3 6 】

ステップ 3 : 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 , 8 - ジオン

p - トルエンスルホン酸 (5 . 0 0 g 、 2 6 . 3 m m o l) を、メタノール (7 5 m l) および水 (2 5 m l) 中の 1 , 4 - ジオキサ - 1 0 - アザスピロ [4 . 2 . 4 . 2] テトラデカン - 9 - オン (4 . 6 4 g 、 2 1 . 9 m m o l) の溶液に加え、混合物を室温で 2 4 h 、 5 0 で 2 4 h 撹拌した。次に反応混合物を 5 N 水酸化ナトリウム溶液によりアルカリ性にし、濃縮した。残留物を水 (5 0 m l) で希釈し、混合物を塩化メチレン (6 × 3 0 m l) で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (2 . 0 9 g) を、酢酸エチル / 塩化メチレン (4 : 1) および酢酸エチル / 塩化メチレン / メタノール (3 : 1 : 1) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (2 0 0 g 、 2 0 × 5 . 7 c m) により精製した。混合画分 (8 5 0 m g) を、tert - ブチルメチルエーテル / メタノール (1 4 : 1) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (1 0 0 g 、 2 0 × 4 . 0 c m) により再び精製した。

40

収量 : 1 . 2 0 g (3 3 %) 、白色の固体。

50

融点：128～130。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.73～1.89 (m, 2H); 2.08～2.21 (m, 4H); 2.33 (ddd, 2H, $J = 5.8, 10.2$ および 15.0 Hz); 2.70 (td, 2H, $J = 6.3$ および 14.8 Hz); 3.41 (dt, 2H, $J = 0.8$ および 7.1 Hz); 3.72 (s, 1H)。

【0237】

ステップ4：ジメチルアミノ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル

メタノール(16 ml)中の4N塩酸(2.15 ml、8.56 mmol)および2-アザスピロ[4.5]デカン-1,8-ジオン(1.20 g、7.17 mmol)を、メタノール(1.6 ml)中の、0 に冷却した40%濃度のジメチルアミン水溶液(3.6 ml、28.7 mmol)に加えた。シアン化カリウム(931 mg、14.3 mmol)をこの混合物に加え、混合物を室温で週末にかけて攪拌した。水(30 ml)を加えた後、溶液を、ジエチルエーテルおよび塩化メチレン(それぞれ3×30 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量：1.40 g (88%)、白色の固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35～1.67 (m, 3H); 1.76～2.09 (m, 5H); 2.18～2.31 (m, 2H); 2.33 および 2.35 (2s, 6H); 3.28～3.35 (m, 2H); 6.50 および 6.60 (2s, 1H)。これは、比がおよそ2:1のジアステレオ異性体混合物である。

【0238】

ステップ5：8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン(ビルディングブロックNo.6、極性ジアステレオマー、ビルディングブロックNo.7、非極性ジアステレオマー)

無水テトラヒドロフラン(60 ml)中のジメチルアミノ-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(1.40 g、6.3 mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(9.5 ml、19 mmol)中のベンジルマグネシウムクロリドの2M溶液にアルゴン下、0 で滴加し、その後、混合物を室温で一晩攪拌した。次に20%濃度の塩化アンモニウム溶液(25 ml)を反応溶液に加えた。相を分離し、水相を酢酸エチル(3×30 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(2.00 g)を、塩化メチレン/メタノール(48:1)および0.25%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(100 g、20×4.0 cm)により精製した。混合画分(560 mg)を、塩化メチレン/イソプロパノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(38 g、20×2.5 cm)により再び精製した。

ビルディングブロックNo.6(極性ジアステレオ異性体)

収量：511 mg (28%)、無色の油状物。これは、およそ20%の非極性ジアステレオ異性体も含有する。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.53～1.63 (m, 4H); 1.67～1.75 (m, 2H); 1.85～1.92 (m, 2H); 1.95 (t, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$); 2.28 (s, 6H); 2.77 (s, 2H); 3.21～3.26 (m, 2H); 5.71 (br s, 1H); 7.13～7.26 (m, 5H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 28.2; 29.0; 35.3; 36.7; 37.4; 38.6; 41.5; 57.6; 125.7; 127.7; 130.8; 139.2; 182.6。

LC-MS : m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287.3$ 、 $R_t = 1.0$ 分。

ビルディングブロックNo.7(非極性ジアステレオ異性体)

収量：970 mg (54%)、白色の固体。

融点：202～204。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.05～1.19 (m, 4H); 1.67～1.80 (

m, 4H); 2.00~2.14 (m, 2H); 2.30 (s, 6H); 2.62 (s, 2H); 3.15 (t, 2H, J = 7.2 Hz); 5.90 (br s, 1H); 7.00~7.13 (m, 2H); 7.15~7.28 (m, 3H)。

^{13}C -NMR (CDCl₃): 26.9; 28.6; 31.6; 37.0; 38.8; 43.6; 57.1; 125.6; 127.7; 130.6; 139.3; 183.3。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 287.3、R_t = 2.3分。

【0239】

ビルディングブロックNo. 8および9

ステップ1: (4-ジメチルアミノ-4-チオフエン-2-イルシクロヘキシリデン)-酢酸エチルエステル

カリウムtert-ブチレート(3.01g、26.9mmol)を、無水N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中のトリエチルホスホノアセテート(6.02g、5.33ml、26.9mmol)の溶液にアルゴン下で加えた。混合物を、無水N,N-ジメチルホルムアミド(60ml)中の4-(ジメチルアミノ)-4-(チオフエン-2-イル)シクロヘキサノン(4.0g、17.9mmol)の溶液を加える前に、室温で10min攪拌し、次に混合物を室温で1h攪拌した。次に反応混合物を氷水(75g)に注ぎ、水性懸濁液をジエチルエーテル(4×50ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 5.20g (99%)、黄色の油状物。

^1H -NMR (CDCl₃): 1.26 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 2.03~2.12 (m, 2H); 2.13 (s, 6H); 2.15~2.27 (m, 2H); 2.90~3.09 (m, 4H); 4.13 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 5.61 (s, 1H); 6.87 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.03 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.23 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz)。

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 249.2 (90%)、R_t = 2.8分。

【0240】

ステップ2: (4-ジメチルアミノ-1-ニトロメチル-4-チオフエン-2-イル-シクロヘキシル)-酢酸エチルエステル

テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物(5.10g、19.5mmol)およびニトロメタン(5.40g、4.79ml、88.5mmol)を、テトラヒドロフラン(120ml)中の(4-ジメチルアミノ-4-チオフエン-2-イルシクロヘキシリデン)-酢酸エチルエステルの粗生成物(5.20g、17.7mmol)の溶液に加え、混合物を70℃で3h、次に45℃で18h攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサノン/酢酸エチル(1:9)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(200g、20×4.0cm)により精製した。

収量: 4.9g (78%)、橙色の油状物。

^1H -NMR (CDCl₃): 1.20~1.28 (m, 3H); 1.44~1.53 (m, 4H); 1.77~1.88 (m, 4H); 2.09 (s, 6H); 2.46および2.61 (2s, 2H); 4.04~4.22 (m, 2H); 4.62および4.77 (s, 2H); 6.82~6.85 (m, 1H); 7.02~7.06 (m, 1H); 7.22~7.25 (m, 1H)。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 355.2、R_t = 2.5分。

これは、比がおよそ1:1のジアステレオ異性体であり、依然としておよそ15%の抽出物により汚染されている。

【0241】

ステップ3: 8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエニル-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(ビルディングブロックNo. 8、極性ジアステレオマー、ビルディングブロックNo. 9、非極性ジアステレオマー)

エタノール(138ml)中の(4-ジメチルアミノ-1-ニトロメチル-4-チオフ

10

20

30

40

50

エン - 2 - イルシクロヘキル) - 酢酸エチルエステルジアステレオ異性体混合物 (4.90 g、13.8 mmol) の溶液を、水 (14 ml) 中の鉄粉末 (3.85 g、69 mmol) および塩化アンモニウム (18.5 g、345 mmol) の混合物に加え、混合物を還流下で 5 h 加熱した。次に反応混合物を濾過し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (4 ml) を濾液に加え、混合物を真空下で濃縮した。残留物を、塩化メチレン/メタノール (10 : 1) および 1% アンモニア (水中 32%) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (200 g、20 × 5.7 cm) により分離した。

収量: 2.33 g (61%)、比がおよそ 1 : 1 のジアステレオ異性体混合物。

ジアステレオ異性体混合物を、使用されるカラム材料が球状シリカゲル (Pharm Prep 60 CC (40 ~ 63 μm)) であり、使用される溶出剤が塩化メチレン/メタノールの 95 : 5 および 1% アンモニア (H₂O 中 32%) である、反復中圧クロマトグラフィー (230 g、3.6 × 46 cm) またはフラッシュクロマトグラフィー (100 g、20 × 4.0 cm) により分離した。試料とシリカゲル重量の比は、それぞれの場合におよそ 1 : 200 であった。

ビルディングブロック No. 8 (極性ジアステレオマー)

融点: 215、白色の固体。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.47 ~ 1.55 (m, 2H); 1.78 ~ 1.86 (m, 2H); 1.97 ~ 2.09 (m, 4H); 2.10 (s, 6H); 2.12 (s, 2H); 3.23 (s, 2H); 5.69 (br s, 1H); 6.85 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.05 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.25 (dd, 1H, J = 1.2, 5.1 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 32.6; 32.7, 38.1; 38.8; 43.1; 53.0; 59.3; 123.4; 124.9; 126.3; 142.6; 177.5。

LC-MS: m/z: [MH - HNMe₂]⁺ = 234.2 (100%) および [M + H]⁺ = 279.2 (16%)、R_t = 1.3 分。

ビルディングブロック No. 9 (非極性ジアステレオ異性体)

融点: 213 ~ 222、白色の固体。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.46 ~ 1.54 (m, 2H); 1.76 ~ 1.84 (m, 2H); 1.93 ~ 2.12 (m, 4H); 2.09 (s, 6H); 2.26 (s, 2H); 3.08 (s, 2H); 5.78 (br s, 1H); 6.85 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.04 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 32.7; 32.8; 38.1; 38.9; 42.5; 53.6; 59.5; 123.4; 124.8; 124.9; 126.3; 142.7; 177.5。

LC-MS: m/z: [MH - HNMe₂]⁺ = 234.2 (100%) および [M + H]⁺ = 279.2 (22%)、R_t = 1.4 分。

【0242】

ビルディングブロック No. 10:

ステップ 1: シクロペンタ - 1 - エンマグネシウムプロミド

マグネシウム (1.70 g、70 mmol) およびヨウ素結晶を、ヨウ素ガスが形成されるように密閉装置中で加熱した。混合物を室温に冷却し、次に無水テトラヒドロフラン (17 ml) および更なるヨウ素結晶を加えた。次に無水テトラヒドロフラン (23 ml) 中の 1 - プロモシクロペンテン (10.3 g、70 mmol) の溶液を、反応混合物が沸騰し始めるように滴加した。混合物を還流下で更に 1 h 攪拌し、次に室温に冷却した。このようにして得られた溶液を次のステップに用いた。

【0243】

ステップ 2: (8 - シクロペンタ - 1 - エニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカ - 8 - イル) - ジメチルアミン

無水テトラヒドロフラン (40 ml) 中の 8 - (ジメチルアミノ) - 1, 4 - ジオキサ

10

20

30

40

50

スピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(6.05 g、28.7 mmol)の溶液を、ステップ1の溶液(最大70 mmol)に滴加した。混合物を室温で一晩、次に60で2 h 攪拌し、その後、飽和塩化アンモニウム溶液(50 ml)および水(50 ml)を、水で冷却しながら加えた。混合物のpHを、4 N水酸化ナトリウム溶液で9に調整した。相を分離し、水相を酢酸エチル(3 × 50 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(400 g、20 × 7.5 cm)により精製した。

収量: 2.54 g (35%)、黄色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.50 ~ 1.60 (2H, m); 1.70 ~ 1.94 (8H, m); 2.20 (6H, s); 2.24 ~ 2.30 (2H, m); 2.31 ~ 2.39 (2H, m); 3.88 ~ 3.96 (4H, m); 5.53 (1H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 23.6; 29.0; 31.4; 32.2; 33.1; 38.5; 58.4; 64.1; 109.0; 128.2; 143.8。

LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$: $m/z = 252.3$ 、 $R_t = 1.9$ 分。

【0244】

ステップ3: (8-シクロペンチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ジメチルアミン

活性酸化アルミニウム(2.05 g、1 mmol)上の5%ロジウムを、無水メタノール(220 ml)中の(8-シクロペンタ-1-エニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ジメチルアミン(2.53 g、1 mmol)の溶液に加えた。懸濁液を50 および4バールの水素圧下で18 h 攪拌し、次に、予めメタノールで洗浄したセライトで濾過した。濾液を真空下で濃縮した。

収量: 2.51 g (100%)、黄色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.20 ~ 1.34 (2H, m); 1.38 ~ 1.64 (10H, m); 1.68 ~ 1.78 (2H, m); 1.82 ~ 1.94 (2H, m); 2.07 (1H, m); 2.27 (6H, s); 3.91 ~ 3.94 (4H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 25.0; 28.0; 28.5; 30.0; 37.8; 43.8; 57.5; 64.1; 109.6。

【0245】

ステップ4: 4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノシクロヘキサノン

1 M硫酸水溶液(150 ml)中の(8-シクロペンチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ジメチルアミン(5.21 g、20.5 mmol)の溶液を、室温で48 h 攪拌した。混合物を塩化メチレン(2 × 70 ml)で洗浄した。水相を4 N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、塩化メチレン(4 × 50 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 3.52 g (82%)、黄色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.18 ~ 1.34 (2H, m); 1.40 ~ 1.80 (8H, m); 1.96 ~ 2.08 (2H, m); 2.10 ~ 2.22 (3H, m); 2.34 (6H, s); 2.51 ~ 2.63 (2H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 24.9; 28.6; 30.1; 36.6; 37.2; 38.0; 43.4; 57.5。

カルボニル炭素が、gHMBcスペクトルにより212 ppmで検出された。

LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$: $m/z = 210.3$ 、保持時間 = 0.8分。

【0246】

ステップ5: (4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノシクロヘキシリデン)-酢酸エチルエステル

カリウムtert-ブタノレート(2.99 g、26.7 mmol)を、無水N,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)中のホスホ酢酸トリエチルエステル(6.74 g、5.98 mmol、30.1 mmol)の溶液に加え、混合物を50で1 h 攪拌した。溶液

10

20

30

40

50

を室温に冷却し、次に無水N,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)中の4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノシクロヘキサノン(3.96 g, 18.9 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を室温で20 h攪拌し、次に氷水(75 g)に注いだ。懸濁液をジエチルエーテル(4 x 40 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。最初にトルエンを残留物に繰り返し加え、混合物をそれぞれの場合に改めて真空下で濃縮し、その後、手順をシクロヘキサノンにより繰り返した。この残留物(5.49 g)を酢酸エチル(30 ml)に取り、溶液を10%濃度のギ酸(5 x 30 ml)で抽出した。合わせた酸性水相を4 N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、塩化メチレン(5 x 30 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

10

収量：4.36 g (77%)、無色の油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.14 ~ 1.70 (13 H, m) ; 1.78 ~ 2.40 (5 H, m) ; 2.32 (6 H, s) ; 2.57 (1 H, br t, J = 13.9 Hz) ; 3.55 (1 H, br d, J = 12.6 Hz) ; 4.13 (2 H, q, J = 7.0 Hz) ; 5.58 (1 H, s)。

【0247】

ステップ6 : (4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノ-1-ニトロメチルシクロヘキシル)-酢酸エチルエステル

ニトロメタン(1.22 ml, 1.07 mmol, 20 mmol)を、無水テトラヒドロフラン(37 ml)中の(4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノシクロヘキシリデン)-酢酸エチルエステル(4.35 g, 15.6 mmol)およびテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物(5.36 g, 17 mmol)の混合物に加えた。溶液を70 °Cで7.5 h、次に45 °Cで18 h攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物(9.9 g)を、シクロヘキサノン/酢酸エチル(1:4)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(400 g, 20 x 7.5 cm)により精製した。

20

収量：3.04 g (57%)、黄色を帯びた油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (0.3 H, t, J = 7.0 Hz) ; 1.27 (2.7 H, t, J = 7.1 Hz) ; 1.30 ~ 1.75 (16 H, m) ; 2.06 (1 H, m) ; 2.24 (6 H, s) ; 2.46 (0.2 H, s) ; 2.59 (1.8 H, s) ; 4.15 (2 H, q, J = 7.1 Hz) ; 4.58 (1.8 H, s) ; 4.81 (0.2 H, s)

30

¹³C-NMR (CDCl₃) : 14.2 ; 25.05 ; 24.14 ; 25.4 ; 28.1 ; 28.45 ; 28.50 ; 35.0 ; 36.8 ; 37.7 ; 43.6 ; 44.0 ; 44.1 ; 57.4 ; 60.1 ; 60.2 ; 84.3 ; 171.3。

これは、ジアステレオ異性体混合物である。

【0248】

ステップ7 : 8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

50%濃度の水性ラネ-ニッケル懸濁液(1.15 ml)を、メタノール(50 ml)中の(4-シクロペンチル-4-ジメチルアミノ-1-ニトロメチルシクロヘキシル)-酢酸エチルエステル(3.04 g)の溶液に加えた。懸濁液を60 °Cおよび5バールの水素圧下で5 h攪拌した。懸濁液をセライトで濾過し、フィルター上の残留物をメタノール(2 x 10 ml)で洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。

40

収量：2.36 g (100%)、白色の固体。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.16 ~ 1.80 (16 H, m) ; 2.05 (1 H, m) ; 2.12 (0.3 H, s) ; 2.20 (1.7 H, s) ; 2.26 (6 H, s) ; 3.09 (1.7 H, s) ; 3.18 (0.3 H, s) ; 6.04 (1 H, br s)。

これは、比がおよそ7:1のジアステレオ異性体混合物である。

【0249】

ステップ8 : 8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ[

50

4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

無水アセトニトリル(20ml)中のジ-tert-ブチルジカーボネート(2.14g、9.83mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(69mg、0.87mmol)の溶液を、無水アセトニトリル(60ml)中の8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(2.36g、8.92mmol)の溶液に加え、次に混合物を50℃で一晩攪拌した。変換(¹H-NMR)が完了しなかったため、更なるジ-tert-ブチルジカーボネート(2.14g、9.83mmol)を加え、混合物を50℃で更に18h攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を塩化メチレン(100ml)に取った。濾液を水(3×80ml)および飽和塩化ナトリウム溶液(2×50ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(3.54g)を、塩化メチレン/メタノール(98:2~95:5)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(200g、20×5.7cm)により精製した。

非極性ジアステレオ異性体

収量: 1.74g (53%)、黄色を帯びた固体。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.16~1.36 (6H, m); 1.38~1.63 (6H, m); 1.51 (9H, s); 1.64~1.80 (4H, m); 2.05 (1H, m); 2.26 (6H, s); 2.40 (2H, s); 3.44 (2H, s)。

極性ジアステレオ異性体

収量: 408mg (12%)、黄色の油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.10~1.85 (25H, m); 2.06 (1H, m); 2.25 (6H, s); 2.32 (2H, s); 3.54 (2H, s)。

【0250】

ステップ9: 8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(ビルディングブロック10、非極性ジアステレオ異性体)

トリフルオロ酢酸(10ml)を、無水塩化メチレン(75ml)中の8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル-非極性ジアステレオ異性体(1.74g、4.77mmol)の溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を塩化メチレン(150ml)に取り、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(3×50ml)で洗浄した。水相を塩化メチレン/イソプロパノール混合物(4:1、3×50ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

ビルディングブロックNo. 10:

収量: 1.08g (86%)、白色の固体。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.16~1.82 (16H, m); 2.06 (1H, m); 2.21 (2H, s); 2.26 (6H, s); 3.10 (2H, s); 5.86 (1H, br s)。

【0251】

ビルディングブロックNo. 11:

(8-ブチル-2-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ジメチルアミン

無水テトラヒドロフラン(50ml)中の例no. 19(5.00g、19.8mmol)の溶液を、十分に加熱した装置における無水テトラヒドロフラン(50ml)中の水素化リチウムアルミニウム(3.01g、79.2mmol)の懸濁液に、氷で冷却しながら加え、混合物を50℃で18h、次に室温で72h攪拌した。水(3ml)、15%濃度の水酸化ナトリウム溶液(3ml)、再び水(9ml)を、氷で冷却しながら反応混合物に滴加し、混合物を室温で2h攪拌した。次に懸濁液を海砂で濾過し、残留物をテトラヒドロフランで洗浄し、濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を塩化メチレン(3×25ml)に数回取り、溶液をそれぞれの場合に改めて真空下で濃縮した。

ビルディングブロックNo. 11: 収量: 4.71g (100%)、黄色の油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz); 1.14~1.

10

20

30

40

50

3.3 (10H, m); 1.44 ~ 1.57 (8H, m); 2.13 (6H, s); 2.80 (2H, t, J = 7.1 Hz); 3.65 (1H, br s)。

【0252】

ビルディングブロック No. 12:

ステップ1: 8-シクロペンチルメチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン

無水テトラヒドロフラン(40 ml)中の8-(ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(1.96 g、8.8 mmol)の溶液を、シクロペンチルメチルマグネシウムヨード(およそ32 mmol)の溶液に、アルゴン雰囲気下、0℃で滴加した。反応混合物を室温で18 h 攪拌し、次に飽和塩化アンモニウム溶液(80 ml)を、氷で冷却しながら加えた。相を分離し、水相を酢酸エチル(2×30 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物(1.88 g)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(100 g、20×4.0 cm)により精製した。

収量: 519 mg (21%)、白色の固体。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.98 ~ 1.10 (2H, m); 1.10 ~ 1.17 (2H, m); 1.30 ~ 1.40 (4H, m); 1.42 ~ 1.84 (9H, m); 2.01 (2H, t, J = 6.9 Hz); 2.17 (6H, s); 3.28 (2H, dd, J = 13.9 および 0.8 Hz); 6.51 (1H, s)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 25.2; 27.2; 29.1; 32.2; 35.3; 36.1; 36.9; 38.9; 43.8; 56.2; 183.3。

【0253】

ステップ2: (8-シクロペンチルメチル-2-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)ジメチルアミン(ビルディングブロック No. 12)

無水テトラヒドロフラン(20 ml)中の8-シクロペンチルメチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン(539 mg、1.93 mmol)の溶液を、無水テトラヒドロフラン(10 ml)中の水素化リチウムアルミニウム(368 mg、9.7 mmol)の懸濁液に、氷で冷却しながら滴加した。混合物を50℃で18 h 攪拌し、その後、水(377 μl)、1N水酸化ナトリウム溶液(754 μl)、再び水(754 μl)を、氷で冷却しながら滴加した。懸濁液を室温で1 h 攪拌し、次に硫酸ナトリウムで濾過し、フィルター上の残留物をテトラヒドロフランで洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。

収量: 463 mg (90%)、無色の油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.00 ~ 1.12 (2H, m); 1.17 ~ 1.27 (2H, m); 1.31 ~ 1.95 (17H, m); 2.18 (6H, s); 2.64 (2H, s); 2.93 (2H, t, J = 7.0 Hz)。NHシグナルを確定することができなかった。

¹³C-NMR (CDCl₃): 25.0; 29.8; 31.8; 35.1; 36.0; 36.7; 37.2; 37.4; 42.6; 46.6; 56.9; 60.7。

【0254】

ビルディングブロック No. 13:

8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン(ビルディングブロック No. 13、極性ジアステレオマー)

トリフルオロ酢酸(5 ml)を、無水塩化メチレン(50 ml)中の8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル(例252、極性ジアステレオ異性体)(900 mg、2.3 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で3 h 攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、塩化メチレン(30 ml)を残留物に加え、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(3×20 ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真

10

20

30

40

50

空下で濃縮した。粗生成物 (622 mg) を、塩化メチレン/メタノール (14 : 1) および 0.5% アンモニア (水中 25%) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (18 g、20 × 2.0 cm) により精製した。

ビルディングブロック No. 13 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 502 mg (75%)、白色の固体。

融点: 198 ~ 201。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.46 ~ 1.54 (2H, m); 1.72 ~ 1.80 (2H, m); 1.85 ~ 2.10 (4H, m); 2.11 (6H, s); 2.25 (2H, s); 2.45 (3H, d, $J = 1.0\text{ Hz}$); 3.07 (2H, s); 5.72 (1H, br s); 6.61 (1H, d, $J = 3.5\text{ Hz}$); 6.66 ~ 6.69 (1H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.2; 32.6; 32.8; 38.2; 38.9; 42.3; 53.7; 59.7; 124.5; 125.0; 137.9; 177.4。

LC-MS: m/z: $[\text{MH-HNMe}_2]^+ = 248.3$ (100%) および $[\text{M+H}]^+ = 293.3$ (10%)、 $R_t = 2.2$ 分。

【0255】

ビルディングブロック No. 14:

8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン (ビルディングブロック No. 14、非極性ジアステレオマー)

トリフルオロ酢酸 (5 ml) を、無水塩化メチレン (50 ml) 中の 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 2 - オキシ - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (例 251、非極性ジアステレオ異性体) (820 mg、2.09 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 3 h 撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、塩化メチレン (30 ml) を残留物に加え、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3 × 20 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (530 mg) を、塩化メチレン/メタノール (95 : 5) および 1% アンモニア (水中 25%) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (18 g、20 × 2.0 cm) により精製した。

ビルディングブロック No. 14 (非極性ジアステレオ異性体)

収量: 425 mg (70%)、白色の固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.46 ~ 1.56 (2H, m); 1.74 ~ 1.84 (2H, m); 1.86 ~ 2.09 (4H, m); 2.11 (6H, s); 2.115 (2H, s); 2.47 (3H, d, $J = 1.1\text{ Hz}$); 3.22 (2H, s); 5.78 (1H, br s); 6.61 (1H, d, $J = 3.5\text{ Hz}$); 6.67 ~ 6.69 (1H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.2; 32.6; 38.1; 38.8; 43.2; 52.7; 59.4; 124.5; 124.9; 137.9; 140.0; 177.4。

LC-MS: m/z: $[\text{M+H}]^+ = 293.3$ 、 $R_t = 2.2$ 分。

【0256】

ビルディングブロック No. 15:

ステップ 1: 8 - ジメチルアミノ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン

無水テトラヒドロフラン (30 ml) 中の 8 - ジメチルアミノ - 3 - オキシ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル (536 mg、2.4 mmol) の懸濁液を、テトラヒドロフラン (3 ml、6 mmol) 中のフェニルマグネシウムクロリドの 0 に冷却した 2 M 溶液にアルゴン下で滴加し、次に混合物を室温で 18 h 撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (15 ml) を加えた後、相を分離し、水相を酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 601 mg (92%)、白色の固体 (粗生成物)。

ジアステレオ異性体混合物：極性：非極性の比 = 1 : 2。

ジアステレオ異性体比は、 ^1H -NMRスペクトルの3.27 ppm (極性ジアステレオ異性体) および3.02 ppm (非極性ジアステレオ異性体) におけるHN-CH₂基の一重項の助けを借りて決定した。

【0257】

ステップ2：8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

無水テトラヒドロフラン(30 ml)中のジ-tert-ブチルジカーボネート(4.05 g、18.6 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(206 mg、1.68 mmol)の溶液を、無水アセトニトリル(300 ml)および無水テトラヒドロフラン(100 ml)中の8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(4.60 g、16.9 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で3 d 攪拌した。反応が完了しなかったため、無水アセトニトリル(10 ml)中のジ-tert-ブチルジカーボネート(2.00 g、9 mmol)の溶液を再び加え、混合物を50 で3 h、室温で18 h 攪拌した。次に溶媒を真空下で除去し、残留物を塩化メチレン(100 ml)に溶解し、溶液を水(3 x 50 ml)および飽和塩化ナトリウム溶液(50 ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(7.00 g)を、酢酸エチル/メタノール(9:1)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(400 g、20 x 7.5 cm)により精製した。

非極性ジアステレオ異性体

収量：1.40 g (22%)、白色の固体。

融点：174 ~ 176。

^1H -NMR (CDCl₃) : 1.34 ~ 1.42 (2H, m) ; 1.53 (9H, s) ; 1.72 ~ 1.82 (2H, m) ; 1.96 ~ 2.03 (2H, m) ; 2.04 (6H, s) ; 2.10 ~ 2.24 (2H, m) ; 2.25 (2H, s) ; 3.61 (2H, s) ; 7.26 ~ 7.31 (3H, m) ; 7.36 ~ 7.41 (2H, m)。

^{13}C -NMR (CDCl₃) : 28.1 ; 30.0 ; 32.2 ; 34.3 ; 38.0 ; 45.8 ; 56.6 ; 60.1 ; 82.8 ; 126.8 ; 127.4 ; 127.8 ; 150.1 ; 173.4。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 373.4、R_t = 2.6分。

極性ジアステレオ異性体

収量：1.26 g (20%)、白色の固体。

融点：176 ~ 181。

^1H -NMR (CDCl₃) : 1.34 ~ 1.44 (2H, m) ; 1.48 (9H, s) ; 1.68 ~ 1.77 (2H, m) ; 1.90 ~ 2.03 (2H, m) ; 2.04 (6H, s) ; 2.15 ~ 2.30 (2H, m) ; 2.48 (2H, s) ; 3.36 (2H, s) ; 7.28 ~ 7.32 (3H, m) ; 7.36 ~ 7.42 (2H, m)。

^{13}C -NMR (CDCl₃) : 28.0 ; 29.8 ; 32.3 ; 34.5 ; 38.0 ; 44.9 ; 57.6 ; 60.3 ; 60.5 ; 82.7 ; 126.8 ; 127.5 ; 127.8 ; 136.2 ; 150.1 ; 173.4。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 373.4、R_t = 3.0分。

【0258】

ステップ3：8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (非極性ジアステレオマー、ビルディングブロック No. 15)

トリフルオロ酢酸(5 ml)を、無水塩化メチレン(50 ml)中の8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(非極性ジアステレオ異性体)(1.46 g、3.9 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で3 h 攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を塩化メチレン(50 ml)に溶解し、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(3 x 20 ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量：1.03 g (96%)、白色の固体。

融点：> 260。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 ~ 1.46 (2H, m); 1.76 ~ 1.84 (2H, m); 1.90 ~ 2.02 (2H, br s); 2.04 (6H, s); 2.06 (2H, s); 2.15 ~ 2.27 (2H, br s); 3.27 (2H, s); 5.60 (1H, s); 7.26 ~ 7.32 (3H, m); 7.36 ~ 7.42 (2H, m)。

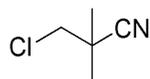
【0259】

アルキル化剤

3-クロロ-2,2-ジメチルプロパンニトリル

【0260】

【化26】



【0261】

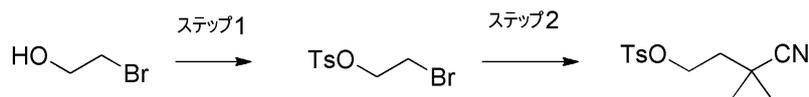
イソブチロニトリル (7 g、101.2 mmol) を、LDA 溶液 (76 mL、THF 中 2 M) に -78 で加えた。反応混合物を -78 で 1 h 撹拌した。次にブromoklorometan (39.16 g、303.6 mmol) の溶液を -78 で加え、RT で 16 h 撹拌した。反応混合物を -70 に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液で停止させた。有機生成物を DCM (3 x 50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留して、粗化合物を得た。高真空蒸留により 70 ~ 120 で精製して純粋な画分を収集し、7 g (43%) の 3-クロロ-2,2-ジメチルプロパンニトリルを液体として得た。

【0262】

3-シアノ-3-メチルブチル-4-メチルベンゼンスルホネート

【0263】

【化27】



【0264】

ステップ1：2-ブromoエチル-4-メチル-ベンゼンスルホネート

ピリジン (96.87 mL、1.20 mol) を、p-トルエンスルホニルクロリド (45.76 g、240.05 mmol) に室温で滴加した。反応混合物に、2-ブromoエタノール (30 g、240.05 mmol) を室温で加え、2 h 撹拌した。反応混合物を 5 に冷却し、5 N HCl で停止させた。有機生成物をジエチルエーテル (200 mL x 3) で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留して、粗化合物を得た。溶出剤として石油エーテル中 7 ~ 9% の酢酸エチルを使用するシリカゲル (60 ~ 120) のカラムクロマトグラフィーにより精製して、38 g (56%) の 2-ブromoエチル-4-メチル-ベンゼンスルホネートを液体として得た。

【0265】

ステップ2：3-シアノ-3-メチルブチル-4-メチルベンゼンスルホネート

イソブチロニトリル (20 g、289.39 mmol) を、新たに調製した LDA 溶液 (115.75 mL の 2.5 M $n\text{BuLi}$ を 1 L の THF 中の 45.28 mL のジイソプロピルアミンで処理した) に -78 で加えた。反応混合物を -78 で 30 min 撹拌した。次に 2-ブromoエチル-4-メチル-ベンゼンスルホネート (38 g、136.69 mmol) の溶液を -78 で加え、1 h 撹拌した。反応混合物を -10 に温め、飽和塩化アンモニウム溶液で停止させた。有機生成物を酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留して、粗化合物を得た。溶出剤として石油エーテル中 10% の酢酸エチルを使用

10

20

30

40

50

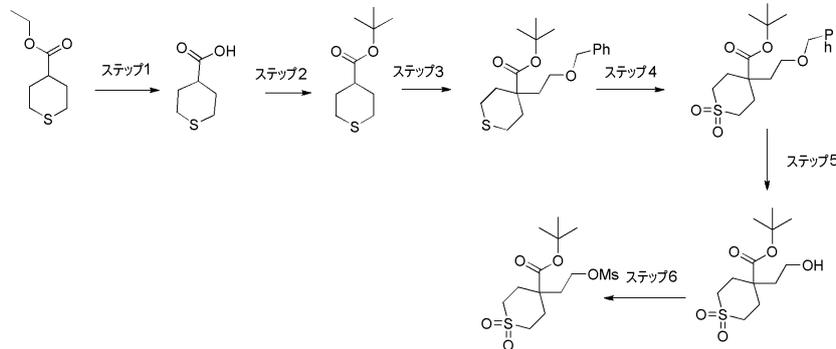
するシリカゲル(100~200)のカラムクロマトグラフィーにより精製して、4.2g(11%)の3-シアノ-3-メチルブチル-4-メチルベンゼンスルホネートを液体として得た。

【0266】

tert-ブチル4-(2-(メチルスルホニル)オキシ)エチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート1,1-ジオキシド

【0267】

【化28】



10

【0268】

ステップ1:テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸

テトラヒドロフラン、メタノールおよび水(4:2:1)(168ml)の混合物中のテトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸エチルエステル(4.15g、23.8mmol)の攪拌溶液に、LiOH, H₂O(3.0g、71.44mmol)を加えた。次に反応混合物を室温で16h攪拌した。全ての溶媒を蒸発させ、残留物を水(100ml)に溶解し、エーテル(2×50ml)で洗浄した。次に水層を2(N)HCl溶液で酸性にし、次に酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。合わせた有機相を、水(2×50ml)およびブライン(50ml)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸(50%酢酸エチル/ヘキサン、R_f値0.3)(3.3g、94.8%)を白色の固体としてもたらした。

20

【0269】

ステップ2:テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル

ジクロロメタン(75ml)中の化合物テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸(3.85g、26.333mmol)の攪拌溶液に、t-BuOH(75ml)中の中間体-1(52.66g、263.33mmol)の溶液を加えた。次に反応混合物を室温で24h攪拌した。反応混合物を濾紙で濾過し、濾液を酢酸エチル(250ml)で希釈した。有機層を、水(2×100ml)およびブライン(100ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥して、粗材料を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、10%酢酸エチル/ヘキサン、R_f値0.5)により精製して、化合物テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.8g、90.1%)を明黄色の液体としてもたらした。

30

【0270】

ステップ3:4-(2-ベンジルオキシ-エチル)-テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル

テトラヒドロフラン(100ml)中のジイソプロピルアミン(4.52ml、33.217mmol)の攪拌溶液に、n-BuLi(14.7ml、30.83mmol)をアルゴン雰囲気下、-78℃で滴加した。次に反応混合物を0℃で30min攪拌した。テトラヒドロフラン(66ml)中の化合物テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.8g、23.72mmol)の溶液を、反応混合物に-78℃で滴加し、次に同じ温度で1h攪拌した。次に(2-プロモ-エトキシメチル)-ベンゼン(4.86ml、29.65mmol)を反応混合物に-78℃で滴加し、次に室温で1h攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液(50ml)の添加によ

40

50

り停止させた。有機層を分離し、次に水性部分を酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。合わせた有機層を、水(2×100ml)およびブライン(100ml)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗材料を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、10%酢酸エチル/ヘキサン、R_f値0.4)により精製して、化合物4-(2-ベンジルオキシ-エチル)-テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.9g、79.21%)を無色の液体としてもたらした。

【0271】

ステップ4: tert-ブチル4-(2-(ベンジルオキシ)エチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート1,1-ジオキシド

10

テトラヒドロフランおよび水(3:1)(180ml)の混合物中の化合物4-(2-ベンジルオキシ-エチル)-テトラヒドロ-チオピラン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.9g、18.789mmol)の攪拌溶液に、オキソン(46.14g、75.15mmol)を加えた。次に反応混合物を室温で2h攪拌した。全ての溶媒を減圧下で蒸発させ、次に残留物を水(200ml)に溶解した。次に水性部分を酢酸エチル(2×200ml)で抽出した。合わせた有機層を、水(2×100ml)およびブライン(100ml)で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗材料を得て、これをカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、40%酢酸エチル/ヘキサン、R_f値0.4)により精製して、tert-ブチル4-(2-(ベンジルオキシ)エチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート1,1-ジオキシド(5.8g、89.2%)をオフホワイトの固体として得た。

20

【0272】

ステップ5: tert-ブチル4-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート1,1-ジオキシド

エタノール(290ml)中の化合物tert-ブチル4-(2-(ベンジルオキシ)エチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート1,1-ジオキシド(5.8g、16.76mmol)の溶液を、アルゴンガスで十分に脱酸素化した。次にPd/C(10%)(1.1g)を反応混合物にアルゴン雰囲気下で加えた。反応混合物をアルゴンで再び脱酸素化し、最後に反応混合物を水素雰囲気下、室温で2h攪拌した。次に反応混合物をセライト層で濾過し、エタノール(100ml)で洗浄した。次に濾液を減圧下で濃縮して、化合物tert-ブチル4-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート1,1-ジオキシド(60%酢酸エチル/ヘキサン、R_f値0.4)(4.4g、94.43%)をオフホワイトの固体として得た。

30

【0273】

ステップ6: tert-ブチル4-(2-(メチルスルホニル)オキシ)エチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート1,1-ジオキシド

ジクロロメタン(110ml)中の化合物tert-ブチル4-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート1,1-ジオキシド(4.4g、15.82mmol)の攪拌液に、トリエチルアミン(4.3ml、31.46mmol)を加えた。次に塩化メタンスルホニル(1.48ml、18.99mmol)を反応混合物に0で滴加した。次に反応混合物を0で2h攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(100ml)で希釈し、水(2×50ml)およびブライン(50ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥して、粗材料を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー(230~400メッシュのシリカゲル、50%酢酸エチル/ヘキサン、R_f値0.5)により精製して、化合物tert-ブチル4-(2-(メチルスルホニル)オキシ)エチル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキシレート1,1-ジオキシド(4.5g、79.9%)を白色の固体としてもたらした。

40

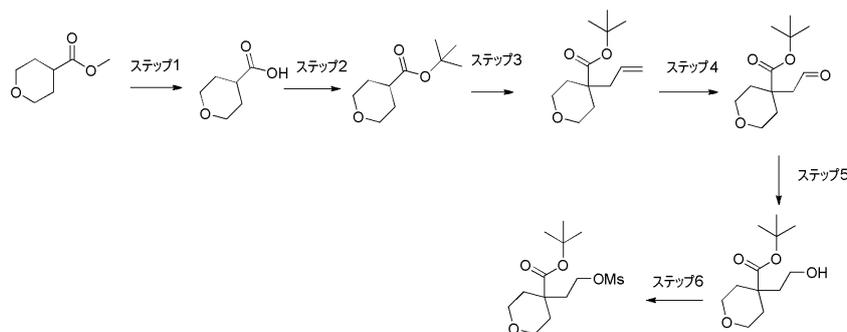
【0274】

tert-ブチル4-(2-(メチルスルホニル)オキシ)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート

50

【0275】

【化29】



10

【0276】

ステップ1：テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸

テトラヒドロフラン、メタノールおよび水（4：2：1）（70 ml）の混合物中のテトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸メチルエステル（2 g、13.87 mmol）の攪拌溶液に、LiOH、H₂O（1.74 g、41.61 mmol）を加えた。次に反応混合物を室温で16 h 攪拌した。全ての溶媒を蒸発させ、残留物を水（50 ml）に溶解し、エーテル（2 × 30 ml）で洗浄した。次に水層を2（N）HCl 溶液で酸性にし、次に酢酸エチル（2 × 50 ml）で抽出した。合わせた有機層を、水（2 × 50 ml）およびブライン（50 ml）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸（50%酢酸エチル/ヘキサン、R_f 値0.3）（4.5 g、49.9%）を白色の固体としてもたらした。

20

【0277】

ステップ2：テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

ジクロロメタン（10 ml）中の化合物テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸（0.46 g、4.36 mmol）の攪拌溶液に、t - BuOH（10 ml）中の中間体 - 1（7.07 g、35.38 mmol）の溶液を加えた。次に反応混合物を室温で24 h 攪拌した。反応混合物を濾紙で濾過し、濾液を酢酸エチル（50 ml）で希釈した。有機層を、水（2 × 30 ml）およびブライン（30 ml）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥して、粗材料を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー（100 ~ 200メッシュのシリカゲル、10%酢酸エチル/ヘキサン、R_f 値0.5）により精製して、化合物テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル（0.47 g、71.32%）を明黄色の液体としてもたらした。

30

【0278】

ステップ3：4 - アリル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

テトラヒドロフラン（45 ml）中のジイソプロピルアミン（2.2 ml、16.107 mmol）の攪拌溶液に、n - BuLi（7.36 ml、15.456 mmol）をアルゴン雰囲気下、-78℃で滴加した。次に反応混合物を0℃で30 min 攪拌した。テトラヒドロフラン（25 ml）中の化合物テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル（2.4 g、12.88 mmol）の溶液を、反応混合物に-78℃で滴加し、次に同じ温度で1 h 攪拌した。テトラヒドロフラン（25 ml）中の臭化アリル（2.18 g、18.032 mmol）の溶液を、反応混合物に-78℃で滴加し、次に室温で1 h 攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（50 ml）の添加により停止させた。有機層を分離し、次に水性部分を酢酸エチル（2 × 50 ml）で抽出した。合わせた有機層を、水（2 × 50 ml）およびブライン（50 ml）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗材料を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー（100 ~ 200メッシュのシリカゲル、10%酢酸エチル/ヘキサン、R_f 値0.5）により精製して、化合物4 - アリル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル（2.6 g、89.3%）を明黄色の液体としてもたら

40

50

した。

【0279】

ステップ4：4-(2-オキソ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル

アセトン(75ml)および水(75ml)中の化合物4-アリル-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル(3.0g、13.274mmol)の攪拌溶液に、オスミウム酸カリウム脱水物(0.166g、0.4513mmol)を加えた。次に反応混合物を0℃に冷却し、ヨウ素酸ナトリウム(11.35g、53.096mmol)を、15minの間隔で4回加えた。これを2h攪拌した。アセトンを減圧下で留去し、水層をジクロロメタン(2×100ml)で抽出した。合わせた有機層を、水(2×50ml)およびブライン(50ml)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物4-(2-オキソ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル(10%酢酸エチル/ヘキサン、R_f値0.4)(2.9g、95.8%)を明黄色の液体として得た。

10

【0280】

ステップ5：4-(2-ヒドロキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル

メタノール(20ml)中の化合物4-(2-オキソ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2.6g、11.4mmol)の冷攪拌溶液に、NaHB₄(0.433mmol、11.4mmol)を少量ずつ加えた。次に反応混合物を0℃で1h攪拌した。反応混合物を氷(10g)の添加により停止させた。次に反応混合物をrotavapourで濃縮し、残留物を酢酸エチル(100ml)に溶解し、水(2×50ml)およびブライン(50ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥して、粗材料を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー(230~400メッシュのシリカゲル、50%酢酸エチル/ヘキサン、R_f値0.4)により精製して、化合物4-(2-ヒドロキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.3g、49.5%)を白色の固体としてもたらした。

20

【0281】

ステップ6：4-(2-メタンスルホニルオキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ジクロロメタン(55ml)中の化合物4-(2-ヒドロキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2.4g、10.42mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(2.84ml、20.48mmol)を加えた。次に塩化メタンスルホニル(1.43g、12.5mmol)を反応混合物に0℃で滴加した。次に反応混合物を0℃で2h攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(100ml)で希釈し、水(2×50ml)およびブライン(50ml)で洗浄した。有機相層をNa₂SO₄で乾燥して、粗材料を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー(230~400メッシュのシリカゲル、50%酢酸エチル/ヘキサン、R_f値0.5)により精製して、化合物4-(2-メタンスルホニルオキシ-エチル)-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2.4g、74.78%)を白色の固体としてもたらした。

30

40

【0282】

例no.1

(E)-1-[8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン

塩化シンナミル(170mg、1.02mmol)を、無水塩化メチレン(5ml)中の(8-ベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(極性ジアステレオマー)(233mg、0.85mmol)およびトリエチルアミン(128mg、176μl、1.3mmol)の溶液に加え、混合物を室温で2h攪拌した。反応混合物を塩化メチレン(20ml)で希釈し、25%濃度の炭酸カリウム溶液(2×1

50

0 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (407 mg) を、塩化メチレン/メタノール (50 : 1) を用いる Pharm Prep のフラッシュクロマトグラフィー (40 ~ 63 μ m、18 g、20 x 2.0 cm) により精製した。

例 no. 1 (極性ジアステレオ異性体)

収量 : 255 mg (74%)、白色の固体。

融点 : 145 ~ 150 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.10 ~ 1.29 (m, 3H) ; 1.57 ~ 1.80 (m, 7H) ; 2.30 および 2.31 (2s, 6H) ; 2.62 および 2.65 (2s, 2H) ; 3.14 および 3.19 (2s, 2H) ; 3.57 (t, 1H, $J = 7.3\text{ Hz}$) ; 3.62 (t, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$) ; 6.50 および 6.68 (2d, 1H, $J = 15.5\text{ Hz}$) ; 7.05 ~ 7.55 (m, 10H) ; 7.61 および 7.65 (2d, 1H, $J = 9.0\text{ Hz}$) 。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 29.6 ; 29.7 ; 29.8 ; 29.9 ; 36.9 ; 37.0 ; 37.1 ; 37.7 ; 39.7 ; 40.0 ; 42.2 ; 44.2 ; 44.9 ; 54.4 ; 54.8 ; 57.7 ; 118.6 ; 118.8 ; 125.7 ; 126.0 ; 127.8 ; 127.9 ; 128.0 ; 128.69 ; 128.72 ; 129.5 ; 130.5 ; 130.7 ; 135.4 ; 138.8 ; 139.2 ; 141.4 ; 141.6 ; 164.8 ; 164.9 。

NMR スペクトルは、時々、二重シグナルセット (回転異性体) を示す。

LC-MS : m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 403.4$ 、保持時間 = 3.1 分。

【0283】

例 no. 2

(E) - 1 - [8 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - イル] - 3 - フェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オン

塩化シンナミル (120 mg、0.72 mmol) を、無水塩化メチレン (5 ml) 中の (8 - ベンジル - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - ジメチルアミン (非極性ジアステレオマー) (165 mg、0.6 mmol) およびトリエチルアミン (92 mg、125 μ l、0.9 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 2 h 攪拌した。反応混合物を塩化メチレン (20 ml) で希釈し、25% 濃度の炭酸カリウム溶液 (2 x 10 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (253 mg) を、塩化メチレン/メタノール (30 : 1) および 1% アンモニア (水中 25%) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (10 g、20 x 1.5 cm) により精製した。

例 no. 2 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 208 mg (86%)、無色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.15 ~ 1.28 (m, 4H) ; 1.47 および 1.56 (2t, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$) ; 1.65 ~ 1.90 (m, 4H) ; 2.30 (s, 6H) ; 2.64 (s, 2H) ; 3.30 および 3.35 (2s, 2H) ; 3.53 および 3.56 (2t, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$) ; 6.65 および 6.69 (2d, 1H, $J = 6.2\text{ Hz}$) ; 7.10 ~ 7.15 (m, 2H) ; 7.17 ~ 7.38 (m, 6H) ; 7.48 ~ 7.52 (m, 2H) ; 7.64 および 7.68 (2d, 1H, $J = 7.0\text{ Hz}$) 。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 29.0 ; 29.1 ; 29.5 ; 29.6 ; 32.0 ; 33.6 ; 36.5 ; 36.6 ; 37.0 ; 39.9 ; 42.0 ; 44.8 ; 45.3 ; 57.6 ; 58.8 ; 59.9 ; 118.5 ; 118.9 ; 125.6 ; 125.7 ; 127.7 ; 127.75 ; 127.8 ; 128.7 ; 129.4 ; 130.6 ; 130.65 ; 135.4 ; 139.0 ; 139.3 ; 141.3 ; 141.5 ; 164.6 ; 164.7 。

NMR スペクトルは、時々、二重シグナルセット (回転異性体) を示す。

LC-MS: m/z : $[M+H]^+ = 403.4$ 、保持時間 = 3.2分。

【0284】

例no. 3

(3, 8-ジベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン
(例no. 3、非極性ジステレオマー)

ベンズアルデヒド(117mg、111 μ l、1.1mmol)および氷酢酸(500 μ l)を、メタノール(5ml)中の(8-ベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(非極性ジステレオマー)(178mg、0.65mmol)の溶液に加え、混合物を室温で2h攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(173mg、2.7mmol)を加えた後、混合物を室温で24時間攪拌した。次に反応混合物を塩化メチレン(20ml)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(25ml)を加え、相を分離した。水相を塩化メチレン(3 \times 20ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(231mg)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10g、20 \times 1.5cm)により精製した。

10

例no. 3(非極性ジステレオ異性体)

収量: 163mg(69%)、白色の固体。

融点: 決定不能である。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.14~1.28(m, 4H); 1.33(t, 2H, $J = 6.9\text{ Hz}$); 1.58~1.70(m, 4H); 2.27(s, 8H); 2.47(t, 2H, $J = 6.9\text{ Hz}$); 2.61(s, 2H); 3.51(s, 2H); 7.10~7.29(m, 10H)。

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 29.5; 32.8; 35.2; 36.8; 37.1; 40.9; 54.1; 57.6; 60.7; 68.6; 125.5; 126.6; 127.7; 128.0; 128.6; 130.7; 139.5。

LC-MS: m/z : $[M+H]^+ = 363.4$ 、 $R_t = 2.1$ 分。

【0285】

例no. 4

(E)-1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン(例no. 4、極性ジステレオマー)

30

塩化シンナミル(90mg、0.54mmol)を、塩化メチレン(5ml)中のジメチル-(8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン(極性ジステレオマー)(120mg、0.45mmol)およびトリエチルアミン(68mg、93 μ l、0.68mmol)の溶液に加え、混合物を室温で1.5h攪拌した。次に1M炭酸カリウム溶液(5ml)を反応混合物に加え、混合物を15min攪拌した。相を分離し、続いて水相を塩化メチレン(2 \times 5ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物(246mg)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(35g、24 \times 2cm)により精製した。

40

例no. 4(極性ジステレオマー)

収量: 143mg(80%)、黄色の固体。

融点: 127~129。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.28~1.38(m, 2H); 1.59~1.78(m, 4H); 2.01(s, 10H); 3.29(s, 1H); 3.44(t, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$); 3.55(s, 1H); 3.69(t, 1H, $J = 7.01\text{ Hz}$); 6.92~7.00(m, 2H); 7.03~7.12(m, 2H); 7.34~7.51(m, 4H); 7.65~7.76(m, 2H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 31.2; 32.9; 33.5; 35.6; 38.1; 40.1; 42.1; 44.4; 45.0; 56.3; 59.9; 118.4; 118.

50

6 ; 1 2 3 . 4 ; 1 2 3 . 7 ; 1 2 4 . 9 ; 1 2 5 . 2 ; 1 2 6 . 2 ; 1 2 6 . 4 ; 1 2 7 . 8 ; 1 2 7 . 9 ; 1 2 8 . 8 ; 1 2 9 . 5 ; 1 2 9 . 6 ; 1 3 5 . 3 ; 1 3 5 . 4 ; 1 4 1 . 8 ; 1 6 4 . 8 ; 1 6 5 . 0。いくつかのCシグナルは、アミド構造に起因して二重である。

LC - MS : [MH - HNMe₂]⁺ : m / z = 3 5 0 . 2 (1 0 0 %) および [M + H]⁺ : m / z = 3 9 5 . 3 (1 0 %)、保持時間 = 3 . 1 分。

【 0 2 8 6 】

例 no . 5

(E) - 1 - (8 - ジメチルアミノ - 8 - チオフェン - 2 - イル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - イル) - 3 - フェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オン (例 no . 5、非極性ジアステレオマー)

塩化シンナミル (9 8 mg、0 . 5 9 mmol) を、塩化メチレン (5 ml) 中のジメチル - (8 - チオフェン - 2 - イル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - アミン (非極性ジアステレオマー) (1 3 0 mg、0 . 4 9 mmol) およびトリエチルアミン (7 5 mg、1 0 3 μ l、0 . 7 4 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 1 h 撹拌した。次に炭酸カリウム溶液 (5 ml) を混合物に加え、混合物を 1 5 min 撹拌した。次に相を分離し、続いて水相を塩化メチレン (3 × 5 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (2 0 0 mg) を、塩化メチレン / メタノール (9 5 : 5) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (1 8 g、2 0 × 2 . 0 cm) により精製した。得られた生成物 (1 2 5 mg) が依然として不純物を含

有していたので、残留物を酢酸エチル (2 0 ml) に取り、混合物をギ酸により酸性化し、水 (3 × 1 0 ml) で抽出した。酸性水相を 1 M 炭酸カリウム溶液でアルカリ性にし、酢酸エチル (3 × 1 0 ml) で抽出した。アルカリ性抽出物の合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

例 no . 5 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 1 0 9 mg (5 7 %)、無色の油状物。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1 . 4 2 ~ 1 . 5 1 (m , 2 H) ; 1 . 6 8 ~ 1 . 7 9 (m , 2 H) ; 1 . 8 2 (t , 1 H , J = 7 . 2 Hz) ; 1 . 9 1 (t , 1 H , J = 7 . 2 Hz) ; 2 . 0 5 ~ 2 . 1 1 (m , 4 H) ; 2 . 1 2 (s , 6 H) ; 3 . 3 3 6 および 3 . 3 7 5 (2 s , 2 H) ; 3 . 6 5 (t , 1 H , J = 7 . 3 Hz) ; 3 . 7 0 (t , 1 H , J = 7 . 3 Hz) ; 6 . 6 3 (d , 0 . 5 H , J = 1 5 . 5 Hz) ; 6 . 7 2 (d , 0 . 5 H , J = 1 5 . 5 Hz) ; 6 . 8 5 (dd , 0 . 5 H , J = 1 . 1 , 3 . 6 Hz) ; 6 . 8 7 (dd , 0 . 5 H , J = 1 . 1 , 3 . 6 Hz) ; 7 . 0 4 (dt , 1 H , J = 3 . 6 , 5 . 2 Hz) ; 7 . 2 4 (ddd , 1 H , J = 1 . 1 , 5 . 1 , 6 . 1 Hz) ; 7 . 3 0 ~ 7 . 3 9 (m , 3 H) ; 7 . 4 6 ~ 7 . 5 4 (m , 2 H) ; 7 . 6 6 (d , 0 . 5 H , J = 1 5 . 5 Hz) ; 7 . 6 8 (d , 0 . 5 H , J = 1 5 . 5 Hz) 。

¹³C - NMR (CDCl₃) : 3 0 . 9 ; 3 1 . 0 ; 3 3 . 1 ; 3 8 . 1 ; 3 8 . 1 ; 4 0 . 1 ; 4 2 . 3 ; 4 4 . 6 ; 4 5 . 2 ; 5 3 . 4 ; 5 6 . 4 ; 5 7 . 5 ; 5 9 . 8 ; 1 1 8 . 5 ; 1 2 3 . 5 ; 1 2 4 . 9 ; 1 2 6 . 3 ; 1 2 7 . 8 ; 1 2 8 . 7 ; 1 2 9 . 5 ; 1 3 0 . 9 ; 1 3 5 . 3 ; 1 4 1 . 7 ; 1 6 4 . 9 。

NMR スペクトルは、時々、二重シグナルセット (回転異性体) を示す。

LC - MS : m / z : [MH - HNMe₂]⁺ = 3 5 0 . 2 (1 0 0 %) および [M + H]⁺ = 3 9 5 . 3 (2 5 %)、保持時間 = 3 . 0 4 分。

【 0 2 8 7 】

例 no . 6

8 - ジメチルアミノ - N - エチル - 8 - チオフェン - 2 - イル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - カルボン酸アミド (例 no . 6、極性ジアステレオマー)

イソシアン酸エチル (5 5 mg、6 1 μ l、0 . 7 7 mmol) を、テトラヒドロフラン (5 ml) 中のジメチル - (8 - チオフェン - 2 - イル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - アミン (極性ジアステレオマー) (1 3 0 mg、0 . 4 9 mmol)

の溶液に加え、混合物を室温で2 h 攪拌した。次に1 M炭酸カリウム溶液(1 ml)を反応混合物に加え、混合物を30 min 攪拌し、次に真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチルと炭酸カリウム溶液に分配し、水相を酢酸エチル(3 × 15 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、塩化メチレン/メタノール(9 : 1)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10 g、20 × 1.5 cm)により精製した。

例 no. 6 (極性ジアステレオマー)

収量: 150 mg (91%)、無色の油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.12 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.38 (dd, 2H, J = 3.5, 10.3, 13.6 Hz); 1.62 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 1.64 ~ 1.72 (m, 2H); 1.86 ~ 1.96 (m, 2H); 2.08 (s, 6H); 2.11 ~ 2.19 (m, 2H); 3.18 (br s, 2H); 3.23 (dd, 1H, J = 5.6, 7.0 Hz); 3.27 (dd, 1H, J = 5.5, 7.2 Hz); 3.35 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 4.11 (t, 1H, J = 5.0 Hz); 6.84 (d, 1H, J = 3.6 Hz); 7.02 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.22 (d, 1H, J = 5.1 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 15.7; 31.3; 33.2; 35.3; 36.7; 38.1; 41.6; 43.9; 55.1; 59.9; 123.4; 125.0; 126.2; 142.7; 156.9。

LC-MS: m/z: [MH - HNMe₂]⁺ = 291.2 (100%) および [M + H]⁺ = 336.3 (50%)、R_t = 2.5 分。

【0288】

例 no. 7

(3-ベンジル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(例 no. 7、極性ジアステレオマー)

ベンズアルデヒド(79 mg、75 μl、0.74 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(161 mg、2.57 mmol)を、メタノール(5 ml)中のジメチル-(8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン(極性ジアステレオマー)(150 mg、0.57 mmol)の曇った溶液に加え、混合物を室温で30 min 攪拌した。酢酸(0.57 ml)を加えた後、混合物を室温で更に2 h 攪拌した。次に反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液(25 ml)で希釈し、塩化メチレン/2-プロパノール(4 : 1、3 × 20 ml)の混合物で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(209 mg)を、メタノールおよび0.1%アンモニア(H₂O中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(20 g、20 × 2.0 cm)により精製した。

例 no. 7 (極性ジアステレオマー)

収量: 153 mg (76%)、白色の固体。

融点: 59 ~ 60。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.39 (ddd, 2H, J = 3.2; 10.1 および 13.1 Hz); 1.52 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 1.65 ~ 1.75 (m, 2H); 1.78 ~ 1.94 (m, 2H); 2.08 (s, 6H); 2.08 ~ 2.16 (m, 2H); 2.40 (s, 2H); 2.55 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 3.57 (s, 2H); 6.84 (dd, 1H, J = 1.0 および 3.5 Hz); 7.03 (dd, 1H, J = 3.6 および 5.1 Hz); 7.20 ~ 7.32 (m, 6H)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 33.8; 34.4; 38.1; 41.1; 53.7; 59.7; 60.8; 65.4 (br.); 123.1; 124.9; 126.1; 126.7; 128.2; 128.7; 139.5。チエンルCシグナル(およそ143 ppm)を確定することができなかった。

LC-MS: [MH - HNMe₂]⁺: m/z = 310.3 (100%) および [M + H]⁺: m/z = 355.3 (8%)、保持時間 = 1.0 分。

【0289】

例no. 8

ジメチル - [3 - (ピリジン - 4 - イル - メチル) - 8 - チオフェン - 2 - イル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] - アミン (例no. 8、極性ジアステレオマー)

ピリジン - 4 - カルボアルデヒド (133 mg、117 μ l、1.24 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (270 mg、4.3 mmol) を、メタノール (9 ml) 中のジメチル - (8 - チオフェン - 2 - イル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - アミン (極性ジアステレオマー) (250 mg、0.95 mmol) の曇った溶液に加え、混合物を室温で30 min 攪拌した。酢酸 (0.95 ml) を加えた後、混合物を室温で更に3 h 攪拌した。ピリジン - 4 - カルボアルデヒド (66 mg、58 μ l、0.61 mmol) を反応溶液に再び加え、混合物を室温で1 h 攪拌した。次に反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液 (30 ml) で希釈し、塩化メチレン / 2 - プロパノール (4 : 1、3 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (480 mg) を、メタノールおよび0.2%アンモニア (H_2O 中25%) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (45 g、10 x 3.5 cm) により精製した。

10

例no. 8 (極性ジアステレオマー)

収量 : 155 mg (46%)、黄色の油状物。

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.40 (ddd, 2H, $J = 3.4$; 10.0 および 13.3 Hz); 1.53 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz); 1.67 ~ 1.75 (m, 2H); 1.79 ~ 1.96 (m, 2H); 2.07 (s, 6H); 2.06 ~ 2.11 (m, 2H); 2.40 (s, 2H); 2.55 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz); 3.56 (s, 2H); 6.84 (dd, 1H, $J = 1.1$ および 3.6 Hz); 7.03 (dd, 1H, $J = 3.5$ および 5.1 Hz); 7.22 (dd, 1H, $J = 1.0$ および 5.1 Hz); 7.24 ~ 7.26 (m, 2H); 8.52 (dd, 2H, $J = 1.6$ および 4.4 Hz)。

20

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) : 33.7; 34.2; 38.1 (2C); 41.2; 53.7; 59.4; 59.6; 65.5; 123.2; 123.5 (2C); 124.9; 126.1; 148.7; 149.7。チエンルCシグナル (およそ143 ppm) を確定することができなかった。

30

LC-MS : [MH - HNMe₂]⁺ : m/z = 276.3 (100%) および [M + H]⁺ : m/z = 321.3 (16%)、保持時間 = 0.3分。

【0290】

例no. 9

8 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - N - エチル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - カルボン酸アミド (例no. 9、非極性ジアステレオマー)

イソシアン酸エチル (67 mg、75 μ l、0.95 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (5 ml) 中の (8 - ベンジル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - ジメチルアミン (非極性ジアステレオマー) (166 mg、0.61 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。塩化メチレン (20 ml) を加えた後、溶液を25%濃度の炭酸カリウム溶液 (2 x 15 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、塩化メチレン / メタノール (95 : 5) および1%アンモニア (水中25%) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (10 g、20 x 1.5 cm) により精製した。

40

例no. 9 (非極性ジアステレオ異性体)

収量 : 167 mg (80%)、白色の固体。

融点 : 45 ~ 47 。

1H -NMR ($CDCl_3$) : 1.11 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz); 1.15 ~ 1.26 (m, 4H); 1.44 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz); 1.62 ~ 1.80 (m, 4H); 2.28 (s, 6H); 2.62 (s, 2H); 3.02 (s, 2H); 3.1

50

9 ~ 3.29 (m, 4H); 4.01 (br s, 1H); 6.99 ~ 7.28 (m, 5H)。

^{13}C -NMR (CDCl₃): 15.8; 29.1; 29.7; 33.2; 35.3; 36.6; 37.0; 41.5; 44.3; 57.6; 58.6; 125.7; 127.8; 130.6; 139.2; 156.9。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 344.4、R_t = 2.6分。

【0291】

例no. 10

(8-ベンジル-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(例no. 10、非極性ジアステレオマー)

4-ピリジンカルボアルデヒド(117mg、104μl、1.1mmol)および氷酢酸(500μl)を、メタノール(5ml)中の(8-ベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン(非極性ジアステレオマー)(174mg、0.64mmol)の溶液に加え、混合物を室温で2h撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(173mg、2.7mmol)を加えた後、混合物を室温で20時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液(25ml)を加えた後、混合物を塩化メチレン(3×20ml)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(197mg)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10g、20×1.5cm)により精製した。

例no. 10(非極性ジアステレオ異性体)

収量: 75mg(30%)、無色の油状物。

^1H -NMR (CDCl₃): 1.01 ~ 1.28 (m, 4H); 1.34 (t, 2H, J = 6.9Hz); 1.59 ~ 1.72 (m, 4H); 2.72 (s, 2H); 2.78 (s, 6H); 2.47 (t, 2H, J = 6.9Hz); 2.61 (s, 2H); 3.50 (s, 2H); 7.10 ~ 7.13 (m, 2H); 7.15 ~ 7.25 (m, 5H); 8.48 ~ 8.50 (m, 2H)。

^{13}C -NMR (CDCl₃): 29.4; 32.7; 35.1; 36.8; 37.1; 41.1; 54.1; 57.6; 59.4; 68.7; 123.5; 125.6; 127.7; 130.7; 139.5; 148.8; 149.6。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 364.4、R_t = 0.4分。

【0292】

例no. 11

ステップ1: N,N-ジメチル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン

無水テトラヒドロフラン(50ml)中の8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン(非極性ジアステレオマー)(345mg、1.28mmol)の溶液を、無水テトラヒドロフラン(10ml)中の水素化リチウムアルミニウム(245mg、6.4mmol)の懸濁液に、氷で冷却しながら加え、次に混合物を60℃で一晩撹拌した。水(200μl)、1N水酸化ナトリウム溶液(500μl)、再び水(500μl)を、氷で冷却しながら混合物に加え、混合物を室温で1h撹拌した。懸濁液を海砂で濾過し、残留物をテトラヒドロフランで洗浄した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 329mg(99%)、油状物。

^1H -NMR (CDCl₃): 1.23 ~ 1.32 (m, 2H); 1.53 ~ 1.62 (m, 2H); 1.65 (t, 2H, J = 7.0Hz); 1.77 (br s, 2H); 1.87 ~ 1.96 (m, 2H); 2.04 (s, 6H); 2.23 ~ 2.35 (m, 1H); 2.52 (s, 2H); 2.94 (t, 2H, J = 7.0Hz); 7.27 ~ 7.33 (m, 3H); 7.34 ~ 7.40 (m, 2H)。

【0293】

10

20

30

40

50

ステップ2：(E)-1-[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン(例no.11、非極性ジアステレオマー)

トリエチルアミン(94 mg、129 μ l、0.93 mmol)および塩化シンナミル(123 mg、0.74 mmol)を、無水塩化メチレン(5 ml)中のN,N-ジメチル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン(非極性ジアステレオマー)(160 mg、0.62 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で3 h 攪拌した。塩化メチレン(20 ml)を加えた後、溶液を25%濃度の炭酸カリウム溶液(2 x 20 ml)で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(247 mg)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10 g、20 x 1.5 cm)により精製した。

10

例no.11(非極性ジアステレオ異性体)

収量：146 mg(60%)、油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.34~1.44(m, 2H); 1.64~1.76(m, 2H); 1.86および1.95(2t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$); 2.05(s, 6H); 2.06~2.28(m, 4H); 3.30および3.31(2s, 2H); 3.66および3.72(2t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$); 6.60および6.72(2d, 1H, $J=15.5\text{ Hz}$); 7.24~7.41(m, 8H); 7.46~7.54(m, 2H); 7.64および7.68(2d, 1H, $J=9.9\text{ Hz}$)。

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 30.4; 30.5; 31.1; 31.2; 34.2; 38.1; 40.3; 42.5; 44.6; 45.2; 56.7; 57.9; 60.6; 118.4; 118.7; 126.6; 127.4; 127.5; 127.6; 127.7; 127.8; 128.68; 128.74; 129.4; 129.5; 135.3; 135.4; 136.7; 141.6; 141.7; 164.8。

NMRスペクトルは、時々、二重シグナルセット(回転異性体)を示す。

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389.4$ 、保持時間 = 3.1分。

【0294】

例no.12

ステップ1: N,N-ジメチル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン

30

無水テトラヒドロフラン(70 ml)中の8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン(非極性ジアステレオマー)(413 mg、1.5 mmol)の溶液を、無水テトラヒドロフラン(10 ml)中の水素化リチウムアルミニウム(285 mg、7.5 mmol)の懸濁液に、氷で冷却しながら加え、次に混合物を60 で一晩攪拌した。水(200 μ l)、1N水酸化ナトリウム溶液(500 μ l)、再び水(500 μ l)を、氷で冷却しながら混合物に加え、混合物を室温で1 h 攪拌した。懸濁液を海砂で濾過し、残留物をテトラヒドロフランで洗浄した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量：374 mg(96%)、油状物。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.23~1.35(m, 2H); 1.39(t, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$); 1.56~1.67(m, 2H); 1.78~1.95(m, 4H); 2.03(s, 6H); 2.17~2.33(m, 1H); 2.79(s, 2H); 2.88(t, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$); 7.24~7.33(m, 3H); 7.34~7.40(m, 2H)。

【0295】

ステップ2：(E)-1-[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン(例no.12、極性ジアステレオマー)

トリエチルアミン(97 mg、133 μ l、0.96 mmol)および塩化シンナミル

50

(128 mg、0.77 mmol)を、無水塩化メチレン(5 ml)中のN,N-ジメチル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-アミン(極性ジアステレオマー)(165 mg、0.64 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で3 h 攪拌した。塩化メチレン(20 ml)を加えた後、溶液を25%濃度の炭酸カリウム溶液(2×20 ml)で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(290 mg)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10 g、20×1.5 cm)により精製した。

例 no. 12 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 169 mg (68%)、油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.28~1.39 (m, 2H); 1.57~1.74 (m, 4H); 1.82~2.01 (m, 2H); 2.04および2.05 (2s, 6H); 2.20~2.46 (m, 2H); 3.54~3.67 (m, 4H); 6.71および6.77 (2d, 1H, J=15.4 Hz); 7.27~7.43 (m, 8H); 7.50~7.57 (m, 2H); 7.68および7.72 (2d, 1H, J=5.6 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 30.1; 31.0; 31.3; 31.4; 36.0; 38.0; 38.1; 40.3; 42.4; 44.4; 45.0; 55.5; 56.2; 60.8; 118.5; 118.7; 126.5; 126.7; 127.6; 127.7; 127.8; 127.81; 127.9; 128.7; 128.8; 129.5; 129.54; 135.3; 135.4; 137.4; 141.7; 164.87; 164.92。

NMRスペクトルは、時々、二重シグナルセット(回転異性体)を示す。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 389.4、保持時間 = 3.1分。

【0296】

例 no. 13

(E)-1-[8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン(例 no. 13、極性ジアステレオマー)

塩化シンナミル(143 mg、0.86 mmol)を、無水塩化メチレン(10 ml)中の8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン(極性ジアステレオマー)(200 mg、0.72 mmol)およびトリエチルアミン(110 mg、152 μl、1.1 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で2 h 攪拌した。次に反応混合物を1M炭酸カリウム溶液でpH 9~10に調整し、15 min 攪拌した。相を分離し、水相を塩化メチレン(3×50 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物(296 mg)を、酢酸エチル/メタノール(4:1)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10 g、20×1.5 cm)により精製し、その結果として210 mgを得た。わずかに非極性の不純物が依然として存在していたので、生成物を、酢酸エチル/メタノール(97:3) 酢酸エチル/メタノール(4:1)を用いる球状シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Pharm Prep 60 CC、40~63 μm、10 g、20×1.5 cm)により再び精製した。

例 no. 13 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 185 mg (63%)、無色の粘性油状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.29~1.38 (m, 2H); 1.58~1.68 (m, 3H); 1.73 (t, J=6.9 Hz, 1H); 1.88~1.98 (m, 4H); 2.01 (s, 6H); 2.41 (s, 3H); 3.27 (s, 1H); 3.43 (t, J=7.2 Hz, 1H); 3.54 (s, 1H); 3.69 (t, J=7.0 Hz, 1H); 6.69~6.73 (m, 2H); 7.35~7.49 (m, 5H); 7.66~7.74 (m, 2H)。

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 15.3; 31.0; 32.8; 38.2; 38.3; 42.0; 44.5; 45.0; 120.1; 120.5; 125.1; 125.2

; 125.3; 128.4; 128.5; 128.6; 129.1, 129.2; 129.3, 129.9; 130.0; 135.5, 135.6, 137.2, 140.6, 140.7, 164.2。

NMRスペクトルは、時々、二重シグナルセット（回転異性体）を示す。

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 364.2、保持時間 = 3.2分。

【0297】

例no. 14

3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン

(例no. 14、極性ジアステレオマー)

N,N-ジメチルホルムアミド(6ml)中の8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(極性ジアステレオ異性体)(200mg、0.72mmol)およびカリウムtert-ブチレート(98mg、0.87mmol)の混合物を、臭化ベンジル(149mg、104μl、0.87mmol)を加える前に、室温で40min攪拌し、攪拌を室温で更に3h実施した。次に反応混合物を酢酸エチル(50ml)で希釈し、水(3×10ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、塩化メチレン/メタノール(95:5)+1%アンモニア(H₂O中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(38g、20×2.5cm)により精製した。得られた生成物(155mg)が依然として不純物含有していたので、塩化メチレン/メタノール(95:5)+1%アンモニア(H₂O中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10g、20×1.5cm)により再び精製した。

例no. 14(極性ジアステレオ異性体)

収量: 120mg(45%)、無色の油状物。

¹H-NMR(CDC1₃): 1.43(ddd, 2H, J = 3.7, 9.1, 13.1 Hz); 1.64~1.73(m, 2H); 1.83~1.95(m, 2H); 1.97~2.05(m, 2H); 2.05(s, 6H); 2.24(s, 2H); 3.07(s, 2H); 4.43(s, 2H); 6.83(ddd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.04(ddd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.21~7.25(m, 3H); 7.27~7.36(m, 3H)。

¹³C-NMR(CDC1₃): 32.6; 32.7; 35.4; 38.0; 44.3; 46.5; 57.2; 59.3; 123.5; 124.9; 126.3; 127.6; 128.2; 128.7; 136.5; 173.6。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 369.3、R_t = 2.5分。

【0298】

例no. 15

3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン

(例no. 15、非極性ジアステレオマー)

N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(非極性ジアステレオ異性体)(135mg、0.49mmol)およびカリウムtert-ブチレート(66mg、0.59mmol)の混合物を、臭化ベンジル(101mg、70μl、0.59mmol)を加える前に、室温で40min攪拌し、攪拌を室温で更に3h実施した。次に反応混合物を酢酸エチル(50ml)で希釈し、水(3×10ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、塩化メチレン/メタノール(95:5)+1%アンモニア(H₂O中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10g、20×1.5cm)により精製した。

例no. 15(非極性ジアステレオ異性体)

収量: 113mg(62%)、無色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 ~ 1.43 (m, 2H); 1.67 ~ 1.76 (m, 2H); 1.92 ~ 2.06 (m, 4H); 2.09 (s, 6H); 2.39 (s, 2H); 2.92 (s, 2H); 4.40 (s, 2H); 6.80 (dd, 1H, $J = 1.1, 3.6$ Hz); 7.00 (dd, 1H, $J = 3.5, 5.1$ Hz); 7.16 ~ 7.22 (m, 3H); 7.24 ~ 7.32 (m, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 32.6; 32.7; 35.5; 38.1; 43.5; 46.5; 57.9; 59.6; 123.5; 125.0; 126.2; 127.5; 128.1; 128.6; 136.4; 142.6; 173.7。

LC-MS : m/z : [MH-HNMe₂]⁺ = 324.2 (100%) および [M+H]⁺ = 369.3 (65%)、 $R_t = 2.9$ 分。

【0299】

例 no. 16

[3-ベンジル-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン

(例 no. 16、極性ジアステレオマー)

ベンズアルデヒド (99 mg、95 μl 、0.9 mmol)、酢酸 (720 μl) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (204 mg、3.2 mmol) を、無水メタノール (5 ml) 中のジメチル-[8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン (極性ジアステレオマー) (200 mg、0.72 mmol) の溶液に連続して加え、混合物を室温で4 h 攪拌した。次に飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 ml) を反応混合物に加え、混合物を塩化メチレン/2-プロパノール (4:1) (3 x 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物 (248 mg) を、1%アンモニア (H_2O 中 25%) を含有したメタノールを用いる球状シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (Pharm Prep 60 CC、40 ~ 63 mm、10 g、20 x 1.5 cm) により精製した。

例 no. 16 (極性ジアステレオ異性体)

収量 : 139 mg (52%)、無色の粘性油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 (ddd, $J = 13.5, 10.4, 3.4$ Hz, 2H); 1.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H); 1.64 ~ 1.70 (m, 4H); 1.73 ~ 1.85 (m, 2H); 2.08 (s, 6H); 2.39 (s, 2H); 2.46 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H); 2.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H); 3.57 (s, 2H); 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H); 6.67 (td, $J = 3.1, 1.0$ Hz, 1H); 7.20 ~ 7.24 (m, 1H); 7.27 ~ 7.33 (m, 4H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 15.3; 33.6; 35.0; 38.2; 41.0; 53.7; 59.8; 60.8; 76.8; 77.5; 124.3; 124.9; 126.7; 128.1; 128.7; 137.5; 139.4。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 369.2、 $R_t = 1.8$ 分。

【0300】

例 no. 17

[8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン

(例 no. 17、極性ジアステレオマー)

塩化ベンゾイル (121 mg、99 μl 、0.86 mmol) を、無水塩化メチレン (10 ml) 中のジメチル-[8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン (極性ジアステレオマー) (200 mg、0.72 mmol) およびトリエチルアミン (110 mg、152 μl 、1.1 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で2 h 攪拌した。次に反応混合物を1 M炭酸カリウム溶液で pH 9 ~ 10 に調整し、15 min 攪拌した。相を分離し、水相を塩化メチレン (3 x 50 ml

10

20

30

40

50

1) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物 (289 mg) を、酢酸エチル/メタノール (4:1) を用いる球状シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (Pharm Prep 60 CC、40~63 mm、10 g、20 × 1.5 cm) により精製した。

例 no. 17 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 197 mg (72%)、黄色の粘性油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.35~1.49 (m, 2H); 1.57~1.62 (m, 2H); 1.65 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1.4H); 1.70 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2.6H); 1.87~2.03 (m, 2H); 2.05 (s, 4H); 2.14 (s, 2H); 2.47 (s, 3H); 3.31 (s, 1.3H); 3.45 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 0.7H); 3.55 (s, 0.7H); 3.66 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1.3H); 6.60 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 0.7H); 6.63 (d, $J=3.5\text{ Hz}$, 0.3H); 6.67 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 0.7H); 6.68 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 0.3H); 7.37~7.41 (m, 3H); 7.47~7.50 (m, 2H)。

いくつかのHシグナルは、アミド構造に起因して二重である (回転異性体)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.3; 30.8; 31.5; 32.7; 33.1; 35.9; 38.0; 38.1; 40.3; 42.1; 44.4; 47.8; 58.9; 60.4; 124.4; 124.5; 125.0; 125.2; 127.0; 127.1; 127.9; 128.2; 128.4; 129.7; 129.9; 137.0; 137.8; 138.0; 169.9; 170.0。いくつかのCシグナルは、アミド構造に起因して二重である (回転異性体)。

LC-MS: m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 383.2$ 、保持時間 = 3.1分。

【0301】

例 no. 33

[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(1H-イミダゾール-1-イル)-メタノン (例 no. 33、極性ジアステレオマー)

カルボニルジイミダゾール (487 mg、3 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (10 ml) 中のシクロプロピル酢酸 (250 mg、242 μl 、2.5 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で30 min 攪拌した。テトラヒドロフラン (10 ml) 中のジメチル-(8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン (例 no. 21) (397 mg、1.5 mmol) の溶液をこれに加え、混合物を室温で2 h 攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、1M炭酸カリウム溶液 (20 ml) を残留物に加え、混合物を塩化メチレン (3 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/メタノール (1:1) + 1%酢酸を用いるフラッシュクロマトグラフィー (38 g、20 × 2.5 cm) により精製した。

例 no. 33 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 250 mg (47%)、黄色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.38~1.49 (2H, m); 1.66~1.75 (2H, m); 2.03 (6H, s); 2.09~2.18 (2H, m); 2.24 (6H, s); 2.27~2.34 (2H, m); 2.35 (2H, s); 3.58 (2H, s); 3.67 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$); 6.97 (1H, dd, $J=3.6$ および 1.1 Hz); 7.08~7.11 (2H, m); 7.12~7.19 (2H, m); 7.22~7.27 (2H, m); 7.36 (1H, dd, $J=5.1$ および 1.0 Hz); 7.40 (1H, s); 8.11 (1H, s); 10.45 (2H, br s)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 21.3; 31.1; 31.2; 37.4; 46.7; 56.1; 65.1; 117.9; 127.4; 127.6; 128.4; 129.0; 136.5; 137.1; 149.4; 176.6。

物質は、1モル当量のイミダゾールを含有する。

LC-MS: m/z : [MH - HNMe₂]⁺ = 314.3 (100%), 保持時間 = 2.1分。

【0302】

例no. 46

ステップ1: 10-ベンジル-1,4-ジオキサ-10-アザジスピロ[4.2.4.2]テトラデカン-9-オン

N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)中の物質D(式1)(1.4g、6.6mmol)およびカリウムtert-ブタノレート(892mg、7.95mmol)の溶液を室温で30min攪拌し、次に臭化ベンジル(1.36g、950μl、7.95mmol)を加えた。室温で4h後、反応混合物を酢酸エチル(100ml)で希釈し、水(3×40ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

10

収量: 1.94g(97%)、褐色の油状物。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.44~1.65(4H, m); 1.83~1.95(4H, m); 2.00~2.09(2H, m); 3.14(2H, dd, J = 6.6および7.3Hz); 3.92~3.97(4H, m); 4.45(2H, s); 7.17~7.23(2H, m); 7.26~7.35(3H, m)。

【0303】

ステップ2: 10-ベンジル-1,4-ジオキサ-10-アザジスピロ[4.2.4.2]テトラデカン

テトラヒドロフラン(40ml)中の10-ベンジル-1,4-ジオキサ-10-アザジスピロ[4.2.4.2]テトラデカン-9-オン(1.94g、6.43mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン(8ml)中の水素化リチウムアルミニウム(962mg、25.7mmol)の懸濁液に室温に加え、混合物を60℃で18h攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、水(1ml)、1N水酸化ナトリウム溶液(1ml)、再び水(3ml)を加え、混合物を室温で1h攪拌した。懸濁液を硫酸ナトリウムで濾過し、残留物をテトラヒドロフラン(20ml)で洗浄した。濾液を濃縮し、真空下で乾燥した。

20

収量: 1.80g(97%)、黄色を帯びた油状物。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.54~1.65(10H, m); 2.36(2H, s); 2.56(2H, t, J = 6.9Hz); 3.56(2H, s); 3.91(4H, m); 7.18~7.36(5H, m)。

30

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 288.3、R_t = 2.1分。

【0304】

ステップ3: 2-ベンジル-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-オン

1M硫酸(60ml)中の10-ベンジル-1,4-ジオキサ-10-アザジスピロ[4.2.4.2]テトラデカン(1.80g、6.2mmol)の溶液を、室温で20h攪拌した。次に反応溶液をジエチルエーテル(2×25ml)で洗浄し、4M水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性(pH約9)にし、塩化メチレン(3×25ml)で抽出した。合わせた有機塩化メチレン相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 1.10g(73%)、無色の油状物。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.78(2H, t, J = 6.9Hz); 1.87(4H, t, J = 6.9Hz); 2.25~2.40(4H, m); 2.49(2H, s); 2.67(2H, t, J = 6.9Hz); 3.62(2H, s); 7.22~7.35(5H, m)。

40

【0305】

ステップ4: 2-ベンジル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル

4N塩酸(1.35ml、5.4mmol)、次にメタノール(10ml)中の2-ベンジル-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-オン(1.10g、4.5mmol)およびテトラヒドロフラン(4ml)の溶液を、0℃に冷却した40%濃度のジメチルアミン水溶液(2.3ml、18.1mmol)に加えた。シアン化カリウム(586mg、

50

9 mmol) をこの混合物に加え、混合物を室温で 20 h 攪拌した。水 (30 ml) を加えた後、混合物を塩化メチレン (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。

収量: 1.27 g (95%)、黄色を帯びた油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.53 ~ 1.79 (8H, m); 2.00 ~ 2.09 (2H, m); 2.31 (1H, m); 2.32 (3H, s); 2.35 (3H, s); 2.36 ~ 2.37 (1H, m); 2.55 ~ 2.61 (2H, m); 3.56 (2H, s); 7.20 ~ 7.26 (1H, m); 7.28 ~ 7.32 (4H, m)。

【0306】

ステップ 5: (3-ベンジル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン

(例 no. 46、非極性ジアステレオマー)

テトラヒドロフラン (15 ml、15 mmol) 中の 2-チエニルリチウムの 1 M 溶液を、無水テトラヒドロフラン (15 ml) 中の 2-ベンジル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル (1.50 g、5 mmol) の溶液に、アルゴン下、0 で滴加した。反応溶液を室温で 20 h 攪拌し、その後、還流下で 2 h 加熱した。次に 20% 濃度の塩化アンモニウム溶液 (20 ml) を反応溶液に室温で加えた。相を分離し、水相を塩化メチレン (2 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (5 ml) に取り、2 M 塩酸 (20 ml) を加え、混合物を室温で 20 h 攪拌した。次に反応溶液をジエチルエーテル (20 ml) で洗浄し、4 M 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性 (pH 約 9 ~ 10) にし、塩化メチレン (3 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (1.25 g) を、塩化メチレン/メタノール/アンモニア (H₂O 中 25%) (100:5:0.2) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (80 g、20 × 4 cm) により精製した。不純な非極性ジアステレオ異性体 (360 mg) を、メタノールおよび 0.5% アンモニア (H₂O 中 25%) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (30 g、21 × 2.5 cm) により再び精製した。

既知の極性ジアステレオ異性体の単離は、実施しなかった。

例 no. 46 (非極性ジアステレオ異性体)

収量: 225 mg (12%)、褐色の油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.35 ~ 1.45 (2H, m); 1.61 ~ 1.72 (4H, m); 1.85 ~ 2.00 (2H, m); 2.01 ~ 2.13 (2H, m); 2.10 (6H, s); 2.23 (2H, s); 2.59 (2H, t, J = 6.9 Hz); 3.53 (2H, s); 6.82 (1H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.01 (1H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.17 ~ 7.30 (6H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 33.5; 34.3; 38.2; 41.0; 54.1; 59.8; 60.7; 66.9; 123.2; 125.0; 126.1; 126.7; 128.1; 128.6; 139.5。

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 355.4、R_t = 2.0 分。

【0307】

例 no. 58

ステップ 1: 8-(5-クロロチオフェン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン

無水テトラヒドロフラン (75 ml) 中の 8-(ジメチルアミノ)-1-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル (1.76 g、7.9 mmol) の懸濁液を、テトラヒドロフラン中の 5-クロロ-2-チエニルマグネシウムブロミド (5.29 g、48 ml、23.9 mmol) の 0.5 M 懸濁液にアルゴン下でゆっくり滴加し、明澄な溶液が形成された。次に溶液を 50 で一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (100 ml) を加えた後、テトラヒドロフランを真空下で除去した。得られた水溶液を塩化メチレン (3 × 50 ml) で抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (

10

20

30

40

50

50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (2.45 g) を、酢酸エチル/メタノール (97:3) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (100 g、20 × 4.0 cm) により精製した。

収量: 1.47 g (59%)、黄色の固体。

融点: 198 ~ 201。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.28 ~ 1.34 (2H, m); 1.61 ~ 1.68 (2H, m); 2.01 (2H, t, J = 6.9 Hz); 2.12 (6H, s); 2.17 (2H, dt, J = 13.1 および 3.1 Hz); 2.32 ~ 2.40 (2H, m); 3.28 ~ 3.32 (2H, m); 5.90 (1H, br s); 6.60 (1H, d, J = 3.8 Hz); 6.83 (1H, d, J = 3.8 Hz)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 27.9; 31.5; 32.7; 37.9; 38.7; 43.1; 58.9; 123.1; 125.2, 127.4; 144.4; 182.4。

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 268.2、R_t = 2.6 分。

【0308】

ステップ2: [8-(5-クロロ-2-チオフェン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル]-ジメチルアミン

テトラヒドロフラン (6.42 ml、12.8 mmol) 中のボラン-ジメチルスルフィド錯体の 2 M 溶液を、無水テトラヒドロフラン (150 ml) 中の 8-(5-クロロチオフェン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン (1.34 g、4.3 mmol) の溶液に加え、混合物を還流下で 4 時間、50 で一晩攪拌した。反応が完了しなかったため、同じ量の 2 M ボラン-ジメチルスルフィド錯体を再び加え、混合物を、還流下で 6 h、室温で週末にわたって、更に攪拌した。水 (100 ml) を反応溶液に加え、混合物を真空下で濃縮した。トルエン、メタノール、および塩化メチレン (それぞれ、3 × 30 ml) を残留物に連続して加え、混合物を再び真空下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく反応させた。

収量: 1.95 g (151%)、粘性の黄色油状物。

¹H-NMR スペクトルは、全て予測されたシグナルを示す。

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 254.3、保持時間 = 2.7 分。

生成物の含有量は最大で 66% である。

【0309】

ステップ3: (E)-1-[8-(5-クロロチオフェン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-イル]-3-フェニルプロペノン (例 58、ジアステレオマー)

塩化シンナミル (268 mg、1.6 mmol) を、無水塩化メチレン (30 ml) 中の [8-(5-クロロ-2-チオフェン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル]-ジメチルアミン (400 mg の粗生成物、最大 0.9 mmol) およびトリエチルアミン (203 mg、279 μl、2.0 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 2 h 攪拌した。反応が完了しなかったため、同じ量のトリエチルアミンおよび塩化シンナミルを再び加え、混合物を室温で更に 24 h 攪拌した。次に反応混合物を 1 M 炭酸カリウム溶液で pH 9 ~ 10 に調整し、15 min 攪拌した。相を分離し、水相を塩化メチレン (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物 (800 mg) を、1% アンモニア (水中 2.5%) を含有した酢酸エチル/メタノール (97:3) を用いる球状シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (Pharm Prep 60 CC、40 ~ 63 μm、38 g、20 × 2.5 cm) により精製した。

例 no. 58 (ジアステレオ異性体)

収量: 220 mg (58%)、黄色の泡状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.38 ~ 1.49 (2H, m); 1.66 ~ 1.73 (3H, m); 1.78 (1H, t, J = 7.2 Hz); 1.85 ~ 2.02 (4H, m); 2.11 (4H, s); 2.13 (2H, s); 3.50 (2H, d, J = 7.1

10

20

30

40

50

Hz); 3.62 (1.3 H, d, J = 7.2 Hz); 3.67 (0.7 H, d, J = 7.2 Hz); 6.59 ~ 6.63 (1 H, m); 6.69 ~ 6.74 (1 H, m); 6.82 ~ 6.87 (1 H, m); 7.35 ~ 7.39 (3 H, m); 7.51 ~ 7.55 (2 H, m); 7.67 ~ 7.72 (1 H, m)。

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 27.9; 31.1; 31.5; 32.5; 32.7; 33.1; 35.6; 37.2; 37.9; 38.1; 38.6; 40.0; 42.1; 44.4; 45.0; 118.4; 118.6; 125.4; 125.6; 127.8; 128.8; 129.5; 129.6; 135.3; 135.4; 141.9; 164.9。いくつかのCシグナルは、アミド構造に起因して二重である(回転異性体)。

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 384.3、保持時間 = 3.3分。

【0310】

例 no. 61

ステップ1: 8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

ヘキサン(2.2 ml、5.5 mmol)中のn-ブチルリチウムの2.5 M溶液を、十分に加熱した装置における無水テトラヒドロフラン(100 ml)中の8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル(例 no. 79)(1.55 g、4.3 mmol)の溶液に、アルゴン下、-78 で滴加し、混合物をこの温度で30 min 攪拌した。溶液は黄色になった。無水テトラヒドロフラン(50 ml)中のN-ベンゼンスルホニル-N-フルオロベンゼンスルホンアミド(1.74 g、5.5 mmol)の溶液をこれに滴加し、次に混合物を室温にゆっくりと温め、この温度で更に18 h 攪拌した。溶液は赤色になった。飽和塩化アンモニウム溶液(50 ml)を加えた後、テトラヒドロフランを真空下で除去した。得られた水溶液を塩化メチレン(3×30 ml)で抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液(50 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(2.50 g)を、酢酸エチル/イソプロパノール(99:1)を用いる球状シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(Pharm Prep 60 CC、40~63 μm、100 g、20×4.0 cm)により精製した。

収量: 異なる純度の様々な混合画分が得られたので、決定不能である。橙色の粘性油状物。

^1H -NMR (CDCl₃): 1.34 ~ 1.42 (2 H, m); 1.46 (9 H, s); 1.57 ~ 1.66 (4 H, m); 1.78 ~ 1.97 (4 H, m); 2.11 (2 H, s); 2.13 (4 H, s); 3.18 (0.7 H, s); 3.22 (1.3 H, s); 3.32 (0.7 H, t, J = 7.1 Hz); 3.37 (1.3 H, t, J = 7.1 Hz); 6.35 ~ 6.40 (1 H, m); 6.42 (1 H, t, J = 3.5 Hz)。

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): 28.6; 31.3; 32.1; 32.9; 36.6; 37.0; 38.1; 40.7; 41.5, 44.0; 44.4; 55.6, 60.2; 79.1; 106.3; 121.3; 154.8; 162.5; 165.4。

いくつかのCシグナルは、アミド構造に起因して二重である(回転異性体)。このため、C-Fカップリング定数も決定されなかった。

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 383.4、保持時間 = 3.3分。

【0311】

ステップ2: [8-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル]-ジメチルアミン

トリフルオロ酢酸(15 ml)を、無水塩化メチレン(60 ml)中の8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.35 g、最大3.5 mmol、わずかに汚染されている)の溶液に加え、混合物を室温で1 h 攪拌した。反応溶液を真空下で濃縮し、塩化メチレン(50 ml)を残留物に加えた。得られた溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(3×30 ml)および飽和塩化ナトリウム溶液(50 ml)で洗浄し、硫酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を更に精製することなく反応させた。

収量：738 mg (粗生成物)、橙色の粘性油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.43 (2H, ddd, $J = 13.1, 8.1$ および 4.9 Hz); 1.61 (2H, t, $J = 7.3$ Hz); 1.68 ~ 1.74 (2H, m); 1.86 ~ 1.99 (4H, m); 2.10 (6H, s); 2.88 (2H, s); 3.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz); 5.02 (1H, br. s); 6.38 (1H, dd, $J = 4.0$ および 1.7 Hz); 6.42 (1H, dd, $J = 4.0$ および 3.1 Hz)。

【0312】

ステップ3 : (E) - 1 - [8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (5 - フルオロチオフェン - 2 - イル) - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - イル] - 3 - フェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オン (例 no. 61、極性ジアステレオマー)

塩化シンナミル (170 mg、1.0 mmol) を、無水塩化メチレン (20 ml) 中の [8 - (5 - フルオロチオフェン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4.5] デカ - 8 - イル] - ジメチルアミン (240 mg、0.8 mmol、粗生成物) およびトリエチルアミン (129 mg、177 μl 、1.3 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で18 h 攪拌した。次に反応混合物を1 M炭酸カリウム溶液でpH 9 ~ 10に調整し、15 min 攪拌した。相を分離し、水相を塩化メチレン (3 x 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液 (10 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物 (354 mg) を、酢酸エチル/メタノール (9 : 1) を用いる球状シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (Pharm Prep 60 CC、40 ~ 63 μm 、18 g、20 x 2.0 cm) により精製した。

例 no. 61 (極性ジアステレオ異性体)

収量：190 mg (54%)、淡色の固形泡状物

融点：61 ~ 63 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.38 ~ 1.49 (2H, m); 1.67 ~ 1.71 (3H, m); 1.78 (1H, t, $J = 7.2$ Hz); 1.84 ~ 2.02 (4H, m); 2.12 (3H, s); 2.13 (3H, s); 3.50 (1H, s); 3.51 (1H, s); 3.63 (1H, t, $J = 7.1$ Hz); 3.68 (1H, t, $J = 7.1$ Hz); 6.39 (1H, ddd, $J = 12.9, 4.0$ および 1.7 Hz); 6.43 ~ 6.45 (1H, m); 6.72 (1H, dd, $J = 15.5$ および 4.2 Hz); 7.33 ~ 7.41 (3H, m); 7.51 ~ 7.55 (2H, m); 7.70 (1H, dd, $J = 15.5$ および 5.4 Hz)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) : 31.09; 31.15; 32.2; 32.5; 32.9; 35.6; 37.2; 37.90; 37.94; 38.06; 38.08; 40.1; 42.1; 42.2; 44.4; 45.0; 55.6; 56.3; 60.1; 60.2; 106.1; 106.2; 106.4; 106.5, 118.4; 118.6; 121.1; 121.4; 127.32; 127.34; 127.8; 127.9; 128.8; 129.2; 129.5; 129.6; 131.9; 133.2; 135.3; 135.4; 141.8; 141.9; 162.5; 164.88; 164.92; 165.4。

いくつかのCシグナルは、アミド構造に起因して二重である (回転異性体)。このため、C - Fカップリング定数も決定されなかった。

LC - MS : m/z : [MH - HNMe₂]⁺ = 368.3、保持時間 = 3.2分。

【0313】

例 no. 67

ステップ1 : 8 - シクロペンタ - 1 - エニル - 8 - ジメチルアミノ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 1 - オン

シクロペンテニルマグネシウムプロミド (最大17 mmol) の溶液を、無水テトラヒドロフラン (20 ml) 中の8 - (ジメチルアミノ) - 1 - オキソ - 2 - アザスピロ [4

10

20

30

40

50

． 5]デカン - 8 - カルボニトリル (9 5 8 m g 、 4 . 3 2 m m o l) の溶液に滴加し、混合物を室温で 1 h 攪拌した。混合物を 6 0 に加熱し、この温度で 1 h 攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (2 5 m l) および水 (2 0 m l) を、氷で冷却しながら懸濁液に加えた。相を分離し、水相を酢酸エチル (2 × 3 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物 (9 0 0 m g) を、塩化メチレン/メタノール (9 : 1) および 1 % アンモニア (水中 2 5 %) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (8 5 g 、 4 . 0 × 2 0 c m) により精製した。

収量 : 5 2 7 m g (4 6 %) 、白色の固体。

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

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 2 3 . 6 ; 2 8 . 2 ; 2 9 . 1 ; 3 1 . 9 ; 3 2 . 9 ; 3 4 . 0 ; 3 8 . 3 ; 3 8 . 6 ; 3 8 . 8 ; 4 3 . 2 ; 5 6 . 9 ; 1 2 5 . 8 ; 1 4 6 . 0 ; 1 8 3 . 2 。

LC - MS : [M + H] $^+$: m / z = 2 6 3 . 4 、 R $_t$ = 2 . 3 分。

【 0 3 1 4 】

ステップ 2 : 8 - シクロペンチル - 8 - ジメチルアミ - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

酸化アルミニウム (9 6 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) 上の 5 % ロジウムを、無水メタノール (2 0 m l) 中の 8 - シクロペンタ - 1 - エニル - 8 - ジメチルアミノ - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (2 . 5 g 、 9 . 5 m m o l) の溶液に加え、混合物を 2 バールの水素圧下で 3 h 攪拌した。メタノール (2 0 m l) を混合物に再び加え、混合物を 2 バールの水素圧下で更に 2 h 攪拌した。抽出物が反応しなかったため、反応混合物をメタノール (1 1 0 m l) で希釈し、酸化アルミニウム (1 . 9 2 g 、 0 . 9 5 m m o l) 上の 5 % ロジウムを再び加え、水素化を 4 バールの水素圧下で 2 0 h 実施した。懸濁液をセライトで濾過し、残留物をメタノールで洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチルと 1 0 % 濃度のクエン酸溶液 (それぞれ、 4 0 m l) に分配した。有機相を 1 0 % 濃度のクエン酸溶液 (3 × 8 0 m l) で洗浄した。合わせた酸性水相を 4 M 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、塩化メチレン (4 × 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、塩化メチレン/メタノール (9 5 : 5) および 1 % アンモニア (水中 2 5 %) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (8 5 g 、 2 0 × 4 . 0 c m) により精製した。

収量 : 7 5 7 m g (3 0 %) 、白色の固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 1 4 (2 H , d d , J = 1 1 . 8 および 1 . 2 \text{ Hz}) ; 1 . 2 0 ~ 1 . 3 4 (4 H , m) ; 1 . 4 0 ~ 1 . 6 3 (6 H , m) ; 1 . 7 3 (2 H , d d , J = 1 4 . 9 および 2 . 8 \text{ Hz}) ; 1 . 9 8 ~ 2 . 1 4 (5 H , m) ; 2 . 2 8 (6 H , s) ; 3 . 2 9 ~ 3 . 3 0 (2 H , m) ; 6 . 2 0 (1 H , s) 。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 2 5 . 0 ; 2 6 . 5 ; 2 7 . 3 ; 2 8 . 3 ; 3 1 . 9 ; 3 7 . 9 ; 3 8 . 9 ; 4 4 . 2 ; 4 4 . 4 ; 5 7 . 4 ; 1 8 3 . 4 。

LC - MS : [M + H] $^+$: m / z = 2 6 5 . 4 . 4 、 R $_t$ = 2 . 2 分。

【 0 3 1 5 】

ステップ 3 : 8 - シクロペンチル - 8 - ジメチルアミノ - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

無水テトラヒドロフラン (3 0 m l) 中の 8 - シクロペンチル - 8 - ジメチルアミノ - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン (7 5 8 m g 、 2 . 8 m m o l) の溶液を、無水テトラヒドロフラン (1 0 m l) 中の水素化リチウムアルミニウム (5 4 2 m g 、 1 4 . 3 m m o l) の懸濁液に、氷で冷却しながら滴加した。懸濁液を 5 0 で 4 h 攪拌した。水 (5 6 0 μ l) 、 1 M 水酸化ナトリウム溶液 (1 . 1 m l) 、 再び水 (1 . 1 m l

10

20

30

40

50

)を、氷で冷却しながら混合物に加えた。懸濁液を室温で1 h 攪拌し、次に硫酸ナトリウムで濾過した。残留物をテトラヒドロフランで洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。

収量：689 mg (96%)、無色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.11 ~ 1.20 (2H, m); 1.22 ~ 1.36 (4H, m); 1.40 ~ 1.70 (12H, m); 1.98 (1H, br s); 2.05 (1H, m); 2.26 (6H, s); 2.61 (2H, s); 2.93 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$)。

LC-MS : $[\text{M} + \text{H}]^+$: $m/z = 251.4$ 、 $R_t = 0.3$ 分。

【0316】

ステップ4 : (8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イルフェニルメタノン (例 no. 67、ジアステレオマー)

塩化ベンゾイル (231 mg、189 μl 、1.64 mmol) を、無水塩化メチレン (12 ml) 中の8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-1-オン (345 mg、1.37 mmol) およびトリエチルアミン (207 mg、284 μl 、2.05 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で5 h 攪拌した。次に25%濃度の炭酸カリウム溶液 (13 ml) を反応混合物に加え、混合物を15 min 攪拌した。相を分離し、水相を塩化メチレン (2 x 15 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル (20 ml) に取り、溶液を10%濃度のギ酸溶液 (3 x 40 ml) で抽出した。合わせた酸性水相を4 M水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、塩化メチレン (4 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

例 no. 67 (ジアステレオ異性体)

収量：460 mg (94%)、無色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.11 ~ 1.39 (6H, m); 1.40 ~ 1.86 (12H, m); 2.05 (1H, m); 2.20 (4H, s); 2.28 (2H, s); 3.17 (1.3H, s); 3.41 (0.7H, s); 3.47 (0.6H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$); 3.71 (1.4H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$); 7.35 ~ 7.41 (3H, m); 7.45 ~ 7.52 (2H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 25.1; 26.9; 27.0; 28.4; 29.2; 30.0; 32.0; 33.9; 37.7; 37.9; 40.9; 42.7; 44.0; 44.3; 44.9; 48.2; 57.8; 57.9; 59.5; 62.9; 127.0; 128.2; 129.5; 137.3; 169.8。

LC-MS : $[\text{M} + \text{H}]^+$: $m/z = 355.4$ 、 $R_t = 2.9$ 分。

【0317】

例 no. 69 および例 no. 70

ステップ1 : 10-ベンジル-1,4-ジオキサ-10-アザジスピロ[4.2.4.2]テトラデカン-9-オン

N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 中の物質D (式1) (1.4 g、6.6 mmol) およびカリウムtert-ブタノレート (892 mg、7.95 mmol) の溶液を室温で30 min 攪拌し、次に臭化ベンジル (1.36 g、950 μl 、7.95 mmol) を加えた。室温で4 h 後、反応混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、水 (3 x 40 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量：1.94 g (97%)、褐色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.44 ~ 1.65 (4H, m); 1.83 ~ 1.95 (4H, m); 2.00 ~ 2.09 (2H, m); 3.14 (2H, dd, $J = 6.6$ および 7.3 Hz); 3.92 ~ 3.97 (4H, m); 4.45 (2H, s); 7.17 ~ 7.23 (2H, m); 7.26 ~ 7.35 (3H, m)。

【0318】

ステップ2 : 10-ベンジル-1,4-ジオキサ-10-アザジスピロ[4.2.4.2]テトラデカン

10

20

30

40

50

テトラヒドロフラン (40 ml) 中の 10 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサ - 10 - アザジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン - 9 - オン (1.94 g、6.43 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン (8 ml) 中の水素化リチウムアルミニウム (962 mg、25.7 mmol) の懸濁液に室温に加え、混合物を 60 °C で 18 h 撹拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、水 (1 ml)、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (1 ml)、再び水 (3 ml) を加え、混合物を室温で 1 h 撹拌した。懸濁液を硫酸ナトリウムで濾過し、残留物をテトラヒドロフラン (20 ml) で洗浄した。濾液を濃縮し、真空下で乾燥した。

収量: 1.80 g (97%)、黄色を帯びた油状物。

¹H - NMR (CDCl₃): 1.54 ~ 1.65 (10 H, m); 2.36 (2 H, s); 2.56 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.56 (2 H, s); 3.91 (4 H, m); 7.18 ~ 7.36 (5 H, m)。

LC - MS: [M + H]⁺: m/z = 288.3、R_t = 2.1 分。

【0319】

ステップ 3: 2 - ベンジル - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - オン

1 M 硫酸 (60 ml) 中の 10 - ベンジル - 1, 4 - ジオキサ - 10 - アザジスピロ [4.2.4.2] テトラデカン (1.80 g、6.2 mmol) の溶液を、室温で 20 h 撹拌した。次に反応溶液をジエチルエーテル (2 × 25 ml) で洗浄し、4 M 水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性 (pH 約 9) にし、塩化メチレン (3 × 25 ml) で抽出した。合わせた有機塩化メチレン相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 1.10 g (73%)、無色の油状物。

¹H - NMR (CDCl₃): 1.78 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.87 (4 H, t, J = 6.9 Hz); 2.25 ~ 2.40 (4 H, m); 2.49 (2 H, s); 2.67 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.62 (2 H, s); 7.22 ~ 7.35 (5 H, m)。

【0320】

ステップ 4: 2 - ベンジル - 8 - ジメチルアミノ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル

4 N 塩酸 (1.35 ml、5.4 mmol)、次にメタノール (10 ml) 中の 2 - ベンジル - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - オン (1.10 g、4.5 mmol) およびテトラヒドロフラン (4 ml) の溶液を、0 °C に冷却した 40% 濃度のジメチルアミン水溶液 (2.3 ml、18.1 mmol) に加えた。シアン化カリウム (586 mg、9 mmol) をこの混合物に加え、混合物を室温で 20 h 撹拌した。水 (30 ml) を加えた後、混合物を塩化メチレン (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。

収量: 1.27 g (95%)、黄色を帯びた油状物。

¹H - NMR (CDCl₃): 1.53 ~ 1.79 (8 H, m); 2.00 ~ 2.09 (2 H, m); 2.31 (1 H, m); 2.32 (3 H, s); 2.35 (3 H, s); 2.36 ~ 2.37 (1 H, m); 2.55 ~ 2.61 (2 H, m); 3.56 (2 H, s); 7.20 ~ 7.26 (1 H, m); 7.28 ~ 7.32 (4 H, m)。

【0321】

ステップ 5: [3 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル] - フェニルメタノン (例 no. 69、非極性ジアステレオマー、および例 no. 70、極性ジアステレオマー)

ジ - n - ブチルエーテル (2.1 ml、3.78 mmol) 中のフェニルリチウムの 1.8 M 溶液を、無水テトラヒドロフラン (8 ml) 中の 2 - ベンジル - 8 - ジメチルアミノ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル (927 mg、3.1 mmol) の溶液に、アルゴン下、0 °C で滴加した。反応混合物を室温にゆっくりと温め、次に 20 h 撹拌した。その後、2 M 塩酸 (5.5 ml) を 0 °C で加え、混合物を室温で 5 h 撹拌し、水 (5 ml) を加え、混合物を 4 M 水酸化ナトリウム溶液によりアルカリ性 (pH 約 9 ~ 10) にした。相を分離し、水相を塩化メチレン (3 × 20 ml) で抽出した。合

10

20

30

40

50

わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/シクロヘキサン(1:4)および0.5%アンモニア(H₂O中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(60g、シリカゲル Pharm Prep 60CC、13×4cm)により精製した。

例 no. 69 (非極性ジアステレオ異性体)

収量: 40mg (3%)、黄色を帯びた油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.24~1.31 (2H, m); 1.45 (2H, t, J = 6.9 Hz); 1.47~1.56 (4H, m); 1.97~2.04 (2H, m); 2.23 (6H, s); 2.37 (2H, s); 2.45 (2H, t, J = 6.9 Hz); 3.54 (2H, s); 7.14~7.34 (7H, m); 7.37~7.43 (1H, m); 8.14~8.16 (1H, m); 8.16~8.18 (1H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 25.5; 35.0; 38.4; 39.7; 41.4; 52.9; 60.5; 63.5; 69.0; 126.9; 127.8; 128.2; 128.6; 129.5; 131.5; 138.1; 203.9。

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 377.4、R_t = 2.0分。

例 no. 70 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 40mg (3%)、黄色を帯びた油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.25~1.35 (2H, m); 1.47~1.55 (2H, m); 1.62~1.72 (4H, m); 2.02~2.10 (2H, m); 2.22 (2H, s); 2.32 (6H, s); 2.58 (2H, t, J = 6.8 Hz); 3.53 (2H, s); 7.18~7.38 (7H, m); 7.43~7.48 (1H, m); 8.19~8.24 (2H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 42.7; 34.5; 34.7; 38.4; 41.2; 54.2; 60.5; 68.7; 69.2; 126.9; 127.8; 128.2; 128.7; 129.5; 131.5; 138.0; 203.9。

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 377.4、R_t = 2.3分。

【0322】

例 no. 71 および例 no. 72

[3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-チオフェン-2-イルメタノン(例 no. 71、非極性ジアステレオマー、および例 no. 72、極性ジアステレオマー)

テトラヒドロフラン(9.7ml、9.68mmol)中の2-チエニルリチウムの1M溶液を、無水テトラヒドロフラン(24ml)中の2-ベンジル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(例 no. 178、ステップ4)(2.4g、8.1mmol)の溶液に、アルゴン下、0 で滴加した。反応混合物を室温にゆっくりと温め、20h 攪拌した。次に2M塩酸(20ml)を0 で加え、混合物を室温で5h 攪拌し、その後、混合物を4M水酸化ナトリウム溶液によりアルカリ性(pH約9~10)にし、塩化メチレン(3×50ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。イミンの加水分解が完了しなかったため、2M塩酸を残留物(2.8g)に加え、混合物を室温で48h 攪拌した。次に反応混合物をジエチルエーテル(10ml)で洗浄し、4M水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性(pH約9~10)にし、塩化メチレン(3×25ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(2g)を、酢酸エチル/シクロヘキサン(1:2)および0.5%アンモニア(H₂O中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(200g、26×5cm)により精製した。不純な極性ジアステレオ異性体(170mg)を、酢酸エチル/シクロヘキサン(1:2)および0.5%アンモニア(H₂O中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(16g、20×2cm)により再び精製した。

例 no. 71 (非極性ジアステレオ異性体)

収量: 170mg (6%)、黄色の油状物。

^1H -NMR (CDCl_3): 1.52 ~ 1.65 (8H, m); 1.94 ~ 2.02 (2H, m); 2.20 ~ 2.31 (6H, m); 2.44 (2H, s); 2.53 (2H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$); 3.61 (2H, s); 7.04 (1H, t, $J = 4.3\text{ Hz}$); 7.27 ~ 7.38 (5H, m); 7.45 (1H, d, $J = 5.0\text{ Hz}$); 7.93 (1H, d, $J = 3.2\text{ Hz}$).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 26.0; 34.9; 38.5; 39.7; 41.3; 53.0; 60.5; 63.4; 68.1; 126.5; 126.9; 128.2, 128.6, 133.5; 133.8; 138.4; 197.9.

LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$: $m/z = 383.3$ 、 $R_t = 2.3$ 分。

例 no. 72 (極性ジアステレオ異性体)

10

収量: 140 mg (4%)、黄色の油状物。

^1H -NMR (CDCl_3): 1.50 ~ 1.72 (8H, m); 1.93 ~ 2.00 (2H, m); 2.27 (2H, m); 2.29 (6H, s); 2.59 (2H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$); 3.54 (2H, s); 7.03 (1H, dd, $J = 5.0\text{ Hz}$); 7.18 ~ 7.33 (5H, m); 7.45 (1H, br dd, $J = 5.0$ および 1.0 Hz); 7.91 (1H, br dd, $J = 3.8$ および 1.1 Hz).

LC-MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$: $m/z = 377.4$ 、 $R_t = 2.3$ 分。

【0323】

例 no. 73

ステップ1: 2 - [4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (2 - チエニル) シクロヘキシリデン] - 酢酸エチルエステル

20

カリウム tert - ブチレート (2.82 g、25.1 mmol) を、無水 N, N - ジメチルホルムアミド (30 ml) 中のホスホノ酢酸トリエチルエステル (5.60 g、4.8 ml、25.1 mmol) の溶液にアルゴン下に加え、混合物を室温で 10 min 撹拌した。次に無水 N, N - ジメチルホルムアミド (60 ml) 中の 4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) シクロヘキサノン (3.96 g、16.8 mmol) の溶液を混合物に加え、混合物を室温で 1 h 撹拌し、次に氷水 (80 g) に注いだ。水性懸濁液をジエチルエーテル (4 x 40 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 4.79 g (93%)、褐色の油状物。

30

^1H -NMR (CDCl_3): 1.26 (t, 3H, $J = 7.1\text{ Hz}$); 1.76 ~ 1.85 (m, 2H); 1.87 ~ 2.02 (m, 4H); 2.12 ~ 2.20 (m, 1H); 2.44 ~ 2.57 (m, 1H); 2.89 ~ 3.05 (m, 2H); 3.11 (t, 4H, $J = 6.9\text{ Hz}$); 4.13 (q, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$); 5.61 (br s, 1H); 6.89 (d, 1H, $J = 3.5\text{ Hz}$); 7.08 (dd, 1H, $J = 5.1, 1.5\text{ Hz}$); 7.25 ~ 7.28 (m, 1H, CDCl_3 シグナルで重複)。

【0324】

ステップ2: 2 - [4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 1 - (ニトロメチル) - 4 - (2 - チエニル) シクロヘキシル] - 酢酸エチルエステル

40

ニトロメタン (1.24 g、1.09 ml、20.3 mmol) を、テトラヒドロフラン (150 ml) 中の 2 - [4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (2 - チエニル) シクロヘキシリデン] - 酢酸エチルエステル (4.79 g、15.7 mmol) および テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (5.43 g、17.2 mmol) の混合物に加え、混合物を 70 °C で 6 h、45 °C で 18 h 撹拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、粗生成物 (12.0 g) を、酢酸エチル / シクロヘキサン (9 : 1) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (200 g、20 x 5.7 cm) により精製した。

収量: 4.18 g (74%)、黄色を帯びた油状物。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.10 ~ 1.24 (m, 3H); 1.37 ~ 1.47 (m, 2H); 1.63 ~ 1.86 (m, 8H); 2.42 および 2.46 (2s, 2H); 2.92 ~ 2.99 (m, 4H); 3.98 ~ 4.05 (m, 2H); 4.68 お

50

よび 4.69 (2s, 2H); 6.96 (dt, 1H, J = 3.5, 1.1 Hz); 7.09 ~ 7.12 (m, 1H); 7.47 (dd, 1H, J = 5.1, 1.0 Hz)。

これは、比がおよそ 2 : 3 のジアステレオ異性体混合物である。

【0325】

ステップ 3 : 8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 8 - (2 - チエニル) - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン

エタノール (100 ml) 中の 2 - [4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 1 - (ニトロメチル) - 4 - (2 - チエニル) シクロヘキシル] - 酢酸エチルエステル (3.90 g、10.7 mmol) の溶液を、鉄粉末 (2.84 g、53 mmol)、塩化アンモニウム (14.2 g、265 mmol) および水 (10 ml) の混合物に加え、次に混合物を 80 で 4 h 攪拌した。混合物を濾過し、残留物をエタノールで洗浄した。濾液を 5% 濃度の重炭酸ナトリウム溶液 (8 ml) の添加によりアルカリ性にし、次に真空下で濃縮した。粗生成物 (6.30 g) を、塩化メチレン/メタノール (95 : 5) および 1% アンモニア (水中 25%) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (200 g、20 × 5.7 cm) により精製した。単離された非極性および極性ジアステレオ異性体の混合物 (1.60 g) を、塩化メチレン/イソプロパノール (9 : 1) および 1% アンモニア (水中 25%) を用いる Puriflash カートリッジ (PF - 15 SIHP、40 g、15 μm) および 2 Puriflash カートリッジ (PF - 15 SIHP、120 g、15 μm) の 8 ~ 10 パールの中圧クロマトグラフィーにより精製した。

非極性ジアステレオ異性体

収量 : 504 mg (16%)、白色の固体。

融点 : 180 ~ 183 。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.31 ~ 1.40 (m, 2H); 1.63 ~ 1.77 (m, 8H); 2.02 (s, 2H); 2.93 (s, 2H); 2.96 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 6.95 (d, 1H, J = 3.5 Hz); 7.10 (dd, 1H, J = 8.6, 3.5 Hz); 7.41 (br s, 1H); 7.46 (d, 1H, J = 5.1 Hz)。

極性ジアステレオ異性体

収量 : 772 mg (25%)、白色の固体。

融点 : 170 ~ 172 。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.30 ~ 1.40 (m, 2H); 1.62 ~ 1.82 (m, 8H); 1.93 (s, 2H); 2.96 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 3.03 (s, 2H); 6.95 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, 1.1 Hz); 7.10 (dd, 1H, J = 5.1, 3.5 Hz); 7.45 (br s, 1H); 7.46 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, 1.0 Hz)。

【0326】

ステップ 4 : 8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 8 - (2 - チエニル) - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン (極性ジアステレオマー)

無水テトラヒドロフラン (50 ml) 中の 8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 8 - (2 - チエニル) - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン (極性ジアステレオ異性体) (765 mg、2.63 mmol) の溶液を、無水テトラヒドロフラン (20 ml) 中の水素化リチウムアルミニウム (500 mg、13.1 mmol) の懸濁液に、アルゴン下、0 で滴加し、次に混合物を 60 で一晩攪拌した。水 (500 μl)、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (1.3 ml)、再び水 (1.3 ml) を加えた後、混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、海砂で濾過し、濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量 : 696 mg (96%)、無色の油状物。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.35 (ddd, 2H, J = 13.1, 9.4, 3.7 Hz); 1.40 ~ 1.46 (m, 3H)、1.60 ~ 1.90 (m, 8H); 2.75 (s, 2H); 2.89 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 3.07 (t, 4H, J = 7.0 Hz); 6.88 (dd, 1H, J = 3.5, 1.1 Hz); 7.09 (dd, 1H,

J = 5.1, 3.5 Hz); 7.27 (dd, 1H, J = 5.1, 1.1 Hz)。

【0327】

ステップ5: (E)-1-[8-(アゼチジン-1-イル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン(例no.73、極性ジアステレオマー)

トリエチルアミン(94 mg、129 μ l、0.93 mmol)および塩化シンナミル(122 mg、0.73 mmol)を、無水塩化メチレン(5 ml)中の8-(アゼチジン-1-イル)-8-(2-チエニル)-3-アザスピロ[4.5]デカン(極性ジアステレオマー)(170 mg、0.61 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で5 h 攪拌した。塩化メチレン(20 ml)を加えた後、溶液を25%濃度の炭酸カリウム溶液(20 \times 10 ml)で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(271 mg)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10 g、20 \times 1.5 cm)により精製した。

10

例no.73(極性ジアステレオ異性体)

収量: 130 mg(52%)、白色の固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.35~1.46(m, 2H); 1.64(t, 1H, J = 7.2 Hz); 1.67~2.03(m, 9H); 3.07(dd, 4H, J = 14.7, 7.6 Hz); 3.50および3.52(2s, 2H); 3.60および3.65(2t, 2H, J = 7.2 Hz); 6.71および6.73(2d, 1H, J = 15.5 Hz); 6.87~6.89(m, 1H); 7.08および7.11(2dd, 1H, J = 5.1, 3.5 Hz); 7.26~7.31(m, 1H); 7.32~7.42(m, 3H); 7.49~7.57(m, 2H); 7.69および7.70(2d, 1H, J = 15.5 Hz)。

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16.0; 16.1; 30.9; 31.0; 31.7; 35.4; 36.7; 40.2; 42.3; 44.4; 45.0; 46.7; 46.8; 56.0; 56.6; 58.8; 59.0; 118.5; 118.6; 123.5; 123.7; 124.7; 125.1; 126.4; 126.6; 127.8; 127.9; 128.73; 128.75; 129.48; 129.53; 135.3; 135.4; 141.7; 164.8; 164.9。

30

NMRスペクトルは、時々、二重シグナルセット(回転異性体)を示す。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 407.4、保持時間 = 3.1分。

【0328】

例no.74

ステップ1: 8-(アゼチジン-1-イル)-8-(2-チエニル)-3-アザスピロ[4.5]デカン(非極性ジアステレオマー)

無水テトラヒドロフラン(50 ml)中の8-(アゼチジン-1-イル)-8-(2-チエニル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン(非極性ジアステレオ異性体)(504 mg、1.73 mmol)の溶液を、無水テトラヒドロフラン(20 ml)中の水素化リチウムアルミニウム(330 mg、8.65 mmol)の懸濁液に、アルゴン下、0 で滴加し、次に混合物を60 で一晩攪拌した。水(300 μ l)、1N水酸化ナトリウム溶液(800 μ l)、再び水(800 μ l)を加えた後、混合物を室温で1 h 攪拌し、その後、海砂で濾過した。濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

40

収量: 414 mg(87%)、油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.35(ddd, 2H, J = 13.4, 9.9, 3.7 Hz); 1.56~1.64(m, 3H); 1.70~1.93(m, 8H); 2.55(s, 2H); 2.94(t, 2H, J = 7.1 Hz); 3.08(t, 4H, J = 7.1 Hz); 6.87(dd, 1H, J = 3.5, 1.1 Hz); 7.08(dd, 1H, J = 5.1, 3.5 Hz); 7.27(dd, 1H, J = 5.1, 1.1 Hz)。

【0329】

50

ステップ2：(E)-1-[8-(アゼチジン-1-イル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン(例no.74、非極性ジアステレオマー)

トリエチルアミン(111mg、152 μ l、1.1mmol)および塩化シンナミル(143mg、0.86mmol)を、無水塩化メチレン(5ml)中の8-(アゼチジン-1-イル)-8-(2-チエニル)-3-アザスピロ[4.5]デカン(非極性ジアステレオマー)(200mg、0.72mmol)の溶液に加え、混合物を室温で3h攪拌した。塩化メチレン(20ml)を加えた後、溶液を25%濃度の炭酸カリウム溶液(2 \times 20ml)で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(330mg)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(10g、20 \times 1.5cm)により精製した。

10

例no.74(非極性ジアステレオ異性体)

収量：226mg(77%)、無色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.38~1.48(m, 2H); 1.62(s, 1H); 1.68~1.88(m, 8H); 1.92(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$); 3.09(t, 4H, $J=6.9\text{Hz}$); 3.35(d, 2H, $J=2.7\text{Hz}$); 3.65(t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$); 3.70(t, 1H, $J=7.1\text{Hz}$); 6.63(d, 0.5H, $J=15.5\text{Hz}$); 6.71(d, 0.5H, $J=15.5\text{Hz}$); 6.87(dd, 1H, $J=8.9, 3.5\text{Hz}$); 7.06~7.11(m, 1H); 7.26~7.39(m, 4H); 7.47~7.54(m, 2H); 7.66(dd, 1H, $J=15.5, 7.4\text{Hz}$)。

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.9; 30.8; 30.85; 31.3; 40.2; 42.4; 44.6; 45.1; 46.7; 118.4; 118.7; 123.6; 126.5; 127.81; 127.83; 128.69; 128.75; 129.47; 129.5; 135.3; 135.4; 141.69; 141.74; 164.8。

NMRスペクトルは、時々、二重シグナルセット(回転異性体)を示す。

LC-MS: m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 407.3$ 、保持時間 = 3.0分。

【0330】

例no.78

30

ステップ1：(4-アゼチジン-1-イル-4-フェニルシクロヘキシリデン)酢酸エチルエステル

カリウムtert-ブチレート(3.52g、31.4mmol)を、無水N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)中のホスホノ酢酸トリエチルエステル(7.03g、6.2ml、31.4mmol)の溶液にアルゴン下に加え、混合物を室温で10min攪拌した。次に無水N,N-ジメチルホルムアミド(60ml)中の4-(アゼチジン-1-イル)-4-フェニルシクロヘキサノン(4.81g、21mmol)の溶液を混合物に加え、混合物を室温で1h攪拌し、次に氷水(80g)に注いだ。水性懸濁液をジエチルエーテル(4 \times 40ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

40

収量：6.30g(100%)、黄色を帯びた油状物。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.18(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$); 1.65(五重線, 2H, $J=7.0\text{Hz}$); 1.75~1.90(m, 2H); 1.96~2.10(m, 3H); 2.73~2.82(m, 2H); 2.88~2.96(m, 1H); 2.90(t, 4H, $J=6.9\text{Hz}$); 4.05(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$); 5.62(s, 1H); 7.23~7.45(m, 5H)。

【0331】

ステップ2：(4-アゼチジン-1-イル-1-ニトロメチル-4-フェニルシクロヘキシル)酢酸エチルエステル

ニトロメタン(1.65g、1.45ml、27.1mmol)を、テトラヒドロフラ

50

ン(150ml)中の(4-(アゼチジン-1-イル-4-フェニルシクロヘキシリデン)酢酸エチルエステル(6.30g、21mmol)およびテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物(7.26g、23mmol)の混合物に加え、混合物を70で6h、45で18h攪拌した。反応が完了しなかったため、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド三水和物(2.42g、7.6mmol)およびニトロメタン(550mg、483μl、9mmol)を再び加え、混合物を70で5h、45で18時間、更に攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物(17.0g)を、酢酸エチル/メタノール(95:5)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(200g、20×5.7cm)により精製した。

収量: 4.92g (65%)、褐色の油状物。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.10および1.18 (2t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.30~1.42 (m, 2H); 1.62 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 1.70~1.80 (m, 4H); 1.85~1.95 (m, 2H); 2.36 (s, 1H); 2.84 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 3.95~4.08 (m, 2H); 4.63および4.73 (m, 2H); 7.26~7.45 (m, 5H)。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 361.4、R_t = 2.6および2.7分。

比4:3のジアステレオ異性体混合物が存在する。

【0332】

ステップ3: 8-アゼチジン-1-イル-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

エタノール(130ml)中の(4-アゼチジン-1-イル-1-ニトロメチル-4-フェニルシクロヘキシル)酢酸エチルエステル(4.92g、13.5mmol)の溶液を、鉄粉末(3.58g、67mmol)、塩化アンモニウム(17.9g、334mmol)および水(13ml)の混合物に加え、次に混合物を80で4h、65で一晩攪拌した。混合物を濾過し、フィルター上の残留物をエタノールで洗浄した。濾液を5%濃度の重炭酸ナトリウム溶液(8ml)の添加によりアルカリ性にし、次に真空下で濃縮した。残留物(10.0g)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(400g、20×7.5cm)により精製した。単離された非極性および極性ジアステレオ異性体の混合物(1.80g)を、PharmPrep(40~63μm、200g、20g×5.7cm)を有する2本のカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、それにより得られた混合画分(670mg)を、PuriFlashカートリッジ(PF-15SHP、200g、15μm)により精製し、それぞれの場合に塩化メチレン/エタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いた。

非極性ジアステレオ異性体

収量: 719mg (19%)、白色の固体。

融点: 180~187。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.21~1.31 (m, 2H); 1.56~1.84 (m, 8H); 2.06 (s, 2H); 2.85 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 2.88 (s, 2H); 7.22~7.46 (m, 6H)。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 285.4、R_t = 1.9分。

極性ジアステレオ異性体

収量: 907mg (24%)、白色の固体。

融点: 150~155。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.20~1.33 (m, 2H); 1.58~1.87 (m, 8H); 1.88 (s, 2H); 2.84 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 3.07 (s, 2H); 7.25~7.49 (m, 6H)。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 285.4、R_t = 1.8分。

【0333】

ステップ4: 8-アゼチジン-1-イル-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカ

10

20

30

40

50

ン（極性ジアステレオマー）

無水テトラヒドロフラン（80 ml）中の8 - アゼチジン - 1 - イル - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン（極性ジアステレオ異性体）（892 mg、3.14 mmol）の溶液を、無水テトラヒドロフラン（20 ml）中の水素化リチウムアルミニウム（599 mg、15.7 mmol）の懸濁液に、アルゴン下、0 で滴加し、次に混合物を60 で一晩撹拌した。水（500 μ l）、1 N水酸化ナトリウム溶液（1.3 ml）、再び水（1.3 ml）を加えた後、混合物を室温で1時間撹拌し、その後、海砂で濾過し、濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量：830 mg（98%）、無色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 ）：1.12~1.22（m, 2H）；1.23~1.30（m, 2H）；1.52~1.66（m, 4H）；1.70~1.81（m, 3H）；2.53（s, 2H）；2.70（t, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$ ）；2.82（t, 4H, $J = 6.8\text{ Hz}$ ）；3.34~3.42（m, 2H）；7.24~7.34（m, 3H）；7.37~7.43（m, 2H）。

LC-MS：m/z：[M+H] $^+$ = 271.4、 $R_t = 0.4$ 分。

【0334】

ステップ5：（E）-1-[8-（アゼチジン-1-イル）-8-フェニル-3-アザスピロ [4 . 5] デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン（例no. 78、極性ジアステレオマー）

トリエチルアミン（93 mg、127 μ l、0.92 mmol）および塩化シンナミル（119 mg、0.72 mmol）を、無水塩化メチレン（5 ml）中の8 - アゼチジン - 1 - イル - 8 - フェニル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン（極性ジアステレオマー）（162 mg、0.6 mmol）の溶液に加え、混合物を室温で2 h撹拌した。塩化メチレン（20 ml）を加えた後、溶液を25%濃度の炭酸カリウム溶液（2 x 20 ml）で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物（241 mg）を、塩化メチレン/メタノール（95：5）および1%アンモニア（水中25%）を用いるフラッシュクロマトグラフィー（10 g、20 x 1.5 cm）により精製した。

例no. 78（極性ジアステレオ異性体）

収量：139 mg（58%）、白色の固体。

融点：65~69。

$^1\text{H-NMR}$ （CDCl $_3$ ）：1.20~1.40（m, 2H）；1.51（t, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$ ）；1.60~1.90（m, 7H）；1.90~2.20（m, 2H）；3.00（t, 4H, $J = 6.8\text{ Hz}$ ）；3.50~3.67（m, 4H）；6.70（t, 1H, $J = 15.8\text{ Hz}$ ）；7.25~7.50（m, 8H）；7.50~7.64（m, 2H）；7.70（dd, 1H, $J = 15.5, 5.4\text{ Hz}$ ）。

$^{13}\text{C-NMR}$ （CDCl $_3$ ）：16.5；16.8；28.5；29.5；31.0；31.1；40.4；42.6；44.3；44.9；46.6；46.7；55.7；56.4；59.3；59.6；118.5；118.7；126.6；126.8；127.5；127.7；127.8；127.85；127.9；128.0；128.72；128.75；129.47；129.51；135.3；135.4；138.1；141.7；164.8；164.9。

NMRスペクトルは、時々、二重シグナルセット（回転異性体）を示す。

LC-MS：m/z：[M+H] $^+$ = 401.4、保持時間 = 3.2分。

【0335】

例no. 79

ステップ1：8 - アゼチジン - 1 - イル - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン（非極性ジアステレオマー）

無水テトラヒドロフラン（100 ml）中の8 - アゼチジン - 1 - イル - 8 - フェニル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン（非極性ジアステレオ異性体）（701 mg、2.46 mmol）の溶液を、無水テトラヒドロフラン（20 ml）中の水素化リチ

10

20

30

40

50

ウムアルミニウム (470 mg、12.3 mmol) の懸濁液に、アルゴン下、0 で滴加し、次に混合物を 60 で一晩攪拌した。水 (500 μ l)、1 N 水酸化ナトリウム溶液 (1.3 ml)、再び水 (1.3 ml) を加えた後、混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、海砂で濾過し、濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量：663 mg (95%)、無色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.10 ~ 1.20 (m, 2H) ; 1.48 (t, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$) ; 1.50 ~ 1.66 (m, 4H) ; 1.70 ~ 1.80 (m, 3H) ; 2.34 (s, 2H) ; 2.74 (t, 2H, $J = 7.0\text{ Hz}$) ; 2.84 (t, 4H, $J = 6.8\text{ Hz}$) ; 3.20 ~ 3.40 (m, 2H) ; 7.23 ~ 7.34 (m, 3H) ; 7.36 ~ 7.42 (m, 2H)。

LC-MS : m/z : $[M+H]^+ = 271.4$ 、 $R_t = 0.2$ 分。

【0336】

ステップ 2 : (E) - 1 - [8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 8 - フェニル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - イル] - 3 - フェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オン (例 no . 79、非極性ジアステレオマー)

トリエチルアミン (98 mg、134 μ l、0.96 mmol) および塩化シンナミル (125 mg、0.75 mmol) を、無水塩化メチレン (5 ml) 中の 8 - アゼチジン - 1 - イル - 8 - フェニル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン (非極性ジアステレオ異性体) (170 mg、0.63 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 2 h 攪拌した。塩化メチレン (20 ml) を加えた後、溶液を 25% 濃度の炭酸カリウム溶液 (2 \times 20 ml) で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (240 mg) を、塩化メチレン/メタノール (95 : 5) および 1% アンモニア (水中 25%) を用いる Pharm Prep のフラッシュクロマトグラフィー (40 ~ 63 μ m、10 g、20 \times 1.5 cm) により精製した。

例 no . 79 (非極性ジアステレオ異性体)

収量：160 mg (63%)、白色の固体。

融点：53 ~ 56 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.30 ~ 1.40 (m, 2H) ; 1.60 ~ 2.01 (m, 10H) ; 2.98 (t, 4H, $J = 6.9\text{ Hz}$) ; 3.28 (s, 2H) ; 3.65 (t, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$) ; 3.71 (t, 1H, $J = 7.2\text{ Hz}$) ; 6.65 (2d, 1H, $J = 15.5\text{ Hz}$) ; 7.27 ~ 7.52 (m, 10H) ; 7.65 (dd, 1H, $J = 15.5, 9.4\text{ Hz}$)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃) : 16.5 ; 16.6 ; 28.8 ; 28.9 ; 29.0 ; 30.9 ; 31.0 ; 40.4 ; 42.6 ; 44.6 ; 45.2 ; 46.7 ; 56.5 ; 57.6 ; 59.2 ; 118.5 ; 118.7 ; 126.67 ; 126.7 ; 127.5 ; 127.6 ; 127.8 ; 127.85 ; 127.9 ; 128.67 ; 128.7 ; 129.4 ; 129.5 ; 135.3 ; 135.4 ; 137.7 ; 141.6 ; 141.7 ; 164.79 ; 164.8。

NMR スペクトルは、時々、二重シグナルセット (回転異性体) を示す。

LC-MS : m/z : $[M+H]^+ = 401.4$ 、保持時間 = 3.1 分。

【0337】

例 no . 96 および例 no . 97

ステップ 1 : プロモ - (5 - メチル - 2 - チエニル) マグネシウム

マグネシウム粉末 (0.06 ~ 0.3 mm、875 mg、36 mmol) を、滴下漏斗、還流冷却器、およびアルゴン流入口を備えた三首フラスコ中でヨウ素結晶と共に、ヨウ素ガスが発生するまで加熱した。10 min 後、無水ジエチルエーテル (10 ml) および更なるヨウ素結晶を加えた。無水ジエチルエーテル (2 ml) 中の 2 - プロモ - 5 - メチルチオフェン (6.37 g、4.06 ml、36 mmol) の溶液を、加熱することなく混合物が沸騰するように、沸騰懸濁液に滴加した。次に混合物を還流下で更に 50 min 加熱し、その後、溶液を室温に冷却した。

10

20

30

40

50

収量：ジエチルエーテル中のプロモ - (5 - メチル - 2 - チエニル) マグネシウムの 3 M 溶液の 1 2 m l 。

【 0 3 3 8 】

ステップ 2 : (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イリデン) 酢酸エチルエステル

カリウム *tert* - ブチレート (1 0 . 7 g 、 9 5 . 6 m m o l) を、無水 N , N - ジメチルホルムアミド (9 0 m l) 中のホスホノ酢酸トリエチルエステル (2 1 . 4 g 、 1 9 m l 、 9 5 . 6 m m o l) の溶液にアルゴン下で加え、混合物を室温で 1 0 m i n 撪拌した。次に無水 N , N - ジメチルホルムアミド (1 6 0 m l) 中の 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - オン (1 0 . 0 g 、 6 4 m m o l) の溶液を混合物に加え、混合物を室温で 1 h 撪拌し、次に氷水 (2 4 0 g) に注いだ。水性懸濁液をジエチルエーテル (4 × 1 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

10

収量：1 4 . 4 g (1 0 0 %) 、黄色を帯びた油状物。

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

【 0 3 3 9 】

ステップ 3 : 8 - (2 - ニトロメチル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - 酢酸エチルエステル

20

ニトロメタン (5 . 0 0 g 、 4 . 4 m l 、 8 2 m m o l) を、テトラヒドロフラン (1 5 0 m l) 中の (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカ - 8 - イリデン) 酢酸エチルエステル (1 4 . 4 g 、 6 3 . 6 m m o l) およびテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド三水和物 (2 1 . 9 g 、 6 9 . 6 m m o l) の混合物に加え、混合物を 7 0 °C で 6 h 、 4 5 °C で 1 8 h 撪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、粗生成物 (4 0 . 0 g) を、メチル *tert* - ブチルエーテル / シクロヘキサン (1 : 3) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (4 0 0 g 、 2 0 × 7 . 5 c m) により精製した。

収量：1 4 . 8 g (8 1 %) 、無色の油状物。

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

30

【 0 3 4 0 】

ステップ 4 : 1 , 4 - ジオキサ - 1 0 - アザジスピロ [4 . 2 . 4 . 2] テトラデカン - 1 1 - オン

エタノール (1 7 0 m l) 中の 8 - (2 - ニトロメチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - 酢酸エチルエステル (5 . 0 0 g 、 1 7 . 4 m m o l) の溶液を、鉄粉末 (4 . 8 5 g 、 8 7 m m o l) 、塩化アンモニウム (2 3 . 0 g 、 4 3 0 m m o l) および水 (1 7 m l) の混合物に加え、次に混合物を 8 0 °C で 6 h 撪拌した。混合物を濾過し、フィルター上の残留物をエタノールで洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。得られた白色の固体 (1 0 g) を水 (8 0 m l) に取り、混合物を塩化メチレン (4 × 5 0 m l) で抽出した。

40

収量：3 . 0 4 g (8 3 %) 、白色の固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 6 2 ~ 1 . 6 8 (4 H , m) ; 1 . 7 0 ~ 1 . 7 5 (4 H , m) ; 2 . 2 2 (2 H , s) ; 3 . 1 9 (2 H , s) ; 3 . 9 4 (4 H , s) ; 5 . 8 0 (1 H , b r s) 。

【 0 3 4 1 】

ステップ 5 : 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 , 8 - ジオン

5 % 濃度の硫酸 (7 0 m l) 中の 1 , 4 - ジオキサ - 1 0 - アザジスピロ [4 . 2 . 4 . 2] テトラデカン - 1 1 - オン (3 . 0 1 g 、 1 4 . 2 m m o l) の溶液を、室温で 2

50

0 h 攪拌した。次に溶液を、氷で冷却しながら 2 N 水酸化ナトリウム溶液により pH 9 に調整し、次に塩化メチレン (10 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 1.80 g (76%)、白色の固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 1.90 ~ 2.04 (4H, m); 2.36 ~ 2.42 (6H, m); 3.33 (2H, s); 6.34 (1H, br s)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): 36.1; 37.9; 38.8; 41.6; 52.5; 176.8; 209.6。

【0342】

ステップ6: 8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル 10

40%濃度のジメチルアミン水溶液 (4.81 ml、34.1 mmol)、次にメタノール (10 ml) 中の 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 3, 8 - ジオン (1.19 g、7.12 mmol) の溶液、その後にシアン化カリウム (1.11 g、17.1 mmol) を、メタノール (2.3 ml) および 4 N 塩酸 (1.78 ml) の溶液に、氷で冷却しながら加えた。混合物を室温で 72 h 攪拌し、次に水 (20 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (3 x 10 ml) および塩化メチレン (3 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 1.30 g (83%)、白色の固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 1.58 ~ 1.74 (4H, m); 1.78 ~ 1.88 (2H, m); 2.00 ~ 2.17 (2H, m); 2.19 および 2.23 (2H, 2s); 2.35 および 2.36 (6H, 2s); 3.17 および 3.20 (2H, 2s); 5.90 (1H, br s)。 20

これは、ジアステレオ異性体混合物である。

【0343】

ステップ7: 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン

無水テトラヒドロフラン (50 ml) 中の 8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボニトリル (852 mg、3.85 mmol) の懸濁液を、無水ジエチルエーテル中のプロモ - (5 - メチル - 2 - チエニル) マグネシウム (3.2 ml、9.6 mmol) の 3 M 溶液にアルゴン下で滴加し、次に混合物を室温で一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (15 ml) を加えた後、相を分離し、水相を酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。 30

収量: 870 mg (78%)、わずかに橙色の固体。

ジアステレオ異性体は、1:2の比で存在する。

ジアステレオ異性体比は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの 3.22 ppm (極性ジアステレオ異性体) および 3.07 ppm (非極性ジアステレオ異性体) における HN-CH₂ 基の一重項の助けを借りて決定した。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 293.3、保持時間 = 2.2 分。 40

【0344】

ステップ8: 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (例 no. 96、非極性ジアステレオマー、および例 97、極性ジアステレオマー)

無水アセトニトリル (30 ml) 中のジ - tert - ブチルジカーボネート (2.14 g、9.8 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (110 mg、0.89 mmol) の溶液を、無水アセトニトリル (140 ml) および無水テトラヒドロフラン (60 ml) 中の 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン (ジアステレオマー混合物) (2.60 g、8.9 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 24 h 攪拌した。反応が完了しなかったので、 50

無水アセトニトリル (10 ml) 中のジ - tert - ブチルジカーボネート (700 mg、2.9 mmol) の溶液を再び加え、混合物を室温で週末にわたって攪拌した。次に溶媒を真空下で除去し、残留物を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、溶液を水 (3 × 50 ml) および飽和塩化ナトリウム溶液 (50 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (4.14 g) を、酢酸エチル/メタノール (9 : 1) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (400 g、20 × 7.5 cm) により精製した。

例 no. 96 (非極性ジアステレオ異性体)

収量: 926 mg (26%)、黄土色の固体。

融点: 138 ~ 140。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.40 ~ 1.51 (2H, m); 1.52 (9H, s); 1.70 ~ 1.81 (2H, m); 1.90 ~ 2.08 (4H, m); 2.11 (6H, s); 2.30 (2H, s); 2.46 (3H, s); 3.57 (2H, s); 6.61 (1H, d, $J = 3.4\text{ Hz}$); 6.68 (1H, dd, $J = 3.3$ および 0.8 Hz)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.2; 28.1; 32.2; 32.4; 34.1; 38.1; 45.8; 56.5; 59.5; 82.8; 124.5; 14.9; 138.0; 150.1; 173.5。

LC-MS: m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 393.4$ 、 $R_t = 2.8$ 分。

例 no. 97 (極性ジアステレオ異性体)

収量: 1.05 g (30%)、砂色の固体。

融点: 165 ~ 167。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.44 ~ 1.54 (2H, m); 1.49 (9H, s); 1.68 ~ 1.77 (2H, m); 1.86 ~ 2.10 (4H, m); 2.11 (6H, s); 2.43 (2H, s); 2.47 (3H, d, $J = 1.0\text{ Hz}$); 3.42 (2H, s); 6.62 (1H, d, $J = 3.5\text{ Hz}$); 6.68 (1H, dd, $J = 3.4$ および 1.1 Hz)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.2; 28.0; 32.2; 32.3; 34.2; 38.1; 45.0; 57.3; 59.6; 82.7; 124.5; 125.0; 138.1; 150.1; 173.3。

LC-MS: m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 393.4$ 、 $R_t = 3.1$ 分。

【0345】

例 no. 102

ステップ1: 8 - ジメチルアミノ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン (極性ジアステレオマー)

トリフルオロ酢酸 (5 ml) を、無水塩化メチレン (50 ml) 中の 8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (極性ジアステレオ異性体) (1.28 g、3.43 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 3 h 攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3 × 20 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 875 mg (94%)、白色の固体。

融点: 220 ~ 222。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.34 ~ 1.44 (2H, m); 1.72 ~ 1.81 (2H, m); 1.86 ~ 2.02 (2H, br s); 2.04 (6H, s); 2.16 ~ 2.29 (2H, m); 2.30 (2H, s); 3.01 (2H, s); 5.60 (1H, s); 7.26 ~ 7.32 (3H, m); 7.36 ~ 7.41 (2H, m)。

【0346】

ステップ2: 3 - ベンジル - 8 - ジメチルアミノ - 8 - フェニル - 3 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン (例 no. 102、極性ジアステレオマー)

10

20

30

40

50

カリウム *tert*-ブチレート (74 mg、0.66 mmol) を、無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の 8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ [4.5]デカン-3-オン (極性ジアステレオマー) (150 mg、0.55 mmol) の懸濁液に加え、混合物を室温で 40 min 攪拌した。次に臭化ベンジル (113 mg、79 μ l、0.66 mmol) を加え、混合物を室温で 18 h 攪拌した。酢酸エチル (50 ml) を加えた後、混合物を水 (3 \times 20 ml) で洗浄した。次に有機相を 5% 濃度のギ酸 (3 \times 20 ml) で抽出した。合わせた酸性水相を 5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 10 に調整し、酢酸エチル (3 \times 20 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (136 mg) を、塩化メチレン/メタノール (95 : 5) および 0.5% アンモニア (水中 25%) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (5 g、15 \times 0.9 cm) により精製した。

10

例 no. 102 (極性ジアステレオ異性体)

収量 : 102 mg (51%)、無色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 ~ 1.32 (2H, m) ; 1.63 ~ 1.72 (2H, m) ; 1.74 ~ 1.98 (2H, m) ; 2.00 (6H, s) ; 2.04 ~ 2.26 (2H, m) ; 2.42 (2H, m) ; 2.85 (2H, s) ; 4.38 (2H, s) ; 7.14 ~ 7.18 (2H, m) ; 7.20 ~ 7.26 (4H, m) ; 7.27 ~ 7.38 (4H, m)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 30.0 ; 30.1 ; 32.9 ; 35.8 ; 38.0 ; 43.5 ; 46.4 ; 58.2 ; 60.4 ; 126.6 ; 127.48 ; 127.5 ; 127.67 ; 127.73 ; 128.1 ; 128.6 ; 128.7 ; 136.5 ; 173.7。

20

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 363.4、R_t = 3.0 分。

【0347】

例 no. 119

3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ [4.5]デカン-3-イル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド

ステップ 1 : 8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ [4.5]デカン-3-オン

無水テトラヒドロフラン (30 ml) 中の 8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ [4.5]デカン-8-カルボニトリル (536 mg、2.4 mmol) の懸濁液を、テトラヒドロフラン (3 ml、6 mmol) 中のフェニルマグネシウムクロリドの 0 に冷却した 2 M 溶液にアルゴン下で滴加し、次に混合物を室温で 18 h 攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (15 ml) を加えた後、相を分離し、水相を酢酸エチル (3 \times 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

30

収量 : 601 mg (92%)、白色の固体 (粗生成物)。

ジアステレオ異性体混合物 : 極性 : 非極性の比 = 1 : 2。

ジアステレオ異性体比は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの 3.27 ppm (極性ジアステレオ異性体) および 3.02 ppm (非極性ジアステレオ異性体) における HN-CH₂ 基の一重項の助けを借りて決定した。

40

【0348】

ステップ 2 : 8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ [4.5]デカン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

無水テトラヒドロフラン (30 ml) 中の *tert*-ブチルジカーボネート (4.05 g、18.6 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (206 mg、1.68 mmol) の溶液を、無水アセトニトリル (300 ml) および無水テトラヒドロフラン (100 ml) 中の 8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ [4.5]デカン-3-オン (4.60 g、16.9 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 3 d 攪拌した。反応が完了しなかったため、無水アセトニトリル (10 ml) 中の *tert*-ブチルジカーボネート (2.00 g、9 mmol) の溶液を再び加え、混合物を 50 で

50

3 h、室温で18 h 攪拌した。次に溶媒を真空下で除去し、残留物を塩化メチレン(100 ml)に溶解し、溶液を水(3 × 50 ml)および飽和塩化ナトリウム溶液(50 ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(7.00 g)を、酢酸エチル/メタノール(9 : 1)を用いるフラッシュクロマトグラフィ(400 g、20 × 7.5 cm)により精製した。

非極性ジアステレオ異性体

収量：1.40 g (22%)、白色の固体。

融点：174 ~ 176。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 ~ 1.42 (2H, m) ; 1.53 (9H, s) ; 1.72 ~ 1.82 (2H, m) ; 1.96 ~ 2.03 (2H, m) ; 2.04 (6H, s) ; 2.10 ~ 2.24 (2H, m) ; 2.25 (2H, s) ; 3.61 (2H, s) ; 7.26 ~ 7.31 (3H, m) ; 7.36 ~ 7.41 (2H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 28.1 ; 30.0 ; 32.2 ; 34.3 ; 38.0 ; 45.8 ; 56.6 ; 60.1 ; 82.8 ; 126.8 ; 127.4 ; 127.8 ; 150.1 ; 173.4。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 373.4、R_t = 2.6分。

極性ジアステレオ異性体

収量：1.26 g (20%)、白色の固体。

融点：176 ~ 181。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 ~ 1.44 (2H, m) ; 1.48 (9H, s) ; 1.68 ~ 1.77 (2H, m) ; 1.90 ~ 2.03 (2H, m) ; 2.04 (6H, s) ; 2.15 ~ 2.30 (2H, m) ; 2.48 (2H, s) ; 3.36 (2H, s) ; 7.28 ~ 7.32 (3H, m) ; 7.36 ~ 7.42 (2H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 28.0 ; 29.8 ; 32.3 ; 34.5 ; 38.0 ; 44.9 ; 57.6 ; 60.3 ; 60.5 ; 82.7 ; 126.8 ; 127.5 ; 127.8 ; 136.2 ; 150.1 ; 173.4。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 373.4、R_t = 3.0分。

【0349】

ステップ3 : 8 - ジメチルアミノ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ[4.5]デカン - 3 - オン (非極性ジアステレオマー)

トリフルオロ酢酸(5 ml)を、無水塩化メチレン(50 ml)中の8 - ジメチルアミノ - 3 - オキシ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ[4.5]デカン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (非極性ジアステレオ異性体) (1.46 g、3.9 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で3 h 攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を塩化メチレン(50 ml)に溶解し、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(3 × 20 ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量：1.03 g (96%)、白色の固体。

融点：> 260。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.37 ~ 1.46 (2H, m) ; 1.76 ~ 1.84 (2H, m) ; 1.90 ~ 2.02 (2H, br s) ; 2.04 (6H, s) ; 2.06 (2H, s) ; 2.15 ~ 2.27 (2H, br s) ; 3.27 (2H, s) ; 5.60 (1H, s) ; 7.26 ~ 7.32 (3H, m) ; 7.36 ~ 7.42 (2H, m)。

【0350】

3 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキシ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ[4.5]デカン - 3 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミド (例119)

無水ジメチルスルホキシド(10 ml)中の水酸化ナトリウム(112 mg、2.8 mmol)の懸濁液を、室温で20 min 攪拌した。次に8 - ジメチルアミノ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ[4.5]デカン - 3 - オン (非極性ジアステレオマー) (190 mg、0.7 mmol) および無水ジメチルスルホキシド(2 ml)中の3 - クロロ - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル(98 mg、0.84 mmol)の溶液を、懸濁液に加え

10

20

30

40

50

た。反応混合物を、130 で18h 攪拌し、その後、更に3回にわたって無水ジメチルスルホキシド(1ml)中の3-クロロ-2,2-ジメチルプロパンニトリル(96mg、0.84mmol、毎回)の溶液を加え、混合物を130 で、合計30h 更に攪拌した。次に水酸化ナトリウム(112mg、2.8mmol)および無水ジメチルスルホキシド(1ml)中の3-クロロ-2,2-ジメチルプロパンニトリル(98mg、0.84mmol)の溶液を、反応混合物に再び加え、混合物を、無水ジメチルスルホキシド(1ml)中の3-クロロ-2,2-ジメチルプロパンニトリル(98mg、0.84mmol)の溶液が再び添加される前に、130 で18h 更に攪拌し、混合物を130 で18h 再び攪拌した。次に水(100ml)を混合物に加え、混合物を酢酸エチル(4×25ml)で抽出した。合わせた有機相を10%濃度のギ酸水溶液(4×25ml)で抽出し、合わせた酸性水相を4M水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、塩化メチレン(4×25ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。生成物を、分取薄層クロマトグラフィー[層厚1mm、20×20cm、濃縮域、2-プロパノール/シクロヘキサン(9:1)および1%NH₃(水中25%)]により粗生成物から単離した。

10

例119:

収量: 31mg (12%)、黄色の油状物。依然として汚染されている。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.16~1.28 (6H, m); 1.30~1.48 (2H, m); 1.64~1.84 (2H, m); 1.92~2.20 (12H, m); 3.34 (2H, s); 3.43 (2H, s); 5.44 (1H, br s); 6.53 (1H, br s); 7.24~7.32 (3H, m); 7.34~7.42 (2H, m)

20

¹³C-NMR (CDCl₃): 24.2; 24.3; 24.8; 29.5; 29.8; 30.1; 32.4; 32.6; 35.9; 36.1; 37.8; 43.5; 43.9; 51.5; 60.2; 126.8; 127.4; 127.6; 175.3; 175.5; 179.0; 179.7。

【0351】

例no. 124

ステップ1: 8-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

30

無水テトラヒドロフラン(140ml)中の8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(2.21g、10mmol)の懸濁液を、無水テトラヒドロフラン(20ml、40mmol)中のn-ブチルマグネシウムクロリドの2M溶液に、アルゴン下、0 で滴加し、混合物を室温で20h 攪拌した。次に飽和塩化アンモニウム溶液(50ml)を溶液に加えた。相を分離し、水相を塩化メチレン(3×20ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(3.97g)を塩化メチレンに取り、懸濁液を炭酸カリウム溶液で洗浄した。次に有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

収量: 1.88g (75%)、無色の油状物。時間とともに結晶化した。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.90および0.91 (3H, 2t, J = 7.2Hz); 1.14~1.47 (10H, m); 1.51~1.61 (2H, m); 1.67~1.82 (2H, m); 2.18および2.19 (2H, 2s); 2.21 (s, 6H); 3.15および3.18 (2H, 2s); 5.90および5.93 (1H, br s)。

40

これは、比がおよそ1:1のジアステレオ異性体混合物である。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 253.3、保持時間 = 1.3分。

【0352】

ステップ2: 8-ブチル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(極性および非極性ジアステレオ異性体)

ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.71g、12.4mmol)および4-ジ

50

メチルアミノピリジン (90 mg、0.75 mmol) を、無水アセトニトリル (60 ml) および無水テトラヒドロフラン (20 ml) 中の 8 - ブチル - 8 - ジメチルアミノ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン (1.84 g、7.3 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を 50 で 72 h 攪拌した。次にこれを真空下で濃縮した。残留物を塩化メチレン (100 ml) に取り、溶液を水 (3 × 80 ml) および飽和塩化ナトリウム溶液 (50 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (2.37 g) を、塩化メチレン/メタノール (95 : 5 ~ 9 : 1 ~ 4 : 1) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (200 g、20 × 5.7 cm) により精製した。

非極性ジアステレオ異性体：

収量：819 mg (32%)、橙色の固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.90 (3H, t, J = 7.1 Hz) ; 1.17 ~ 1.40 (10H, m) ; 1.51 (9H, s) ; 1.54 ~ 1.76 (4H, m) ; 2.21 (6H, s) ; 2.39 (2H, s) ; 3.49 (2H, s)。

極性ジアステレオ異性体：

収量：647 mg (25%)、黄色の油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.90 (3H, t, J = 7.1 Hz) ; 1.22 ~ 1.48 (10H, m) ; 1.53 (9H, s) ; 1.58 ~ 1.76 (4H, m) ; 2.25 (6H, s) ; 2.39 (2H, s) ; 3.52 (2H, s)。

混合画分：

収量：310 mg (12%)、黄色の油状物。

【0353】

ステップ 3 : 8 - ブチル - 8 - ジメチルアミノ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン (極性ジアステレオ異性体)

トリフルオロ酢酸 (12.5 ml) を、無水塩化メチレン (50 ml) 中の 8 - ブチル - 8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル - 極性ジアステレオ異性体 (603 mg、1.71 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 4 h 攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を塩化メチレン (50 ml) に取り、溶液を 25% 濃度の炭酸カリウム溶液 (3 × 20 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

極性ジアステレオ異性体：

収量：365 mg (85%)、黄色を帯びた固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz) ; 1.11 ~ 1.48 (10H, m) ; 1.53 ~ 1.64 (2H, m) ; 1.69 ~ 1.79 (2H, m) ; 2.17 (2H, s) ; 2.21 (6H, s) ; 3.17 (2H, s) ; 6.10 (br s, 1H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃) : 14.1 ; 23.7 ; 26.5 ; 28.3 ; 30.7 (2C) ; 31.9 (2C) ; 37.3 (2C) ; 39.0 ; 44.0 ; 52.6 ; 56.2 ; 177.9。

【0354】

ステップ 4 : 8 - ブチル - 8 - ジメチルアミノ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン (非極性ジアステレオ異性体)

トリフルオロ酢酸 (12.5 ml) を、無水塩化メチレン (50 ml) 中の 8 - ブチル - 8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 2 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル - 非極性ジアステレオ異性体 (740 mg、2.09 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 2 h 攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を塩化メチレン (50 ml) に取り、溶液を 25% 濃度の炭酸カリウム溶液 (3 × 20 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。

非極性ジアステレオ異性体：

収量：416 mg (79%)、黄色の固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz) ; 1.16 ~ 1.

10

20

30

40

50

4.3 (10H, m); 1.58 ~ 1.78 (4H, m); 2.19 (2H, s); 2.22 (6H, s); 3.14 (2H, s); 5.97 (br s, 1H)。

^{13}C -NMR (CDCl₃): 14.1; 23.8; 26.6; 28.6; 30.6 (2C); 31.8 (2C); 37.3 (2C); 39.1; 42.1; 54.6; 177.7。

【0355】

ステップ5: 3-ベンジル-8-ブチル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン(例no. 124、極性ジアステレオ異性体)

無水ジメチルスルホキシド(5ml)中の水酸化ナトリウム(96mg、2.39mmol)の懸濁液を、室温で40min攪拌した。次に8-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(極性ジアステレオ異性体、151mg、0.6mmol)および臭化ベンジル(102mg、71 μ l、0.6mmol)を懸濁液に加え、混合物を室温で5h攪拌した。更に2回にわたって臭化ベンジル(71 μ l、0.6mmol、毎回)を懸濁液に加え、混合物を50 $^{\circ}$ Cで合計36時間攪拌した。次に水(100ml)を反応混合物に加え、溶液を酢酸エチル(4 \times 25ml)で抽出した。合わせた有機相を10%濃度のギ酸水溶液(4 \times 25ml)で抽出した。合わせた酸性水相を4M水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、塩化メチレン(4 \times 25ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(18g、20 \times 2.0cm)により精製した。

例124(極性ジアステレオ異性体)

収量: 76mg(37%)、無色の油状物。

^1H -NMR (CDCl₃): 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz); 1.07 ~ 1.80 (12H, m); 2.15 ~ 2.25 (2H, m); 2.19 (6H, s); 2.31 (2H, s); 3.03 (2H, s); 4.44 (2H, s); 7.18 ~ 7.40 (5H, m)。

^{13}C -NMR (CDCl₃): 14.1; 26.4; 28.3; 30.6; 32.0; 35.6; 37.2; 46.5; 55.8; 57.3; 127.5; 128.0; 128.4; 136.5; 174.0。

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 343.4、R_t = 3.0分。

【0356】

例no. 125

ステップ1: 4-[2-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキシエチル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

N, N'-カルボニルジイミダゾール(211mg、1.3mmol)を無水テトラヒドロフラン(10ml)中の1-Boc-4-ピペリジン-酢酸(317mg、1.3mmol)の溶液に加え、混合物を還流下で2h攪拌した(CO₂の発生)。次にテトラヒドロフラン(10ml)中のジメチル-(8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン(例no. 119、260mg、1.0mmol)の溶液を室温で溶液に加え、混合物を還流下で更に2h攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチル(50ml)に溶解し、溶液を水(2 \times 10ml)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(570mg)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(40g、18 \times 2.6cm)により精製した。

収量: 256mg(53%)、無色の油状物。

^1H -NMR (CDCl₃): 1.05 ~ 1.19 (2H, m); 1.25 ~ 1.34 (2H, m); 1.44 (4H, s); 1.45 (5H, s); 1.51 ~ 1.77 (6H, m); 1.81 ~ 1.99 (3H, m); 2.03 (3H, s); 2.05 (3H, s); 2.12 ~ 2.20 (2H, m); 2.20 ~ 2.28 (1H, m); 2.32 ~ 2

. 44 (1H, m); 2.63 ~ 2.80 (2H, m); 3.30 ~ 3.30 (4H, m); 3.98 ~ 4.17 (2H, m); 7.23 ~ 7.33 (3H, m); 7.33 ~ 7.43 (2H, m)。

NMRスペクトルは、時々、二重シグナルセット(回転異性体)を示す。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 484.4、保持時間 = 3.2分。

【0357】

ステップ2: 1 - (8 - ジメチルアミノ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ[4.5]デカ - 2 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イルエタノン

1, 4 - ジオキサン(2ml)中の塩化水素の4M溶液を、無水1, 4 - ジオキサン(2ml)中の4 - [2 - (8 - ジメチルアミノ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ[4.5]デカ - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル(110mg、0.23mmol)の溶液に加え、混合物を室温で2h撹拌した。次に揮発構成要素を真空下で除去し、残留物(130ml)をメタノール(15ml)に溶解し、1M炭酸カリウム溶液(0.5ml、0.5mmol)を溶液に加えた。次に溶媒を真空下で再び除去し、残留物を真空下で乾燥した。

10

収量: 200mg(粗生成物)

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 384.4、保持時間 = 2.0分。

【0358】

ステップ3: 1 - [8 - (ジメチルアミノ) - 8 - フェニル - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 3 - イル] - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - エタノン(例no. 125、ジアステレオ異性体1)

20

37%濃度のホルマリン水溶液(430μl、5.75mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(58mg、0.96mmol)を、メタノール(5ml)中の粗生成物1 - (8 - ジメチルアミノ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ[4.5]デカ - 2 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イルエタノン(240mg、最大0.22mmol)の溶液に加え、混合物を室温で30min撹拌した。酢酸(0.3ml)を加えた後、混合物を室温で更に2h再び撹拌した。次に飽和炭酸カリウム溶液(10ml)を反応溶液に加え、混合物を塩化メチレン(20mlおよび3×10ml)で抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液(10ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。この粗生成物(84mg)およびOG1567の粗生成物(70mg)を合わせ、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)、続いてメタノールおよび0.5%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(12g、18×1.6cm)により精製した。

30

例no. 125(ジアステレオ異性体1)

収量: 96mg(54%)、無色の粘性油状物。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.23 ~ 1.37(4H, m); 1.52 ~ 1.57(1H, m); 1.58 ~ 1.68(3H, m); 1.72 ~ 1.80(2H, m); 1.80 ~ 1.91(3H, m); 1.91 ~ 2.01(3H, m); 2.025(2.7H, s); 2.034(3.3H, s); 2.14 ~ 2.19(2H, m); 2.25(1.3H, s); 2.26(1.7H, s); 2.28 ~ 2.37(1H, m); 2.77 ~ 2.87(2H, m); 3.33(1H, s); 3.38 ~ 3.49(3H, m); 7.26 ~ 7.33(3H, m); 7.41 ~ 7.34 ~ 7.41(2H, m)。

40

NMRスペクトルは、時々、二重シグナルセット(回転異性体)を示す。

¹³C-NMR(CDCl₃): 30.1; 30.9; 31.2; 31.4; 32.2; 32.3; 32.5; 35.9; 38.0; 38.1; 40.3; 41.0; 41.4; 42.3; 43.9; 45.2; 46.4; 55.2; 55.8; 56.6; 60.7; 126.5; 126.7; 127.56; 127.61, 127.68; 127.75; 170.8。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 398.4(100%)および[MH-NHMe₂]⁺ = 353.3(28%)、R_t = 2.2分。

50

【0359】

例 no. 126

ステップ1: 4 - [2 - (8 - ジメチルアミノ - 8 - チオフェン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

N, N' - カルボニルジイミダゾール (422 mg, 2.6 mmol) を無水テトラヒドロフラン (20 ml) 中の 1 - Boc - 4 - ピペリジン - 酢酸 (640 mg, 2.6 mmol) の溶液に加え、混合物を還流下で 2 h 撹拌した (CO₂ の発生)。次にテトラヒドロフラン (20 ml) 中のジメチル - (8 - チオフェン - 2 - イル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) - アミン (例 no. 21, 529 mg, 2.0 mmol) の溶液を室温で溶液に加え、混合物を還流下で更に 3 h 撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチル (80 ml) に溶解し、溶液を水 (3 × 15 ml) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物 (1.3 g) を、塩化メチレン/メタノール (95 : 5 9 : 1) を用いるフラッシュクロマトグラフィー (80 g, 18 × 4 cm) により精製した。

収量: 540 mg (55%)、白色の固形泡状物。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.05 ~ 1.18 (2 H, m) ; 1.33 ~ 1.42 (2 H, m) ; 1.44 (4 H, s) ; 1.45 (5 H, s) ; 1.58 ~ 1.63 (1 H, m) ; 1.63 ~ 1.76 (6 H, m) ; 1.84 ~ 1.96 (1 H, m) ; 1.97 ~ 2.07 (2 H, m) ; 2.08 (3 H, s) ; 2.11 (3 H, s) ; 2.13 ~ 2.24 (3 H, m) ; 2.80 ~ 2.65 (2 H, m) ; 3.29 (1.2 H, s) ; 3.36 (0.8 H, s) ; 3.43 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz) ; 3.47 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz) ; 3.99 ~ 4.15 (2 H, m) ; 6.83 ~ 6.87 (1 H, m) ; 7.00 ~ 7.07 (1 H, m) ; 7.20 ~ 7.26 (1 H, m)。

NMR スペクトルは、時々、二重シグナルセット (回転異性体) を示す。

LC - MS : m/z : [M + H]⁺ = 490.4、保持時間 = 3.2 分。

【0360】

ステップ2: 1 - (8 - ジメチルアミノ - 8 - チオフェン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イルエタノン

1, 4 - ジオキサン (3 ml) 中の塩化水素の 4 M 溶液を、無水 1, 4 - ジオキサン (3 ml) 中の 4 - [2 - (8 - ジメチルアミノ - 8 - チオフェン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル) - 2 - オキソエチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (525 mg, 1.07 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 1.5 h 撹拌した。次に揮発構成要素を真空下で除去した。1, 4 - ジオキサン (× 2) を残留物に繰り返し加え、混合物をそれぞれの場合に改めて真空下で濃縮した。組成生物 (870 ml) をメタノール (5 ml) に溶解し、1 M 炭酸カリウム溶液 (2.2 ml, 2.2 mmol) を溶液に加えた。次に溶媒を真空下で再び除去し、残留物を真空下で乾燥した。

収量: 550 mg (粗生成物)

LC - MS : m/z : [M + H]⁺ = 390.3、保持時間 = 2.0 分。

【0361】

ステップ3: 1 - [8 - (ジメチルアミノ) - 8 - チオフェン - 2 - イル - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - イル] - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - エタノン (例 no. 126、ジアステレオ異性体 1)

37% 濃度のホルマリン水溶液 (2 ml, 26.8 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (282 mg, 4.5 mmol) を、メタノール (20 ml) 中の粗生成物 1 - (8 - ジメチルアミノ - 8 - チオフェン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカ - 2 - イル) - 2 - ピペリジン - 4 - イルエタノン (540 mg、最大 1.07 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 30 min 撹拌した。酢酸 (1.0 ml) を加えた後、混合物を室温で更に 2 h 再び撹拌した。次に飽和炭酸カリウム溶液 (30 ml) を反応溶

10

20

30

40

50

液に加え、混合物を塩化メチレン(40 ml および 3 × 30 ml)で抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液(10 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(621 mg)を、塩化メチレン/メタノール(95:5)および1%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(55 g、2.4 × 2.8 cm)により精製した。

例 no. 126 (ジアステレオ異性体 1)

収量: 287 mg (66%)、無色の粘性油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.28 ~ 1.45 (4H, m); 1.57 ~ 1.81 (6H, m); 1.82 ~ 2.07 (6H, m); 2.09 (2.5H, s); 2.11 (3.5H, s); 2.13 ~ 2.20 (3H, m); 2.29 (3H, s); 2.82 ~ 2.90 (2H, m); 3.30 (1.2H, s); 3.36 (0.8H, s); 3.41 ~ 3.50 (2H, m); 6.83 ~ 6.86 (1H, m); 7.01 ~ 7.06 (1H, m); 7.21 ~ 7.26 (1H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃): 31.1; 31.2; 32.1; 32.2; 32.2; 32.9; 33.4; 35.5; 37.0; 38.1; 40.1; 40.9; 41.3; 42.0; 43.9; 45.2; 46.2; 46.3; 55.4; 55.7; 56.7; 59.9; 123.3; 123.5; 124.9; 125.0; 126.2; 126.3; 170.7。

NMR スペクトルは、時々、二重シグナルセット(回転異性体)を示す。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 404.3 (100%) および [MH-NHMe₂]⁺ = 359.3 (18%)、保持時間 = 0.4 分。

【0362】

例 no. 127

ステップ 1: 3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-イルメチル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-ホルミルアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(270 mg、1.46 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(385 mg、6.13 mmol)を、メタノール(15 ml)中のジメチル-(8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン(例 no. 119、377 mg、1.46 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で30 min 攪拌した。酢酸(1.5 ml)を加えた後、混合物を室温で更に4 h 再び攪拌した。次に飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 ml)を反応溶液に加え、混合物を塩化メチレン(3 × 30 ml)で抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液(10 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物(630 mg)を、塩化メチレン/メタノール(9:1)および1.2%アンモニア(水中25%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(60 g、12 × 4 cm)により精製した。

収量: 420 mg (67%)、無色の油状物。

¹H-NMR (CDCl₃): 1.21 ~ 1.32 (2H, m); 1.44 (1H, m); 1.60 ~ 1.70 (2H, m); 1.78 ~ 1.96 (2H, m); 2.04 (6H, s); 2.25 (2H, br s); 2.42 (2H, s); 2.46 (2H, t, J = 6.8 Hz); 2.59 ~ 2.64 (2H, m); 2.65 ~ 2.73 (1H, m); 3.60 (2H, dd, J = 8.4 および 5.3 Hz); 4.00 (2H, t, J = 8.1 Hz); 7.23 ~ 7.34 (3H, m); 7.34 ~ 7.42 (2H, m)。

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 428.6、R_t = 2.2 分。

【0363】

ステップ 2: (2-アゼチジン-3-イルメチル-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-ジメチルアミン

1,4-ジオキサン(4 ml)中の塩化水素の4 M 溶液を、無水1,4-ジオキサン(4 ml)中の3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカ-2-イルメチル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(412 m

10

20

30

40

50

g、0.96 mmol)の溶液に加え、混合物を室温で2.5 h 攪拌した。次に揮発構成要素を真空下で除去した。1,4-ジオキサン(x2)を残留物に繰り返し加え、混合物をそれぞれの場合に改めて真空下で濃縮した。組成生物(480 ml)をメタノール(8 ml)に溶解し、4 M水酸化ナトリウム溶液(750 μ l、3.0 mmol)を溶液に加えた。次に溶媒を真空下で再び除去し、残留物を真空下で乾燥した。

収量：390 mg (粗生成物)

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 328.3、保持時間 = 0.2分。

【0364】

ステップ3 : 1 - [3 - [8 - (ジメチルアミノ) - 8 - フェニル - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 3 - イル] - メチル] - アゼチジン - 1 - イル] - エタノン (例 no. 127、ジアステレオ異性体1)

無水酢酸(196 mg、180 μ l、1.92 mmol)を、塩化メチレン(15 ml)中の粗生成物(2 - アゼチジン - 3 - イルメチル - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ[4.5]デカ - 8 - イル) - ジメチルアミン(390 mg、最大0.96 mmol)およびトリエチルアミン(194 ml、266 μ l、1.92 mmol)の溶液に加え、次に混合物を室温で20 h 攪拌した。その後、飽和重炭酸ナトリウム溶液(10 ml)を加え、相を分離し、水相を塩化メチレン(3 x 10 ml)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去した。粗生成物(400 mg)を、塩化メチレン/メタノール(9 : 1)および1%アンモニア(水中2.5%)を用いるフラッシュクロマトグラフィー(30 g、23 x 2.5 cm)により精製した。

例 no. 127 (ジアステレオ異性体1)

収量：160 mg (45%)、無色の油状物。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.22 ~ 1.32 (2H, m) ; 1.43 (2H, t, J = 6.9 Hz) ; 1.61 ~ 1.70 (2H, m) ; 1.85 (3H, s) ; 1.95 ~ 2.10 (2H, m) ; 2.03 (6H, s) ; 2.26 (2H, br s) ; 2.36 ~ 2.54 (4H, m) ; 2.55 ~ 2.67 (2H, m) ; 2.66 ~ 2.78 (1H, m) ; 3.65 (1H, dd, J = 9.8 および 5.4 Hz) ; 3.80 (1H, dd, J = 8.4 および 5.3 Hz) ; 4.03 ~ 4.09 (1H, m) ; 4.18 (1H, t, J = 8.1 Hz) ; 7.27 ~ 7.42 (5H, m)。

¹³C-NMR (CDCl₃) : 18.6 ; 27.7 ; 31.0 ; 34.4 ; 38.0 ; 41.3 ; 50.8, 51.9 ; 53.7 ; 54.8 ; 60.1, 65.7, 126.5, 127.6 ; 127.7 ; 170.7。

LC-MS : m/z : [M+H]⁺ = 370.4、R_t = 0.3分。

【0365】

記載された一般的な合成の説明に従い、例として提示された具体的な合成例に類似して、以下の例を、極性および非極性前駆体(8 - ベンジル - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - オン、(8 - ベンジル - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) - ジメチルアミン、8 - ジメチルアミノ - 8 - フェニル - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - オン、8 - (ジメチルアミノ) - 8 - フェニル - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 2 - オン、8 - プチル - 8 - ジメチルアミノ - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - オン、8 - ジメチルアミノ - 8 - チオフェン - 2 - イル - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - オン、ジメチル - (8 - チオフェン - 2 - イル - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) - アミン、8 - (ジメチルアミノ) - 8 - チオフェン - 2 - イル - 2 - アザスピロ[4.5]デカン - 3 - オン、8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - オン、ジメチル - [8 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル] - アミン、ジメチル - (8 - フェニル - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) - アミン、8 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - ジメチルアミノ - 3 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - オン、8 - (シクロペンチルメチル) - N, N - ジメチル - 2 - アザスピロ[4.5]デカン - 8 - アミン、8 - シクロペンチル - N, N - ジメチル

ル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - アミン、 (8 - (ジメチルアミノ) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) (フェニル) メタノン (8 - (ジメチルアミノ) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) (チオフェン - 2 - イル) メタノン 8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 8 - (チオフェン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン、 8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン、 8 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 8 - ジメチルアミノ - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - オン、 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 3 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オン) から、アシル化、アリール化、アルキル化、還元的アミノ化、またはアミドの還元によって調製した。

【 0 3 6 6 】

【表 2】

例 No.	ジアステレオマー*	ビルディングブロック/方法/収率	LC-MS [M+H] ⁺ /保持時間	NMR スペクトル	
18	1	ビルディングブロック No.1/ アシル化/ 36%	[M+H] ⁺ = 384.6, 保持時間 = 1.4 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.38-1.46 (2 H, m); 1.58-1.74 (6 H, m); 2.05 (6 H, m); 2.13 (2 H, s); 2.46 (3 H, s); 3.33 (1 H, s); 3.48 (1 H, t); 3.56 (1 H, s); 6.68 (1 H, t); 6.59-6.68 (2 H, m); 7.34 (1 H, m); 7.83 (1 H, m); 8.63 (1 H, m); 8.76 (1 H, s).	
19	1	ビルディングブロック No.1/ アシル化/ 24%	[M+H] ⁺ = 384.5, 保持時間 = 1.7 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.15-1.40 (2 H, m); 1.52-1.71 (6 H, m); 1.98 (6 H, s); 2.06 (2 H, s); 2.40 (3 H, s); 3.20 (1 H, s); 3.35 (1 H, m); 3.48 (1 H, s); 3.61 (1 H, m); 6.56 (1 H, m); 6.61 (1 H, m); 7.30 (2 H, m); 8.62 (2 H, m).	10
20	1	ビルディングブロック No.1/ アシル化/ 11%	[M+H] ⁺ = 384.1, 保持時間 = 3.1 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.36-1.47 (2 H, m); 1.63-1.67 (4 H, m); 1.70-1.76 (2 H, m); 2.05 (4 H, s); 2.10 (4 H, s); 2.44 (3 H, s); 3.56 (1 H, s); 3.60 (1 H, s); 3.67 (1 H, t); 3.77 (1 H, t); 6.64 (2 H, m); 7.30 (1 H, m); 7.76 (2 H, m); 8.55 (1 H, m).	
21	1	ビルディングブロック No.1/ アルキル化/ 9%	[M+H] ⁺ = 355.1, 保持時間 = 4.1 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.43-1.50 (2 H, m); 1.69-1.77 (4 H, m); 1.90 (2 H, m); 2.14 (6 H, s); 2.18 (2 H, m); 2.49 (3 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.31 (2 H, t); 6.54 (2 H, d); 6.67 (3 H, m); 7.23 (2 H, m).	20
22	1	例 no.18/ 還元/ 51%	[M+H] ⁺ = 370.1, 保持時間 = 1.7 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.34-1.41 (2 H, m); 1.50 (2 H, t); 1.62-1.68 (2 H, bm); 1.76 (2 H, bs); 2.06 (8 H, s); 2.37 (2 H, s); 2.44 (3 H, s); 2.53 (2 H, m); 3.55 (2 H, s); 6.58 (1 H, m); 6.65 (1 H, m); 7.20 (1 H, m); 7.62 (1 H, m); 8.46 (1 H, m); 8.53 (1 H, m).	
23	1	例 no.19/ 還元/ 39%	[M+H] ⁺ = 370.1, 保持時間 = 1.7 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.40 (2 H, m); 1.52 (2 H, t); 1.64-1.70 (2 H, bm); 1.78 (2 H, bs); 2.07 (8 H, s); 2.39 (2 H, s); 2.45 (3 H, s); 2.54 (2 H, t); 3.55 (2 H, s); 6.60 (1 H, m); 6.66 (1 H, m); 7.23 (2 H, m); 8.50 (2 H, m).	30
24	1	ビルディングブロック No.2/ アシル化/ 82%	[M+H] ⁺ = 369.2, 保持時間 = 2.8 分	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 1.41 (2 H, m); 1.60-1.80 (5 H, m); 2.03 (4 H, s); 2.12 (5 H, s); 3.31 (1 H, s); 3.45 (1 H, t); 3.55 (1 H, s); 3.66 (1 H, t); 6.85 (1 H, m); 7.04 (1 H, m); 7.24 (1 H, m); 7.38 (3 H, m); 7.49 (2 H, m).	
25	1	ビルディングブロック No.2/ アシル化/ 84%	[M+H] ⁺ = 370.2, 保持時間 = 2.0 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.35 (2 H, m); 1.51-1.72 (4 H, b m); 1.94 (4 H, s); 2.02 (4 H, s); 3.17 (2 H, d); 3.30 (2 H, m); 3.45 (1 H, s); 3.56 (1 H, t); 6.74 (1 H, m); 6.93 (1 H, m); 7.14 (1 H, m); 7.27 (2 H, m); 8.58 (2 H, m).	
26	1	ビルディングブロック No.2/ アシル化/ 81%	[M+H] ⁺ = 370.1, 保持時間 = 2.1 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.32-1.41 (2 H, b m); 1.54-1.72 (5 H, b m); 1.95 (4 H, s); 2.03 (4 H, s); 3.26 (2 H, s); 3.41 (1 H, t); 3.60 (2 H, m); 6.75 (1 H, m); 6.95 (1 H, m); 7.16 (1 H, m); 7.27 (1 H, m); 7.76 (1 H, m); 8.58 (1 H, m); 8.69 (1 H, m).	40

27	1	ビルディング ブロック No.2/ アシル化/ 65%	[M+H] ⁺ = 370.2, 保 持時間 =1.6 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.34 (2 H, m); 1.59 (3 H, m); 1.74 (2 H, m); 2.03 (5 H, s); 2.06 (4 H, m); 3.52 (1 H, s); 3.56 (1 H, s); 3.63 (1 H, t); 3.73 (1 H, t); 6.79 (1 H, m); 6.96 (1 H, m); 7.15 (1 H, m); 7.25 (1 H, m); 7.70 (2 H, m); 8.51 (1 H, m).	
29	1	例 no.25/ 還元/ 33%	[M+H] ⁺ = 356.2, 保 持時間 =0.6 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.35 (2 H, m); 1.51-1.72 (4 H, b m); 1.94 (4 H, s); 2.02 (4 H, s); 3.17 (2 H, d); 3.30 (2 H, m); 3.45 (1 H, s); 3.56 (1 H, t); 6.74 (1 H, m); 6.93 (1 H, m); 7.14 (1 H, m); 7.27 (2 H, m); 8.58 (2 H, m).	
30	1	例 no.26/ 還元/ 81%	[M+H] ⁺ = 356.2, 保 持時間 =0.6 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.37 (2 H, m); 1.51 (2 H, t); 1.68 (2 H, m); 1.85 (3 H, b s); 2.06 (7 H, s); 2.38 (2 H, s); 2.53 (2 H, t); 3.56 (2 H, s); 6.82 (1 H, d); 7.02 (1 H, t); 7.22 (2 H, m); 7.63 (1 H, m); 8.47 (1 H, m); 8.54 (1 H, d).	10
31	1	ビルディング ブロック No.2/ アルキル化/ 16%	[M+H] ⁺ = 341.2, 保 持時間 =2.3 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.45 (2 H, m); 1.75 (4 H, t); 1.97 (2 H, t); 2.14 (6 H, s); 2.21 (2 H, b s); 3.21 (2 H, s); 3.33 (2 H, t); 6.53 (2 H, d); 6.66 (1 H, t); 6.88 (1 H, m); 7.07 (1 H, m); 7.23 (3 H, m).	
32	1	ビルディング ブロック No.2/ アシル化/ 76%	[M+H] ⁺ = 365.2, 保 持時間 =3.3 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.6, 10.3 および 3.6 Hz); 1.46 (9 H, s); 1.54–1.61 (2 H, m); 1.62–1.72 (2 H, m); 1.88 (1.2 H, t, J = 11.9 Hz); 1.98 (0.8 H, t, J = 11.9 Hz); 2.09 (2 H, s); 2.11 (4 H, s); 2.17–2.25 (2 H, m); 3.19 (1.2 H, s); 3.23 (0.8 H, s); 3.31 (0.8 H, t, J = 7.3 Hz); 3.36 (1.2 H, t, J = 7.1 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.02–7.06 (1 H, m); 7.22–7.25 (1 H, m). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 28.6; 31.3; 31.4; 32.9; 33.5; 36.6; 36.8; 38.1; 40.7; 41.5, 44.0; 44.7; 55.6, 60.0; 78.9; 79.0; 123.3; 123.4; 124.9; 125.1; 126.1; 126.3; 154.8.	20
34	1	ビルディング ブロック No.2/ アシル化/ 61%	[MH– HNMe ₂] ⁺ = 344.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 389.3 (35 %), 保 持時間 =3.0 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.44 (2 H, ddd, J = 13.4, 10.1 および 3.6 Hz); 1.63–1.79 (4 H, m); 1.84–2.04 (2 H, m); 2.05–2.23 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.50 (3 H, s); 3.52–3.81 (4 H, m); 6.71–6.74 (1 H, m); 6.86 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.02–7.11 (1 H, m); 7.20–7.28 (1 H, m); 7.33 (1 H, d, J = 3.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.4; 31.1; 32.9; 33.3; 35.2; 37.6; 38.1; 39.7; 42.6; 45.5; 47.1; 53.4; 57.0; 58.5; 59.9; 123.4; 124.9; 125.6; 126.3; 130.2; 136.6; 144.7; 162.0.	30
35	1	ビルディング ブロック No.2/ 還元的アミノ 化/ 64%	[MH– HNMe ₂] ⁺ = 316.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 361.3 (6 %), 保 持時間 =1.0 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.6, 10.4 および 3.4 Hz); 1.53 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.67–1.75 (2 H, m); 1.83–1.97 (2 H, m); 2.08–2.18 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.49 (2 H, s); 2.61 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.80 (2 H, s); 6.86 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 6.89–6.91 (1 H, m); 6.93 (1 H, dd, J = 5.9 および 3.4 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 および 1.3 Hz); 7.20 (1 H, dd, J = 5.0 および 1.3 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.6; 34.2; 38.1; 41.0; 53.2; 53.4; 54.6; 60.2; 64.6; 123.5; 124.6; 125.3; 126.3; 126.3; 142.5.	40

36	1	例 no.36/ 還元/ 82%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 330.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 375.3 (15 %), 保 持時間 =2.1 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.5, 10.4 および 3.4 Hz); 1.53 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.67–1.75 (2 H, m); 1.84–1.95 (2 H, m); 2.06–2.19 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.45 (3 H, d, J = 0.7 Hz); 2.49 (2 H, s); 2.61 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.72 (2 H, s), 6.55–6.57 (1 H, m); 6.68 (1 H, d, J = 3.2 Hz); 6.86 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.8 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.0 およ び 0.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.4; 29.9; 33.6; 34.2; 38.1; 41.0; 53.1; 54.7; 60.1; 64.4; 123.5; 124.4; 125.4; 126.2; 139.2.	10
28	1	ビルディング ブロック No.2/ アシル化/ 75%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 330.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 375.3 (80 %), 保 持時間 =2.8 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.45 (2 H, ddd, J = 13.5, 10.0 および 3.6 Hz); 1.66–1.80 (4 H, m); 1.86–2.24 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 3.58 (0.7 H, s); 3.65 (1.3 H, s); 3.70 (1.3 H, t, J = 7.2 Hz); 3.79 (0.7 H, t, J = 7.2 Hz); 6.87 (1 H, d, J = 3.1 Hz); 7.03–7.09 (2 H, m); 7.23–7.28 (1 H, m); 7.46 (1 H, dd, J = 5.0 および 0.6 Hz); 7.51 (1 H, d, J = 3.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.0; 31.2; 32.9; 33.2; 35.2; 37.6; 38.0; 39.7; 42.6; 45.6; 47.3; 57.0; 58.6; 59.9; 123.4; 124.9; 126.2, 126.4; 127.1; 129.5; 129.6; 139.3; 162.1.	10
36	1	ビルディング ブロック No.2/ アシル化/ 64%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 344.2 (95 %) [M+H] ⁺ = 389.3 (100 %), 保 持時間 =2.9 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.36–1.46 (2 H, m); 1.63–1.72 (4 H, m); 1.76–1.92 (2 H, m); 1.98–2.22 (8 H, m); 2.32 (3 H, s); 3.30–3.70 (4 H, m); 6.82–6.86 (2 H, m); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22–7.25 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.0; 30.8; 33.2; 35.6; 38.1; 41.9; 44.4; 58.4; 60.0; 123.5; 125.0; 125.4; 126.3; 130.0; 131.0; 138.3; 164.4.	20
39	1	ビルディング ブロック No.2/ アシル化/ 62%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 348.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 393.3 (60 %), 保 持時間 =2.9 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.40–1.49 (2 H, m); 1.64–1.82 (4 H, m); 1.88–2.05 (2 H, m); 2.06–2.24 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 3.52–3.81 (4 H, m); 6.46 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.85– 6.87 (1 H, m); 7.03–7.07 (1 H, m); 7.15 (1 H, t, J = 3.8 Hz); 7.23–7.27 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.0; 32.9; 33.3; 35.0; 37.5; 38.1; 42.8; 45.9; 47.0; 57.2; 58.3; 59.9; 108.2 (d, J = 12 Hz); 123.5; 124.9; 126.3; 127.0 (d, J = 5 Hz); 128.7 (d, J = 3 Hz); 142.1; 143.5; 161.1; 168.8 (d, J = 294 Hz).	30
40	1	例 no.39/ 還元/ 46%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 334.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 379.3 (5 %), 保 持時間 =1.9 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.4 および 10.3 Hz); 1.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.66–1.74 (2 H, m); 1.80– 1.94 (2 H, m); 2.06–2.19 (8 H, m); 2.44 (2 H, s); 2.57 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 3.62 (2 H, d, J = 2.9 Hz); 6.24 (1 H, dd, J = 3.8 および 1.7 Hz); 6.43–6.46 (1 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 0.7 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 および 3.6 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.8; 34.2; 38.1; 41.1; 53.2; 55.4; 59.7; 64.8; 105.7 (d, J = 11 Hz); 120.5 (d, J = 4 Hz); 123.3; 125.0; 126.2; 131.8; 164.9 (d, J = 288 Hz).	40

41	1	ビルディング ブロック No.2/ 還元的アミノ 化/ 39%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 329.3 (100 %), 保持時間 =0.6 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.35–1.44 (2 H, m); 1.53 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.66–1.74 (2 H, m); 1.78–1.92 (2 H, m); 2.07 (6 H, s); 2.08–2.15 (2 H, m); 2.40 (2 H, s); 2.54 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.60 (2 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.9 Hz); 7.39–7.44 (1 H, m); 8.33–8.37 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.7; 34.2; 38.1; 41.2; 53.6; 57.0 (d, J = 1 Hz); 59.6; 65.5; 122.7 (d, J = 18 Hz); 123.2; 124.9; 126.2; 136.6 (d, J = 23 Hz); 137.0 (d, J = 3 Hz); 145.6 (d, J = 4 Hz); 159.7 (d, J = 256 Hz).	10
42	1	ビルディング ブロック No.2/ 還元的アミノ 化/ 38%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 329.2 (100 %), 保持時間 =0.5 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.44 (2 H, m); 1.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.65–1.74 (2 H, m); 1.75–2.05 (4 H, m); 2.07 (6 H, s); 2.44 (2 H, s); 2.58 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.61 (2 H, s); 6.83 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.5 Hz); 7.12–7.17 (1 H, m); 7.21 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz); 7.80–7.87 (1 H, m); 8.08 (1 H, d, J = 4.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.6; 34.2; 38.0; 41.2; 52.3 (d, J = 3 Hz); 53.4; 59.6; 65.3; 121.1; 121.3 (d, J = 4 Hz); 123.2; 124.8; 126.1; 141.0 (d, J = 6 Hz); 145.6 (d, J = 15 Hz); 161.7 (d, J = 227 Hz).	20
43	1	ビルディング ブロック No.2/ 還元的アミノ 化/ 34%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 329.2 (100 %), 保持時間 =0.5 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.34–1.42 (2 H, m); 1.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.75–1.90 (2 H, m); 2.07 (6 H, s); 2.08–2.15 (2 H, m); 2.38 (2 H, s); 2.53 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.55 (2 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 6.87 (1 H, dd, J = 8.4 および 2.9 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz); 7.76 (1 H, dt, J = 8.1 および 2.4 Hz); 8.12 (1 H, d, J = 2.2 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.7; 34.2; 38.1; 41.1; 53.3; 56.8 (d, J = 1 Hz); 59.6; 65.3; 109.0 (d, J = 37 Hz); 123.2; 124.9; 126.1; 132.6 (d, J = 5 Hz); 141.5 (d, J = 8 Hz); 147.3 (d, J = 14 Hz); 162.8 (d, J = 244 Hz).	30
44	1	ビルディング ブロック No.2/ 還元的アミノ 化/ 34%	[M+H] ⁺ = 374.3, 保 持時間 =1.3 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.40 (2 H, ddd, J = 13.4 および 9.9 および 3.4 Hz); 1.54 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.67–1.77 (2 H, m); 1.78–1.92 (2 H, m); 2.07 (6 H, s); 2.08–2.18 (2 H, m); 2.45 (2 H, s); 2.60 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.70 (2 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz); 7.40 (1 H, dt, J = 8.5 および 2.8 Hz); 7.40 (1 H, dt, J = 8.9 および 4.8 Hz); 8.38 (1 H, d, J = 2.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.8; 34.3; 38.1; 41.2; 53.8; 59.7; 61.6; 65.0; 123.0; 123.2 (d, J = 3 Hz); 123.5 (d, J = 5 Hz); 125.0; 126.2; 137.0 (d, J = 23 Hz); 155.5 (d, J = 5 Hz); 158.4 (d, J = 253 Hz).	40

45	1	ビルディング ブロック No.2/ 還元的アミノ 化/ 19%	[M+H] ⁺ = 374.3, 保 持時間 =0.6 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.35–1.44 (2 H, m); 1.54 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.67–1.75 (2 H, m); 1.78–1.95 (2 H, m); 2.08 (6 H, s); 2.08–2.15 (2 H, m); 2.45 (2 H, s); 2.59 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.66 (2 H, s); 6.84 (1 H, d, J = 3.5); 7.01–7.05 (1 H, m); 7.22 (1 H, d, J = 5.1 Hz); 7.41 (1 H, t, J = 5.5 Hz); 8.36 (1 H, d, J = 4.8 Hz); 8.38 (1 H, s). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.7; 34.2; 37.9; 38.1; 41.3; 51.6; 53.6; 59.6; 65.2; 123.2; 124.7 (d, J = 2 Hz); 124.9; 126.2; 135.0 (d, J = 12 Hz); 137.7 (d, J = 24 Hz); 145.6 (d, J = 5 Hz); 158.0 (d, J = 255 Hz).	10
47	1	ビルディング ブロック No.2/ 還元的アミノ 化/ 21%	[MH– HNMe ₂] ⁺ = 312.3 (100 %), 保持時間 =0.3 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.3 および 9.8 および 3.5 Hz); 1.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.64–1.73 (2 H, m); 1.78–1.92 (2 H, m); 2.06 (6 H, s); 2.07–2.15 (2 H, m); 2.40 (2 H, s); 2.54 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.57 (2 H, s); 6.83 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.1 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.21 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz); 8.68 (2 H, s); 9.10 (1 H, s). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.7; 34.2; 37.8; 38.1; 41.2; 53.6; 55.3; 59.6; 65.3; 123.2; 124.9; 126.2; 132.6; 157.0; 157.6.	20
48	1	ビルディング ブロック No.2/ アルキル化/ 51%	[MH– HNMe ₂] ⁺ = 312.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 357.3 (10 %), 保 持時間 =0.6 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.33–1.46 (2 H, m); 1.57 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.69–1.77 (2 H, m); 1.80–1.95 (2 H, m); 2.08 (6 H, s); 2.09–2.18 (2 H, m); 2.49 (2 H, s); 2.64 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.72 (2 H, s); 6.85 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.23 (1 H, d, J = 5.1 Hz); 7.48 (1 H, dt, J = 5.1 および 0.6 Hz); 8.67 (1 H, d, J = 5.1 Hz); 9.12 (1 H, d, J = 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.7; 34.1; 37.9; 38.1; 41.4; 53.8; 59.6; 61.3; 65.5; 119.9; 123.2; 124.9; 126.2; 157.0; 158.5; 168.5.	30
49	1	ビルディング ブロック No.3/ アシル化/ 82%	[M+H] ⁺ = 364.2, 保 持時間 =2.1 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.30 (2 H, m); 1.59–1.67 (4 H, m); 1.75 (2 H, m); 1.98–2.06 (6 H, m); 2.27 (2 H, m); 3.30–3.66 (4 H, m); 7.25–7.40 (7 H, m); 7.27 (1 H, m); 7.36 (1 H, m).	40
50	1	ビルディング ブロック No.3/ アシル化/ 78%	[M+H] ⁺ = 363.2, 保 持時間 =2.8 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.27 (2 H, m); 1.54–1.64 (4 H, m); 1.74 (2 H, m); 2.00–2.10 (6 H, m); 2.32 (2 H, m); 3.36–3.66 (4 H, m); 7.28 (3 H, m); 7.34–7.42 (5 H, m); 7.48 (2 H, m).	
51	1	例 no.50/ 還元/ 68%	[M+H] ⁺ = 349.2, 保 持時間 =1.7 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.28 (2 H, m); 1.47 (2 H, m); 1.67 (2 H, m); 1.83 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.28 (2 H, m); 2.48 (2 H, s); 2.55 (2 H, m); 3.60 (2 H, s); 7.22–7.40 (10 H, m).	
52	1	ビルディング ブロック No.3/ アシル化/ 64%	[M+H] ⁺ = 364.2, 保 持時間 =2.5 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.30 (2 H, m); 1.59–1.66 (4 H, m); 1.73 (2 H, m); 1.98–2.05 (6 H, m); 2.23 (1 H, m); 2.33 (1 H, m); 3.63–3.79 (4 H, m); 7.24–7.40 (6 H, m); 7.75–7.85 (2 H, m); 8.54–8.60 (1 H, m).	

53	1	ビルディング ブロック No.3/ アシル化/ 36%	[M+H] ⁺ = 364.2, 保 持時間 =2.2 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.30 (2 H, m); 1.58-1.78 (6 H, m); 1.95-2.04 (6 H, m); 2.26 (2 H, m); 3.36-3.67 (4 H, m); 7.24-7.38 (6 H, m); 7.83 (1 H, m); 8.62-8.76 (2 H, m).	
54	1	例 no.49/ 還元/ 85%	[M+H] ⁺ = 350.3, 保 持時間 =0.6 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.29 (2 H, m); 1.47 (2 H, m); 1.67 (2 H, m); 1.81 (2 H, m); 2.00 (6 H, s); 2.26 (2 H, m); 2.45 (2 H, s); 2.53 (2 H, m); 3.57 (2 H, s); 7.25-7.38 (7 H, m); 8.52 (2 H, m).	
55	1	例 no.52/ 還元/ 62%	[M+H] ⁺ = 350.3, 保 持時間 =0.8 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.28 (2 H, m); 1.48 (2 H, m); 1.67 (2 H, m); 1.79 (2 H, m); 1.99 (6 H, s); 2.26 (2 H, m); 2.50 (2 H, s); 2.60 (2 H, m); 3.74 (2 H, s); 7.13 (1 H, m); 7.23- 7.41 (6 H, m); 7.63 (1 H, m); 8.53 (1 H, m).	10
56	1	例 no.53/ 還元/ 56%	[M+H] ⁺ = 350.3, 保 持時間 =0.6 分	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.27 (2 H, m); 1.45 (2 H, m); 1.63 (2 H, m); 1.78 (2 H, m); 1.98 (6 H, s); 2.24 (2 H, m); 2.42 (2 H, s); 2.51 (2 H, m); 3.57 (2 H, s); 7.20-7.37 (6 H, m); 7.63 (1 H, m); 8.47 (1 H, m); 8.54 (1 H, m).	
57	1	ビルディング ブロック No.3/ アシル化/ 25%	[M+H] ⁺ = 401.3, 保 持時間 =2.5 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.25-1.33 (2 H, m); 1.56 (2 H, dd, J = 14.8 および 7.5 Hz); 1.60-1.68 (2 H, m); 1.70-1.96 (2 H, m); 2.03 および 2.04 (6 H, 2 s); 2.18-2.35 (2 H, m); 2.37 (0.5 H, dd, J = 5.8 および 1.7 Hz); 2.41 (0.5 H, dd, J = 5.8 および 1.7 Hz); 2.64 (0.5 H, dd, J = 9.1 および 6.6 Hz); 2.69 2.64 (0.5 H, dd, J = 9.1 および 6.6 Hz); 2.85-2.95 (1 H, m); 3.25 (1 H, s); 3.29-3.34 (2 H, m); 3.39 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 4.08-4.13 (1 H, m); 4.15-4.22 (2 H, m); 4.43 (1 H, dt, J = 9.2 および 7.5 Hz); 7.26-7.32 (3 H, m); 7.34-7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.3; 30.6; 31.1; 31.3; 34.7; 34.9; 36.9; 37.3; 38.0; 38.1; 39.2; 41.1; 42.0; 44.2; 44.7; 55.4; 55.9; 60.8; 65.1; 65.2; 70.4; 70.5; 126.5; 126.7; 127.6; 127.7; 154.3; 154.4; 176.2.	20
49	3	例 no.58 ステ ップ2/ 還元的アミノ 化/ 39%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 344.3, 保 持時間 =2.3 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.4, 10.1 および 3.5 Hz); 1.55 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.66-1.72 (2 H, m); 1.75-1.86 (2 H, m); 1.96-2.05 (2 H, m); 2.08 (6 H, s); 2.41 (2 H, s); 2.58 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.59 (2 H, s); 6.59 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 6.83 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 7.21-7.29 (1 H, m); 7.30 (2 H, d, J = 2.0 Hz); 7.31 (2 H, s). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.3; 34.2; 38.1; 41.0; 53.6; 60.1; 60.6; 124.4; 125.4; 126.9; 127.5; 128.2; 128.7.	30
60	3	例 no.58 ステ ップ2/ アシル化/ 44%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 358.2, 保 持時間 =3.1 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.35-1.47 (2 H, m); 1.64-1.74 (4 H, m); 1.99-2.03 (2 H, m); 2.039 (2 H, s); 2.042 (4 H, s); 2.115 (0.7 H, s); 2.124 (1.3 H, s); 3.30 (1.3 H, s); 3.46 (0.7 H, t, J = 6.9 Hz); 3.54 (0.7 H, s); 3.68 (1.3 H, t, J = 7.4 Hz); 6.58-6.59 (0.7 H, m); 6.60-6.62 (0.3 H, m); 6.82 (0.3 H, d, J = 3.7 Hz); 6.84 (0.7 H, d, J = 3.9 Hz), 7.36-7.42 (3 H, m); 7.48-7.49 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 27.9; 30.6; 31.3; 31.5; 32.5; 32.9; 35.5; 37.9; 38.0; 38.1; 38.6; 40.3, 42.1; 44.4; 47.8; 59.2; 60.4; 124.3; 124.4; 125.2; 125.4; 125.6; 127.0, 127.1; 127.8, 128.1; 128.4, 129.8; 129.9; 137.0; 170.0.	40

62	1	例 no.61 ステ ップ2/ アシル化/ 69%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 342.3, 保 持時間 =2.9 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.36–1.49 (2 H, m); 1.59–1.75 (6 H, m); 1.95–2.00 (2 H, m); 2.04 (2 H, s); 2.05 (4 H, s); 3.30 (1.3 H, s); 3.46 (0.7 H, t, J = 6.9 Hz); 3.55 (0.7 H, s); 3.68 (1.3 H, t, J = 7.4 Hz); 6.36–6.44 (2 H, m); 7.37–7.42 (3 H, m); 7.47–7.50 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.6; 31.4; 32.2; 32.7; 35.5; 37.4; 38.0; 38.1; 40.3; 42.1; 44.4; 47.8; 56.0; 59.1; 60.0; 106.1; 106.2; 121.0; 121.2; 127.03, 127.07; 128.2; 128.4, 129.8; 129.9; 136.96; 137.0; 162.5; 165.4; 170.0.	
63	3	ビルディング ブロック No.4/ アシル化/ 98%	[M+H] ⁺ = 383.3, 低 UV 活性	¹ H-NMR (CDCl ₃): 0.88–1.02 (2 H, m); 1.10–1.44 (10 H, m); 1.46–1.87 (11 H, m); 2.09 (4 H, s); 2.19 (2 H, s); 3.19 (1.3 H, s); 3.43–3.51 (1.4 H, m); 3.68–3.74 (1.3 H, m); 7.33–7.42 (3 H, m); 7.44–7.52 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 26.1; 26.2; 26.7; 28.8; 29.2; 29.4; 30.5; 32.8; 33.0; 33.4; 35.7; 35.9; 36.1; 36.9; 37.1; 37.7; 37.9; 40.4; 42.1; 44.9; 48.0; 53.4; 57.0; 57.2; 58.0; 62.2; 127.1; 128.1; 129.63; 129.68; 137.1; 137.2; 169.7.	10
64	3	例 no.63/ 還元/ 80%	[M+H] ⁺ = 369.3, 低 UV 活性	¹ H-NMR (CDCl ₃): 0.88–1.01 (2 H, m); 1.06–1.42 (10 H, m); 1.47–1.75 (11 H, m); 2.15 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 2.57 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.56 (2 H, s); 7.18–7.38 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 26.2; 26.7; 29.3; 33.2; 33.3; 36.1; 36.3; 37.1; 37.8; 41.1; 54.1; 56.9; 60.7; 68.0; 126.5; 128.1; 128.7; 139.5.	20
65	3	ビルディング ブロック No.12/ アシル化/ 98%	[M+H] ⁺ = 369.3, 低 UV 活性	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.00–1.12 (2 H, m); 1.18–1.27 (2 H, m); 1.30–1.87 (17 H, m); 2.10 (3.8 H, s); 2.20 (2.2 H, s); 3.19 (1.3 H, s); 3.45 (0.7 H, s); 3.47 (0.7 H, t, J = 7.2 Hz); 3.70 (1.3 H, t, J = 7.2 Hz); 7.34–7.40 (3 H, m); 7.45–7.52 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.1; 29.0; 29.3; 29.4; 30.5; 32.8; 35.2; 35.7; 36.0; 36.6; 36.9; 37.2; 40.4; 42.1; 44.7; 48.0; 56.7; 56.9; 57.9; 62.0; 127.1; 128.2; 129.5; 137.0; 137.1; 169.7.	30
66	3	例 no.65/ 還元/ 45%	[M+H] ⁺ = 355.3, 低 UV 活性	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.00–1.12 (2 H, m); 1.24–1.86 (19 H, m); 2.17 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 2.57 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.56 (2 H, s); 7.19–7.35 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 29.7; 33.2; 35.1; 36.0; 36.2; 36.9; 37.1; 41.1; 54.1; 56.8; 60.8; 67.8; 126.7; 128.1; 128.7; 139.4.	
68	3	例 no.67/ 還元/ 56%	[M+H] ⁺ = 341.4, 保 持時間 =2.1 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.20–1.35 (6 H, m); 1.38–1.70 (12 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.30 (2 H, s); 2.58 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.55 (2 H, s); 7.19–7.35 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.0; 27.2; 28.4; 33.1; 35.0; 37.9; 41.6; 44.4; 54.4; 57.6; 60.9; 69.0; 126.5; 128.1; 128.6; 139.5.	40

75	1	例 no.73 ステップ 4/ アシル化/ 75%	[M+H] ⁺ = 381.3, 保持時間 = 2.84 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.30-1.50 (m, 2H); 1.50-1.93 (m, 10H); 3.01 および 3.08 (2 t, 4H, J = 7.0 Hz); 3.31 および 3.55 (2 s, 2H); 3.44 および 3.6 (2 t, 2H, J = 7.2 Hz); 6.85 および 6.87 (2 d, ¹ H, J = 3.5 Hz); 7.06-7.11 (m, ¹ H); 7.26-7.29 (m, 2H); 7.36-7.45 (m, 2H); 7.47-7.51 (m, 2H). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.96; 16.0; 30.5; 31.1; 31.2; 31.6; 40.4; 42.3; 44.5; 46.7; 47.9; 59.0; 123.5; 123.7; 124.6; 125.0; 126.4; 126.6; 127.0; 128.2; 128.4; 129.7; 129.8; 137.1; 170.0.	10
76	2	例 no.74 ステップ 1/ アシル化/ 56%	[M+H] ⁺ = 381.3, 保持時間 = 2.80 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.20-1.51 (m, 2H); 1.60-1.84 (m, 8H); 1.84-1.91 (m, 2H); 3.04-3.15 (m, 4H); 3.12 および 3.39 (2 s, 2H); 3.48 および 3.70 (2 t, 2H, J = 7.2 Hz); 6.81 および 6.89 (2 d, ¹ H, J = 3.0 Hz); 7.04 および 7.09 (2 dd, ¹ H, J = 5.0, 1.4 Hz); 7.23 (dd, 0.6H, J = 5.0, 0.7 Hz); 7.29 (d, 0.4H, J = 4.8 Hz); 7.31-7.50 (m, 5H). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.9; 16.0; 30.4; 31.0; 31.1; 31.3; 40.4; 42.3; 44.7; 46.7; 47.9; 59.0; 60.1; 123.7; 124.9; 126.5; 127.0; 127.1; 128.2; 128.3; 129.7; 137.0; 169.8; 169.9.	20
77	1	例 no.73 ステップ 4/ 還元的アミノ化/ 55%	[M+H] ⁺ = 367.4, 保持時間 = 1.8 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.31-1.39 (m, 2H); 1.49 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 1.57-1.72 (m, 4H); 1.76 (q, 2H, J = 7.0 Hz); 1.81-1.93 (m, 2H); 2.40 (s, 2H); 2.54 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 3.04 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 3.57 (s, 2H); 6.86 (dd, ¹ H, J = 3.5, 1.1 Hz); 7.08 (dd, ¹ H, J = 5.1, 3.5 Hz); 7.20-7.26 (m, ¹ H); 7.26-7.29 (m, ¹ H); 7.29-7.34 (m, 4H). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.2; 16.1; 31.9; 34.2; 39.0; 41.1; 46.7; 53.7; 58.8; 60.7; 123.4; 124.9; 126.4; 126.7; 128.1; 128.6; 139.5.	30
80	1	例 no.78 ステップ 4/ アシル化/ 67%	[M+H] ⁺ = 375.4, 保持時間 = 2.9 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.20-1.38 (m, 2H); 1.46-1.90 (m, 8H); 1.96-2.10 (m, 2H); 2.89 および 2.98 (2 t, 4H, J = 6.9 Hz); 3.35 および 3.59 (2s, 2H); 3.42 および 3.63 (2 t, 2H, J = 7.2 Hz); 7.24-7.52 (m, 10H). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.5; 16.7; 28.5; 29.4; 30.5; 31.4; 35.9; 40.7; 42.6; 44.4; 46.6; 47.8; 59.2; 59.6; 126.5; 126.7; 127.0; 127.1; 127.5; 127.7; 127.90; 127.93; 128.2; 128.4; 129.7; 129.8; 137.1; 169.9; 170.0.	40
81	2	例 no.79 ステップ 1/ アシル化/ 51%	[M+H] ⁺ = 375.4, 保持時間 = 2.8 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.17-1.46 (m, 2H); 1.57-2.05 (m, 10H); 2.90-3.02 (m, 4H); 3.06 および 3.34 (2s, 2H); 3.50 (t, 0.7H, J = 6.9 Hz); 3.70 (2 t, 1.3H, J = 7.4 Hz); 7.20-7.50 (m, 10H). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.6; 28.7; 29.0; 30.5; 31.1; 34.2; 40.6; 42.6; 44.7; 46.6; 48.0; 56.8; 59.4; 60.5; 126.5; 126.7; 127.0; 127.1; 127.5; 127.9; 128.2; 128.4; 129.7; 137.0; 169.6; 169.8.	40

82	1	例 no.78 ステップ 4/ 還元的アミノ化/ 40%	[M+H] ⁺ = 361.4, 保持時間 = 2.1 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.20–1.30 (m, 2H); 1.44 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 1.56–1.76 (m, 6H); 1.94–2.08 (m, 2H); 2.44 (s, 2H); 2.52 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 2.92 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 3.58 (s, 2H); 7.20–7.34 (m, 8H); 7.37–7.44 (m, 2H). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.7; 29.6; 34.3; 38.2; 41.5; 46.6; 59.1; 60.8; 65.6; 126.4; 126.7; 127.8; 127.9; 128.1; 128.7; 139.5.	
83	2	例 no.79 ステップ 1/ 還元的アミノ化/ 34%	[M+H] ⁺ = 361.4, 保持時間 = 2.2 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.19–1.29 (m, 2H); 1.55–1.68 (m, 2H); 1.69–1.79 (m, 6H); 2.00 (br s, 2H); 2.13 (s, 2H); 2.58 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.96 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 3.50 (s, 2H); 7.15–7.32 (m, 8H); 7.35–7.41 (m, 2H). 13C-NMR (CDCl ₃): 16.7; 29.1; 34.1; 36.5; 41.5; 46.6; 54.2; 60.7; 67.2; 126.4; 126.7; 127.8; 127.9; 128.1; 128.6; 139.5.	10
84	3	ビルディングブロック No.5 / アルキル化/ 88%	[M+H] ⁺ = 369.3, 保持時間 = 2.8 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.28 (br d, 2H, J = 13.1 Hz); 1.68 (dt, 2H, J = 13.7 Hz); 1.87 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 2.12 (s, 6H); 2.26 (dt, 2H, J = 13.0 Hz); 2.46 (br d, 2H, J = 13.7 Hz); 3.09–3.16 (m, 2H); 4.46 (s, 2H); 6.85 (dd, ¹ H, J = 1.1 および 3.5 Hz); 7.02 (dd, ¹ H, J = 3.6 および 5.0 Hz); 7.18–7.35 (m, 6H). 13C-NMR (CDCl ₃): 28.2; 30.2; 31.8 (2C); 38.0 (2C); 43.3 (2C); 44.5; 46.7; 58.4; 122.7; 123.6; 125.9; 127.4; 128.0 (2C); 128.6 (2C); 136.9; 145.8; 178.9.	20
85	3	ビルディングブロック No.5 / アルキル化/ 43%	[M+H] ⁺ = 370.3 (100%) [MH–HNMe ₂] ⁺ = 325.2 (86%), 保持時間 = 1.9 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.30 (br d, 2H, J = 13.3 Hz); 1.70 (dt, 2H, J = 13.5 Hz); 1.93 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 2.13 (s, 6H); 2.27 (dt, 2H, J = 3.3 および 13.0 Hz); 2.48 (d, 2H, J = 13.6 Hz); 3.17 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 4.47 (s, 2H); 6.86 (dd, ¹ H, J = 1.0 および 3.5 Hz); 7.03 (dd, ¹ H, J = 3.6 および 5.1 Hz); 7.13 (br d, 2H, J = 6.0 Hz); 7.21 (dd, ¹ H, J = 1.0 および 5.1 Hz); 8.56 (dd, 2H, J = 1.6 および 4.5 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 28.2; 30.3; 31.7; 37.9; 43.5; 43.6; 44.2; 45.7; 58.4; 122.7; 123.7; 126.0; 145.8; 150.1; 179.3.	30
86	2	ビルディングブロック No.7 / アルキル化/ 66%	[M+H] ⁺ = 377.3, 保持時間 = 3.1 分.	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 1.02–1.18 (m, 4H); 1.57 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 1.76 (d, 2H, J = 12.0 Hz); 2.16 (dt, 2H, J = 13.3, 3.1 Hz); 2.32 (s, 6H); 2.62 (s, 2H); 2.97–3.02 (m, 2H); 4.41 (s, 2H); 7.08–7.32 (m, 10H). 13C-NMR (DMSO-d ₆): 25.1; 28.5; 29.4; 36.9; 37.0; 43.2; 44.6; 46.6; 57.1; 125.6; 127.3; 127.7; 127.9; 128.5; 130.6; 136.9; 139.4; 179.3.	
87	1	ビルディングブロック No.6 / アルキル化/ 41%	[M+H] ⁺ = 377.3, 保持時間 = 2.9 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.54–1.64 (m, 4H); 1.72–1.79 (m, 2H); 1.82 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 1.88–1.96 (m, 2H); 2.28 (s, 6H); 2.82 (s, 2H); 3.09 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 4.39 (s, 2H); 7.15–7.33 (m, 10H). 13C-NMR (CDCl ₃): 28.4; 29.4; 32.7; 36.9; 37.5; 42.9; 43.1; 46.4; 57.6; 125.7; 127.3; 127.8; 127.9; 128.6; 130.8; 136.9; 129.3; 178.9.	40

88	1	ビルディング ブロック No.8 / アルキル化/ 28%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 325.3 (100 %), 保持時間 =0.4 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.50 (m, 2H); 1.68–1.77 (m, 2H); 1.87–2.05 (m, 4H); 2.06 (s, 6H); 2.27 (s, 2H); 3.10 (s, 2H); 4.43 (s, 2H); 6.83 (dd, ¹ H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.04 (dd, ¹ H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.14 (dd, 2H, J = 1.6, 4.4 Hz); 7.24 (dd, ¹ H, J = 1.1, 5.1 Hz); 8.58 (dd, 2H, J = 1.6, 4.4 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 32.6, 32.7; 35.7; 38.0; 38.1; 43.8; 45.6; 57.6; 59.2; 122.8; 123.5; 124.8; 126.3; 145.5; 150.2; 174.0.	
89	2	ビルディング ブロック No.9 / アルキル化/ 15%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 325.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 370.3 (20 %), 保 持時間 =0.7 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.39–1.46 (m, 2H); 1.70–1.79 (m, 2H); 1.92–2.05 (m, 4H); 2.09 (s, 6H); 2.41 (s, 2H); 2.96 (s, 2H); 4.40 (s, 2H); 6.80 (dd, ¹ H, J = 1.0, 3.6 Hz); 7.00 (dd, ¹ H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.08–7.11 (m, 2H); 7.21 (dd, ¹ H, J = 1.0, 5.1 Hz); 8.54 (dd, 2H, J = 1.5, 4.4 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 32.6; 32.8; 35.7; 38.1; 43.2; 45.5; 58.2; 59.4; 122.7; 123.5; 124.9; 126.2; 142.2; 145.5; 150.2; 174.1.	10
90	1	ビルディング ブロック No.8 / アシル化/ 20%	[M+H] ⁺ = 379.4, 保 持時間 =2.6 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.51 (2 H, m); 1.53 (9 H, s); 1.75–1.84 (2 H, m); 2.00–2.07 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 3.58 (2 H, s); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.03–7.07 (1 H, m); 7.23–7.27 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 28.1; 32.1; 32.6; 34.2; 38.1; 45.6; 56.9; 59.3; 82.8; 123.5; 124.9; 126.3; 150.1; 173.4.	20
91	2	ビルディング ブロック No.9 / アシル化/ 35%	[M+H] ⁺ = 379.4, 保 持時間 =2.9 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.50 (9 H, s); 1.51–1.55 (2 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.95–2.10 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.44 (2 H, s); 3.43 (2 H, s); 6.84–6.88 (1 H, m); 7.03–7.08 (1 H, m); 7.24–7.30 (1 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 28.0; 32.1; 32.5; 34.2; 38.1; 45.1; 57.2; 59.5; 82.8; 123.6; 125.0; 126.3; 150.1; 173.3.	
92	1	ビルディング ブロック No.8 / アルキル化/ 45%	[M+H] ⁺ = 389.3, 保 持時間 =2.7 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.39–1.47 (2 H, m); 1.68–1.76 (2 H, m); 1.85–2.06 (4 H, m); 2.07 (6 H, s); 2.20 (2 H, s); 2.44 (3 H, d, J = 0.7 Hz); 3.15 (2 H, s); 4.52 (2 H, s); 6.56–6.59 (1 H, m); 6.71 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 6.83 (1 H, dd, J = 3.5 および 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 3.5 および 5.1 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.4; 32.6; 32.8; 35.4; 38.0; 41.2; 44.3; 56.8; 59.3; 123.4; 124.8; 124.9; 126.3; 126.7; 136.4; 140.1; 173.3.	30
93	2	ビルディング ブロック No.9 / アルキル化/ 65%	[MH- HNMe ₂] ⁺ = 344.3 (100 %), 保持時間 =3.0 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.38–1.46 (2 H, m); 1.68–1.77 (2 H, m); 1.90–2.08 (4 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.35 (2 H, s); 2.42 (3 H, d, J = 0.8 Hz); 3.00 (2 H, s); 4.49 (2 H, s); 6.54 (1 H, qd, J = 3.3 および 1.1 Hz); 6.67 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 6.82 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 3.5 および 5.1 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.3; 32.7; 35.5; 38.1; 41.2; 43.7; 57.6; 59.4; 123.4; 124.7; 124.9; 126.2; 126.5; 136.5; 140.0; 173.3.	40

94	1	ビルディング ブロック No.8 / アルキル化/ 50%	$[M+H]^+ = 375.3$, 保 持時間 =2.4 分.	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.38–1.48 (2 H, m); 1.66–1.76 (2 H, m); 1.80–2.06 (4 H, m); 2.07 (6 H, s); 2.21 (2 H, s); 3.16 (2 H, s); 4.62 (2 H, s); 6.83 (1 H, dd, $J = 3.5$ および 1.1 Hz); 6.94–6.97 (2 H, m); 7.04 (1 H, dd, $J = 5.1$ および 3.5 Hz); 7.22–7.25 (2 H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 32.5; 32.8; 35.5; 38.0; 40.9; 44.2; 56.9; 59.3; 123.5; 124.9; 125.5; 126.3; 126.7; 126.8; 139.0; 173.3.	
95	2	ビルディング ブロック No.9 / アルキル化/ 65%	$[M+H]^+ = 375.3$, 保 持時間 =2.8 分.	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.37–1.46 (2 H, m); 1.68–1.78 (2 H, m); 1.92–2.07 (4 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.36 (2 H, s); 3.01 (2 H, s); 4.58 (2 H, s); 6.81 (1 H, dd, $J = 3.6$ および 1.1 Hz); 6.89–6.93 (2 H, m); 7.02 (1 H, dd, $J = 5.1$ および 3.6 Hz); 7.19–7.23 (2 H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 32.6; 35.6; 38.1; 40.9; 43.7; 57.6; 59.4; 123.4; 124.9; 125.4; 126.2; 126.6; 126.8; 139.0; 173.4.	10
98	2	ビルディング ブロック No.14 / アルキル化/ 52%	$[M+H]^+ = 383.3$, 保 持時間 =2.7 分.	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.39–1.48 (2 H, m); 1.60–1.70 (2 H, m); 1.74–1.90 (2 H, m); 1.92–2.03 (2 H, m); 2.07 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 2.46 (3 H, s); 3.08 (2 H, s); 4.43 (2 H, s); 6.58–6.62 (1 H, m); 6.66–6.69 (1 H, m); 7.20–7.24 (2 H, m); 7.27–7.36 (3 H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.2; 32.6; 32.7; 35.4; 38.0; 44.5; 46.5; 56.6; 59.7; 124.6; 127.6; 128.2; 128.7; 136.5; 173.6.	20
99	1	ビルディング ブロック No.13 / アルキル化/ 42%	$[MH-\text{HNMe}_2]^+ = 338.3$ (100 %) $[M+H]^+ = 383.3$ (10 %), 保 持時間 =3.1 分.	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.35–1.44 (2 H, m); 1.65–1.74 (2 H, m); 1.85–2.06 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.38 (2 H, s); 2.44 (3 H, d, $J = 1.1$ Hz); 2.91 (2 H, s); 4.40 (2 H, s); 6.57 (1 H, d, $J = 3.5$ Hz); 6.63–6.65 (1 H, m); 7.16–7.20 (2 H, m); 7.23–7.32 (3 H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.2; 32.4; 32.8; 35.5; 38.1; 43.2; 46.4; 58.0; 124.5; 125.1; 127.5; 128.1; 128.6; 136.5; 173.7.	30
100	2	ビルディング ブロック No.14 / アルキル化/ 12%	$[MH-\text{HNMe}_2]^+ = 339.3$ (100 %), 保 持時間 =2.0 分.	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.39–1.49 (2 H, m); 1.65–1.74 (2 H, m); 1.90–2.12 (4 H, m); 2.15 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 2.45 (3 H, s); 3.14 (2 H, s); 4.41 (2 H, s); 6.65 (1 H, br s); 6.68 (1 H, br s); 7.14 (2 H, d, $J = 5.9$ Hz); 8.55 (2 H, dd, $J = 4.4$ および 1.5 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 15.2; 32.1; 32.7; 35.5; 37.8; 44.0; 45.5; 57.0; 122.8; 124.8; 145.4; 150.2; 173.8.	
101	2	ビルディング ブロック No.15 / アルキル化/ 58%	$[M+H]^+ = 363.4$, 保 持時間 =2.5 分.	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.30–1.38 (2 H, m); 1.62–1.71 (2 H, m); 1.75–1.95 (2 H, m); 2.19 (6 H, s); 2.05–2.22 (4 H, m); 3.11 (2 H, s); 4.44 (2 H, s); 7.22–7.40 (10 H, m). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 30.2; 32.8; 35.6; 38.0; 44.5; 46.6; 57.2; 60.1; 126.7; 127.4; 127.6; 127.7; 128.2; 128.3; 128.7; 136.5; 173.7.	40

103	2	ビルディング ブロック No.15 / アルキル化/ 21%	[M+H] ⁺ = 364.3, 保 持時間 =0.6 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.30–1.40 (2 H, m); 1.67–1.76 (2 H, m); 2.00–2.05 (1 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (3 H, s); 2.20–2.40 (2 H, m); 3.20 (2 H, s); 4.42 (2 H, s); 7.14 (1 H, d, J = 1.6 Hz); 7.16 (1 H, d, J = 1.6 Hz); 7.28–7.45 (5 H, m); 8.57 (1 H, d, J = 1.6 Hz); 8.58 (1 H, d, J = 1.6 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 29.6; 32.7; 35.7; 37.7; 44.2; 45.6; 57.1; 122.8; 127.7; 128.2; 145.4; 150.2; 173.8.	
104	1	例 no.103 ス テップ 1 / アルキル化/ 15%	[M+H] ⁺ = 364.3, 保 持時間 =1.1 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.25–1.36 (2 H, m); 1.67–1.75 (2 H, m); 1.90–2.00 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.10–2.28 (2 H, m); 2.44 (2 H, s); 2.90 (2 H, s); 4.38 (2 H, s); 7.07–7.10 (2 H, m); 7.22–7.38 (5 H, m); 8.52 (1 H, d, J = 1.6 Hz); 8.53 (1 H, d, J = 1.6 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.0; 33.0; 35.9; 43.2; 45.4; 58.5; 60.3; 122.7; 127.5; 127.7; 145.5; 150.2; 174.1.	10
105	2	ビルディング ブロック No.15 / アルキル化/ 58%	[M+H] ⁺ = 369.4, 保 持時間 =2.5 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.30–1.39 (2 H, m); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.80–1.95 (2 H, m); 2.00 (6 H, s); 2.13–2.25 (2 H, m); 2.16 (2 H, s); 3.20 (2 H, s); 4.62 (2 H, s); 6.95–6.98 (2 H, m); 7.23–7.30 (4 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.2; 32.7; 35.7; 38.0; 41.0; 44.6; 56.9; 60.1; 125.5; 126.72; 126.74; 126.8; 127.4; 127.8; 139.0; 173.4.	20
106	1	例 no.102 ス テップ 1 / アルキル化/ 50%	[M+H] ⁺ = 369.2	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.25–1.35 (2 H, m); 1.64–1.72 (2 H, m); 1.80–2.00 (2 H, m); 2.00 (6 H, s); 2.05–2.30 (2 H, m); 2.38 (2 H, s); 2.94 (2 H, s); 4.56 (2 H, s); 6.86–6.91 (2 H, m); 7.18 (1 H, dd, J = 4.9 および 1.4 Hz); 7.22–7.27 (3 H, m); 7.32–7.37 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.0; 32.8; 35.8; 38.0; 40.9; 43.5; 57.9; 60.4; 125.4; 126.5; 126.5; 126.7; 127.5; 127.7; 136.5; 139.0; 173.4.	
107	2	ビルディング ブロック No.15 / アルキル化/ 48%	[M+H] ⁺ = 383.3, 保 持時間 =2.7 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.30–1.39 (2 H, m); 1.65–1.74 (2 H, m); 1.80–1.99 (2 H, m); 2.00 (6 H, s); 2.14 (2 H, s); 2.15–2.30 (2 H, m); 2.45 (3 H, d, J = 0.9 Hz); 3.19 (2 H, s); 4.52 (2 H, s); 6.57–6.60 (1 H, m); 6.72 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 7.26–7.30 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.4; 30.2; 32.7; 35.7; 38.0; 41.2; 44.6; 56.9; 60.2; 124.8; 126.69; 126.7; 127.5; 127.7; 136.5; 140.1; 173.3.	30
108	1	例 no.102 ス テップ 1 / アルキル化/ 55%	[M+H] ⁺ = 383.3, 保 持時間 =3.0 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.26–1.36 (2 H, m); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.86–2.00 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.08–2.28 (2 H, m); 2.39 (2 H, s); 2.41 (3 H, d, J = 0.9 Hz); 2.94 (2 H, s); 4.47 (2 H, s); 6.50–6.52 (1 H, m); 6.62 (1 H, d, J = 3.3 Hz); 7.23–7.29 (3 H, m); 7.33–7.39 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.3; 30.0; 32.8; 35.8; 38.0; 41.1; 43.6; 57.9; 60.4; 124.7; 126.5; 126.6; 127.5; 127.7; 136.5; 140.0; 173.4.	40

109	2	ビルディング ブロック No.15/ アルキル化/ 33%	[M+H] ⁺ = 387.3, 保 持時間 =2.7 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.30–1.39 (2 H, m); 1.65–1.78 (3 H, m); 1.82–1.97 (2 H, m); 2.00 (6 H, s); 2.15 (2 H, s); 2.16–2.30 (1 H, m); 3.19 (2 H, s); 4.45 (2 H, d, J = 2.5 Hz); 6.30 (1 H, dd, J = 3.9 および 1.7 Hz); 6.54–6.57 (1 H, m); 7.25–7.30 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.2; 32.7; 35.7; 38.0; 41.8; 44.4; 56.8; 60.1; 106.4 (d, J = 11 Hz); 123.0 (d, J = 4 Hz); 126.7; 127.38; 127.4; 127.7; 135.9; 165.2 (d, J = 280 Hz); 173.5.	
110	1	ビルディング ブロック No.2/ アルキル化/ 58%	m/z: [MH– HNMe ₂] ⁺ = 319.3 (45 %) [M+H] ⁺ = 364.3 (100 %), 保持時間 =0.5 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.39 (2 H, ddd, J = 13.3, 9.8 および 3.5 Hz); 1.53 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 1.66–1.74 (2 H, m); 1.83–1.97 (2 H, m); 2.06–2.16 (2 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.48–2.62 (6 H, m); 2.75–2.80 (2 H, m); 2.93 (3 H, s); 3.01 (3 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 32.5; 33.7; 34.3; 35.3; 37.2; 38.1; 41.00; 41.01; 52.3; 53.8; 59.6; 65.6; 123.3; 125.0; 126.2; 171.5.	10
111	1	ビルディング ブロック No.2/ アルキル化/ 29%	m/z: [MH– HNMe ₂] ⁺ = 305.3 (100 %) [M+H] ⁺ = 351.3 (77 %), 保 持時間 =0.3 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.2, 9.7 および 3.6 Hz); 1.52 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 1.67–1.75 (2 H, m); 1.86–1.99 (2 H, m); 2.02–2.12 (2 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.50 (2 H, s); 2.61 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 2.93 (3 H, s); 3.08 (3 H, s); 3.25 (2 H, s); 6.85 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22 (1 H, d, J = 5.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 33.5; 34.0; 35.5; 36.9; 38.1; 41.2; 53.3; 58.6; 59.8; 65.3; 123.2; 124.9; 126.1; 170.1.	20
112	1	ビルディング ブロック No.2/ アルキル化/ 41%	m/z: [MH– HNMe ₂] ⁺ = 317.2 (100 %) [M+H] ⁺ = 362.3 (26 %), 保 持時間 =0.4 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.3, 19.8 および 3.5 Hz); 1.51 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.67–1.74 (2 H, m); 1.85–2.15 (4 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.22–2.30 (2 H, m); 2.49 (2 H, s); 2.59 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.08 (2 H, s); 4.03 (2 H, t, J = 7.8 Hz); 4.22 (2 H, t, J = 7.7 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.8; 33.6; 34.1; 38.1; 41.3; 48.1; 50.9; 53.5; 56.8; 59.8; 65.6; 123.2; 125.0; 126.1; 143.0; 170.1.	30
113	1	ビルディング ブロック No.2/ アルキル化/ 67%	m/z: [MH– HNMe ₂] ⁺ = 331.3 (50 %) [M+H] ⁺ = 376.3 (100 %), 保持時間 =0.6 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.37 (2 H, dd, J = 13.3, 10.0 および 3.4 Hz); 1.51 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.64–1.73 (2 H, m); 1.81–1.96 (2 H, m); 2.04–2.19 (2 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.21–2.29 (4 H, m); 2.45 (2 H, s); 2.54 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.69–2.74 (2 H, m); 4.00 (2 H, t, J = 7.8 Hz); 4.14 (2 H, t, J = 7.6 Hz); 6.83 (1 H, dd, J = 3.5 および 0.9 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.8 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.0; 30.6; 33.7; 34.3; 38.1; 41.0; 47.8; 50.1; 51.9; 53.7; 59.6; 65.5; 123.3; 124.9; 126.1; 142.9; 171.8.	40

114	2	ビルディング ブロック No.10/ アルキル化/ 80%	[M+H] ⁺ : m/z = 355.4, 保 持時間 =2.7 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.16–1.38 (6 H, m); 1.40–1.80 (10 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.21 (6 H, s); 2.34 (2 H, s); 2.96 (2 H, s); 4.42 (1 H, s); 7.18–7.38 (5 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 25.1; 26.9; 28.5; 31.5; 36.3; 37.7; 42.1; 44.2; 46.3; 57.5; 60.1; 127.3; 128.0; 128.6; 136.5; 174.0.	
115	2	ビルディング ブロック No.9/ アルキル化 + 脱保護 + アル キル化/ 3 ステ ップ 62%	m/z: [M+H] ⁺ = 404.3 (100 %) [MH- NHMe ₂] ⁺ = 349.3 (45 %), 保 持時間 =0.6 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.21–1.32 (3 H, m); 1.41–1.49 (4 H, m); 1.67–1.79 (4 H, m); 1.85–1.91 (2 H, m); 1.95–2.08 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s), 2.25 (3 H, s); 2.79–2.85 (2 H, m); 3.19 (2 H, s); 3.27–3.31 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.0 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 31.8; 32.3; 32.7; 32.8; 33.0; 33.8; 35.5; 38.1; 40.1; 44.3; 46.5; 52.3; 55.9; 59.3; 123.5; 124.9; 126.3; 173.5.	10
116	2	ビルディング ブロック No.9/ アルキル化 + 脱保護 + アル キル化/ 3 ステ ップ 52%	m/z: [M+H] ⁺ = 390.3 (100 %) [MH- NHMe ₂] ⁺ = 345.3 (82 %), 保 持時間 =0.5 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.25–1.36 (2 H, m); 1.44–1.50 (2 H, m); 1.58–1.70 (4 H, m); 1.74–1.80 (2 H, m); 1.89 (2 H, dt, J = 11.7 および 2.2 Hz); 1.99–2.08 (3 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.20 (2 H, s), 2.25 (3 H, s); 2.80–2.85 (2 H, m); 3.13 (2 H, d, J = 6.7 Hz); 3.22 (2 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 29.8; 30.2; 32.7; 32.8; 34.1; 35.7; 38.1; 44.2; 46.4; 48.3; 52.0; 55.4; 59.3; 123.5; 124.9; 126.3; 174.0.	20
117	2	ビルディング ブロック No.9/ アルキル化/ 脱保護/還元的 アミノ化/ 3 ス テップ 48%	m/z: [M+H] ⁺ = 376.3 (100 %) [MH- NHMe ₂] ⁺ = 331.3 (34 %), 保 持時間 =0.5 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.49 (2 H, m); 1.73–1.81 (4 H, m); 1.99–2.07 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 2.34 (3 H, s); 2.39–2.47 (1 H, m); 2.93 (2 H, t, J = 6.6 Hz); 3.18–3.23 (4 H, m); 3.49 (2 H, t, J = 7.6 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 および 0.7 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 および 0.7 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 28.3; 31.6; 32.7; 35.6; 38.1; 40.4; 44.1; 45.6; 59.4; 61.9; 123.5; 125.0; 126.3; 173.6.	30
118	2	ビルディング ブロック No.9/ アルキル化/ 脱保護/還元的 アミノ化/ 3 ス テップ 39%	m/z: [M+H] ⁺ = 362.3 (100 %) [MH- NHMe ₂] ⁺ = 317.2 (28 %), 保 持時間 =0.3 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.42–1.48 (2 H, m); 1.72–1.78 (2 H, m); 1.97–2.07 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 2.29 (3 H, s); 2.61–2.68 (1 H, m); 2.87 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.17 (2 H, s); 3.40–3.44 (4 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 および 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 および 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 および 1.1 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 29.5; 32.6; 32.8; 38.0; 45.9; 46.0; 59.3; 60.6; 123.5; 124.9; 126.3; 173.8.	40

120	1	ビルディング ブロック No.3/ アシル化/ 97%	[M+H] ⁺ : m/z = 369.3, 保 持時間 =2.9 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.29–1.40 (2 H, m); 1.56–1.92 (6 H, m); 1.94–2.08 (6 H, m); 2.16–2.42 (2 H, m); 3.54–3.84 (4 H, m); 7.02–7.10 (0.7 H, m); 7.24–7.54 (7.3 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.0; 30.9; 31.1; 31.4; 35.4; 37.9; 39.9; 42.7; 45.4; 47.1; 53.4; 56.9; 58.6; 60.8; 126.5; 126.7; 127.0; 127.6; 127.7; 129.3; 129.4; 139.2; 162.1	
121	1	ビルディング ブロック No.3/ アシル化/ 98%	[M+H] ⁺ : m/z = 383.3, 保 持時間 =3.0 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.28–1.39 (2 H, m); 1.50–1.90 (6 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.12–2.42 (2 H, m); 2.50 (3 H, m); 3.54–3.82 (4 H, m); 6.70–6.75 (1 H, m); 7.23–7.43 (6 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 15.4; 30.0; 30.9; 31.2; 31.4; 35.5; 38.0; 39.9; 42.9; 45.5; 47.1; 56.7; 58.4; 60.7; 125.4; 126.2; 126.49; 126.65; 127.5; 127.6; 129.7; 130.0; 136.5; 144.7; 162.1.	10
122	1	ビルディング ブロック No.3/ アシル化/ 60%	[M+H] ⁺ : m/z = 387.3, 保 持時間 =2.9 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.29–1.40 (2 H, m); 1.55–1.77 (4 H, m); 1.78–1.96 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.12–2.50 (2 H, m); 3.44–3.84 (4 H, m); 6.46 (1 H, d, J = 2.6 Hz); 7.12–7.18 (1 H, m); 7.26–7.34 (3 H, m); 7.35–7.42 (2 H, m). 13C-NMR (CDCl ₃): 30.0; 30.8; 31.0; 35.2; 38.0; 43.0; 45.7; 46.8; 57.0; 58.1; 60.8; 108.2; 108.3; 126.7; 126.90; 126.94; 127.6; 127.7; 128.71; 128.73; 161.0; 167.2; 170.3.	20
123	1	ビルディング ブロック No.11/ アシル化/ 30%	m/z: [M+H] ⁺ = 377.4 (100 %), 保持時間 =3.1 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 0.91 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.16–1.43 (10 H, m); 1.47–1.67 (4 H, m); 1.71 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.78 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.21 (3 H, s); 2.22 (3 H, s); 2.43 (3 H, s); 3.27 (1 H, s); 3.31 (1 H, s); 3.51–3.55 (2 H, m); 3.71 (1 H, s); 3.72 (1 H, s); 6.55 (1 H, m); 6.66 (1 H, d, J = 3.3 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 14.16; 14.18; 15.2; 23.7; 23.8; 26.1; 26.5; 28.0; 28.5; 30.2; 30.5; 30.8; 34.0; 36.3; 36.6; 37.3; 37.4; 40.4; 42.4; 44.6; 45.5; 56.6; 56.9; 58.4; 124.7; 125.8; 134.1; 139.0; 139.1; 168.6; 168.7.	30
129	1	ビルディング ブロック No.2/ 3 ステ ップ 例 no.127 に類似/ 25%	m/z: [M+H] ⁺ = 376.3 (82 %) [MH- NHMe ₂] ⁺ = 331.3 (100 %), 保持時間 =0.2 分.	¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.31–1.42 (2 H, m); 1.49 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.63–1.72 (2 H, m); 1.84 (3 H, s); 1.94 (2 H, br. s); 1.99–2.23 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.35–2.42 (2 H, m); 2.44–2.54 (2 H, m); 2.56–2.66 (2 H, m); 2.66–2.76 (1 H, m); 3.64 (1 H, dd, J = 9.8 および 5.4 Hz); 3.79 (1 H, dd, J = 8.3 および 5.3 Hz); 4.05 (1 H, t, J = 9.0 Hz); 4.18 (1 H, t, J = 8.2 Hz); 6.84–6.87 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.23 (1 H, d, J = 4.9 Hz). 13C-NMR (CDCl ₃): 18.59; 27.7; 29.7; 33.6; 34.2; 38.1; 41.0; 51.9; 53.7; 54.8; 60.0; 65.6; 123.4; 125.0; 126.2; 170.6.	40

* 1=極性、2=非極性、3=ジアステレオマー

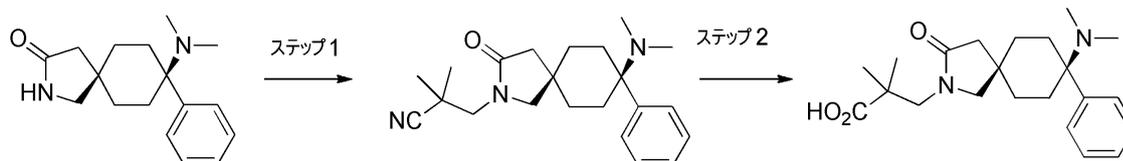
【 0 3 6 7 】

追加の例

c i s - 3 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸塩酸塩 (例 S C - 1 0 4 5) の合成

【 0 3 6 8 】

【化30】



【0369】

ステップ1: *cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオニトリル

KOtBu (3.95 g, 35.28 mmol) を、DMSO (20 mL) 中の *cis*-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (3.2 g, 11.76 mmol) の懸濁液に RT で加えた。3-クロロ-2,2-ジメチルプロパンニトリル (7.5 g, 47.04 mmol) を反応混合物に加え、130 で 16 h 撹拌した。反応混合物を冷水 (5 mL) で停止させ、有機生成物を酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させて、粗物質をもたらし、これを、DCM 中の 6% MeOH で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.75 g (42%) の *cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオニトリルを淡褐色の固体として生じた。

10

20

【0370】

ステップ2: *cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸塩酸塩

12N 塩酸 (15 mL) を、*cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオニトリル (1.75 g, 4.95 mmol) に加え、得られた溶液を 16 h 還流した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得て、これをトルエンと同時蒸留した。次に残留物をアセトン (2 x 8 mL)、ジエチルエーテル (20 mL)、ヘキサン (20 mL) で洗浄して、1.8 g (97%) の *cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸塩酸塩を固体として得て、これを、アセトンおよびジエチルエーテルによる混練により更に精製して、純粋な化合物の *cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸塩酸塩を固体として得た。

30

【0371】

類似合成

以下の化合物を、*cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸塩酸塩に類似して調製した。

例 SC-1043: *cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸塩酸塩、

40

例 SC-1077: *cis*-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-酪酸、

例 SC-1044: *cis*-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-酪酸塩酸塩。

【0372】

類似合成

以下の化合物を、*cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオニトリルに類

50

似して調製した。

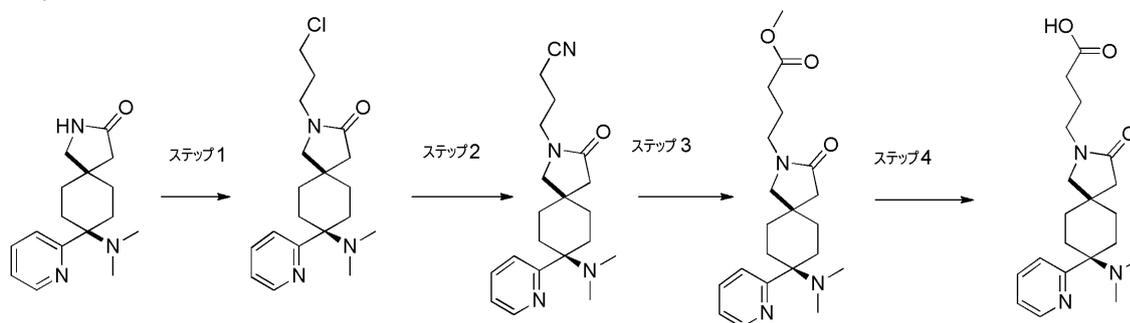
例 S C - 1 0 5 0 : *c i s* - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 酢酸メチルエステル。

【 0 3 7 3 】

4 - (*c i s* - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタン酸塩酸塩 (例 S C - 1 0 4 2)

【 0 3 7 4 】

【 化 3 1 】



10

【 0 3 7 5 】

ステップ 1 : *c i s* - 2 - (3 - クロロプロピル) - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン

20

6 0 % NaH (8 7 m g 、 3 . 6 6 m m o l) を、THF (1 5 m L) 中の *c i s* - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン (5 0 0 m g 、 1 . 8 3 m m o l) の混濁液に 0 で加え、5 0 で 3 0 m i n 撪拌した。THF (5 m l) 中の 1 - ブロモ - 3 - クロロプロパン (0 . 9 m L 、 9 . 1 5 m m o l) の溶液を 5 0 で加え、次に全体を 8 0 で 1 8 h 撪拌した。反応混合物を冷水で停止させ、酢酸エチル (2 × 7 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で蒸留して、粗物質をもたらし、これをフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュのシリカゲルおよび溶出剤として D C M 中 0 ~ 5 % の Me O H を使用する) により精製して 0 . 5 g (7 9 %) の *c i s* - 2 - (3 - クロロプロピル) - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オンを淡黄色の液体としてもたらした。

30

【 0 3 7 6 】

ステップ 2 : 4 - (*c i s* - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタンニトリル

NaCN (1 0 5 m g 、 2 . 1 4 m m o l) および NaI (2 1 4 m g 、 1 . 4 3 m m o l) を、DMSO (1 m L) 中の *c i s* - 2 - (3 - クロロプロピル) - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン (5 0 0 m g 、 1 . 4 3 m m o l) の懸濁液に RT で加えた。得られた混合物を 9 0 で 1 6 h 撪拌した。反応混合物を水 (5 m L) で停止させ、酢酸エチル (5 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で蒸留して、粗物質をもたらし、これをフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュのシリカゲルおよび溶出剤として D C M 中 0 ~ 5 % の Me O H を使用する) により精製して、3 0 0 m g (6 2 %) の 4 - (*c i s* - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタンニトリルを淡黄色の濃密液体としてもたらした。

40

【 0 3 7 7 】

ステップ 3 : メチル 4 - (*c i s* - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタノエート

conc . HCl (3 m L) を、4 - (*c i s* - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ

50

- 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタントリル (3 0 0 m g , 0 . 8 8 2 m m o l) に加え、 1 0 0 で 6 h 攪拌した。揮発物を減圧下で蒸留して、粗物質をもたらし、これを、アセトン (2 × 5 m L)、エーテル (5 m L)、およびペンタン (1 0 L m L) で連続して洗浄して、 3 1 0 m g (定量) の 4 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタン酸塩酸塩を淡黄色の吸湿性粗固体 (T L C 系 : D C M 中 1 0 % M e O H , R _f : 0 . 1 0) (相当量の N H ₄ C l で汚染されている) としてもたらし、これをメタノール (5 m L) に溶解し、 0 に冷却した。塩化チオニル (0 . 4 1 g , 3 . 4 5 m m o l) を加え、次に全体を 8 0 で 3 h 攪拌した。反応の完了を T L C でモニターした。揮発物を蒸発させた。残留物を s a t . N a H C O ₃ 溶液 (5 m L) に溶解し、 D C M (3 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (N a ₂ S O ₄)、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュのシリカゲルおよび溶出剤として D C M 中 0 ~ 5 % の M e O H を使用する) により精製して、 0 . 2 g のメチル 4 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタノエート (6 2 %) を淡褐色の液体としてもたらした。

10

【 0 3 7 8 】

ステップ 4 : 4 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタン酸塩酸塩

メチル 4 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタノエート (8 0 m g , 0 . 2 1 4 m m o l) を 6 N H C l (3 . 0 m L) に加え、次に全体を 1 0 0 で 1 6 h 攪拌した。揮発物を減圧下で蒸留して、粗物質をもたらし、これをアセトン (5 m L) で洗浄し、 1 6 h かけて凍結乾燥して、 5 0 m g (6 5 %) の 4 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタン酸塩酸塩を固体としてもたらした。

20

【 0 3 7 9 】

類似合成

以下の化合物を、 c i s - 2 - (3 - クロロプロピル) - 8 - (ジメチルアミノ) - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オンに類似して調製した。

30

例 S C - 1 0 8 0 : c i s - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 酢酸 t e r t - ブチルエステル。

【 0 3 8 0 】

類似合成

以下の化合物を、メチル 4 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) ブタノエートに類似して調製した。

例 S C - 1 0 8 9 : c i s - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 酪酸メチルエステル。

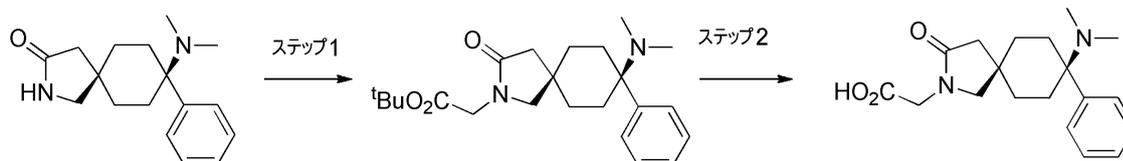
40

【 0 3 8 1 】

c i s - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 酢酸塩酸塩の合成

【 0 3 8 2 】

【化32】



【0383】

ステップ1：*cis*-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸 *tert*-ブチルエステル

60% NaH (1.9 g, 47.7941 mmol) を、THF (200 mL) 中の *cis*-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (10 g, 36.7647 mmol) の懸濁液に 0 で加え、反応塊を 50 に加熱し、50 で 30 min 撹拌した。THF (10 mL) 中の *t*-ブチルプロモアセテート (8.14 mL, 55.1470 mmol) の溶液を反応塊に 50 で加えた。反応混合物を 70 で 6 h 撹拌した。反応の完了を TLC でモニターした。飽和 NH₄Cl 溶液で停止させ、有機生成物を酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し (無水 Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、12 g (粗物質) の *cis*-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸 *tert*-ブチルエステルを褐色の固体としてもたらした。

10

【0384】

ステップ2：*cis*-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸塩酸塩

ジオキサン (72 mL) 中の 4 M HCl を、DCM (72 mL) 中の *cis*-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸 *tert*-ブチルエステル (12 g, 31.0462 mmol) に 0 で加え、反応混合物を RT で 16 h 撹拌した。反応の完了を LCMS でモニターした。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得て、これを DCM と同時蒸留した。次に残留物を DCM (30 mL)、ジエチルエーテル (30 mL)、アセトン (30 mL) で洗浄して、7.6 g (67%) の *cis*-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸塩酸塩を褐色の固体として得た。

20

30

【0385】

類似合成

以下の化合物を、*cis*-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸塩酸塩に類似して調製した。

tert-ブチル-2-(*cis*-8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-8-(ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)アセテート、

例 SC-1201：2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸。

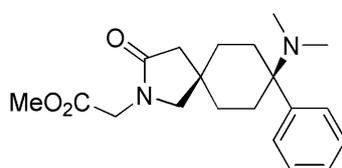
【0386】

cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸メチルエステル (例 SC-1050) の合成

40

【0387】

【化33】



【0388】

cis-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-

50

3 - オン (0 . 1 g , 0 . 3 6 7 m m o l) を T H F (0 . 5 m L) に溶解し、K O t B u (0 . 7 m L , T H F 中 2 m o l / L) により 0 で処理した。3 0 m i n 攪拌した後、メチルプロモアセテート (1 6 8 m g , 1 . 1 0 m m o l) を加えた。反応を R T で 2 h 攪拌した。次に水 (2 m L) を加えた。水層を D C M (3 × 5 m L) で抽出し、合わせた有機層を N a ₂ S O₄ で乾燥し、真空下で濃縮した。シリカクロマトグラフィーにより精製した後、c i s - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 酢酸メチルエステル (6 5 m g) を無色の固体として単離した。

【 0 3 8 9 】

類似合成

以下の化合物例を、c i s - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 酢酸塩酸塩に類似して調製した。

【 0 3 9 0 】

【表 3】

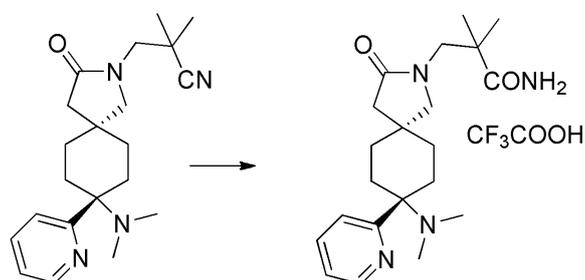
SC-1049	cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル
SC-1051	cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル
SC-1052	cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-1,1-ジオキソ-チアン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル
SC-1053	cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-酪酸メチルエステル
SC-1054	cis-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-(ピリジン-2-イル-メチル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
SC-1055	cis-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-(ピリジン-3-イル-メチル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

【 0 3 9 1 】

t r a n s - 3 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (例 S C - 1 1 0 1) の合成

【 0 3 9 2 】

【化 3 4】



【 0 3 9 3 】

3 0 % H₂O₂ 水溶液 (0 . 1 2 m L , 1 . 1 0 m m o l) を、D M S O 中の 3 - (t r a n s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンニトリル (1 3 0 m g , 0 . 3 6 7 m m o l) および水酸化ナトリウム (2 2 m g , 0 . 5 5 m m o l) の懸濁液に 1 0 ~ 1 5 で加えた。得られた反応混合物を室温に温め、1 8 h 攪拌した。反応混合物を D C M 中 1 0 % T F A により R T で中和し (p H 約 7)、得られた混合物を真空下、4 0 未満で濃縮して、粗化合物を得て、これを分取 H P L C により精製して、1 0 0 m g の t r a n s - 3 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド

10

20

30

40

50

を T F A 塩として得た。

【 0 3 9 4 】

類似合成

以下の化合物を、trans-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートに類似して調製した。

【 0 3 9 5 】

【表 4】

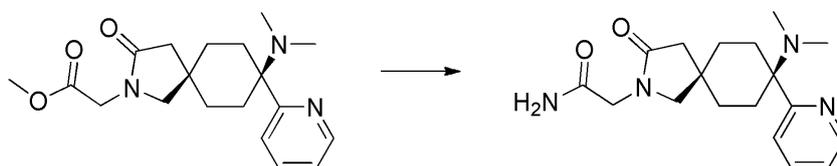
SC-1091	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	10
SC-1092	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド	
SC-1093	Cis-1-[(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-メチル]-シクロブタン-1-カルボン酸アミド	
SC-1094	Cis-4-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-ブチルアミド2,2,2-トリフルオロアセテート	
SC-1095	Cis-3-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-2,2-ジメチル-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート	
SC-1096	Cis-4-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-2,2-ジメチル-ブチルアミド2,2,2-トリフルオロアセテート	20
SC-1097	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド	
SC-1098	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	
SC-1099	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート	
SC-1100	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	

【 0 3 9 6 】

c i s - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - アセトアミド (S C - 1 0 1 1) の合成

【 0 3 9 7 】

【化 3 5】



【 0 3 9 8 】

メタノール (5 . 0 m L) 中の 7 M アンモニアを、メタノール (3 . 0 m L) 中のメチル 2 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) アセテート (1 0 0 m g 、 0 . 2 8 9 m o l) の溶液に 0 で加え、次に密閉管中において R T で 1 6 h 攪拌した。揮発物を減圧下で蒸留して、粗物質をもたらし、これを、0.5 mL の加熱された D C M の添加により精製し、次に室温に冷却した。4 mL の n - ペンタンを加え、攪拌し、濾過し、乾燥して、収量 0 . 0 7 g (7 3 %) の c i s - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - アセトアミドを固体としてもたらした。

【 0 3 9 9 】

類似合成

以下の化合物を、c i s - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2

10

20

30

40

50

-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミドに類似して調製した。

【0400】

【表5】

SC-1006	Cis-2-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-アセトアミド
SC-1007	Cis-3-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-プロピオンアミド
SC-1008	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド
SC-1009	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド
SC-1010	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド
SC-1012	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド
SC-1013	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド

10

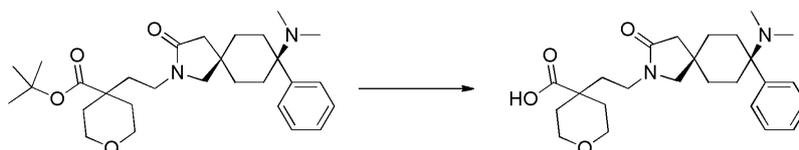
【0401】

cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸2,2,2-トリフルオロアセテート(例SC-1194)の合成

20

【0402】

【化36】



【0403】

cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル(200mg、0.4mmol)を、トリフルオロ酢酸(1.6mL)に溶解し、40で10min攪拌する。全ての揮発物が真空下で除去される。残留物をジエチルエーテルで混練して、cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸2,2,2-トリフルオロアセテートを白色の固体(220mg、98%)として得た。

30

【0404】

類似合成

以下の化合物を、cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸2,2,2-トリフルオロアセテートに類似して調製した。

40

例SC-1195: cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-1,1-ジオキソ-チアン-4-カルボン酸2,2,2-トリフルオロアセテート。

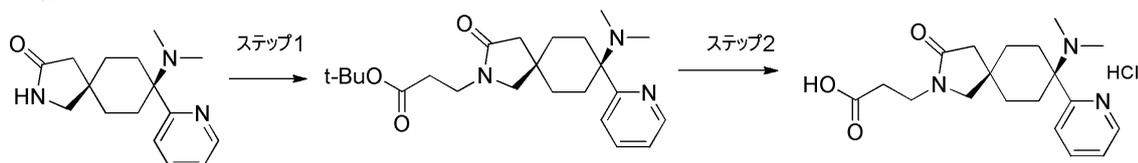
【0405】

cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオン酸塩酸塩(例SC-1047)の合成

【0406】

50

【化37】



【0407】

ステップ1: *tert*-ブチル-3-(*cis*-8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-8-(ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)プロパノエート

NaH (鉍油中60%、58mg、1.46mmol)を、THF(20mL)中の(5*s*、8*s*)-8-(ジメチルアミノ)-8-(ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(400mg、1.46mmol)の懸濁液に0で加え、RTで30min攪拌した。THF(2mL)中の*t*-ブチルアクリレート(0.21mL、1.46mmol)の溶液を、1hにわたって0で加えた。得られた混合物をRTで4h攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で停止させ、酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で蒸留して、粗物質をもたらし、これを分取HPLCにより精製して、350mg(60%)の*tert*-ブチル3-(*cis*-8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-8-(ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ-[4.5]-デカン-2-イル)-プロパノエートを固体として得た。

【0408】

ステップ2: *cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオン酸塩酸塩

ジオキサン(3.0mL)中の4M HClを、*tert*-ブチル-3-(*cis*-8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-8-(ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロパノエート(100mg、0.24mmol)に0で加え、次に全体をRTで16h攪拌した。揮発物を減圧下で蒸留して、粗物質をもたらし、これをアセトン(2mL)、エーテル(5mL)、およびペンタン(10mL)で連続して洗浄して、55mg(57%)の*cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオン酸塩酸塩を固体として生じた。

【0409】

類似合成

以下の化合物を、*cis*-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオン酸塩酸塩に類似して調製した。

例SC-1046: *cis*-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸塩酸塩、

例SC-1048: *cis*-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸塩酸塩、

例SC-1201: *cis*-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸。

【0410】

類似合成

以下の化合物を、*tert*-ブチル-3-(*cis*-8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-8-(ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)プロパノエートに類似して調製した。

例SC-1078: 2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸メチルエステル、

例 SC - 1079 : 3 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - プロピオン酸メチルエステル、

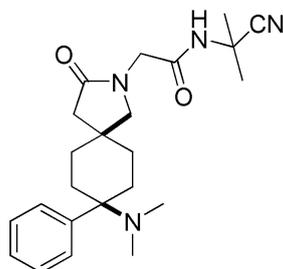
例 SC - 1081 : 3 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - プロピオン酸 tert - ブチルエステル。

【 0 4 1 1 】

N - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 2 - (cis - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) アセトアミド (例 SC - 1115)

【 0 4 1 2 】

【 化 3 8 】



【 0 4 1 3 】

DMF (0 . 8 6 m L , 1 . 3 6 2 3 m m o l) 中の 5 0 % プロピルホスホン酸無水物 (T 3 P) 溶液を、 THF (1 0 m L) 中の 2 - (cis - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) 酢酸塩酸塩 (2 5 0 m g , 0 . 6 8 m m o l) 、 2 - アミノ - 2 - メチルプロパンニトリル (0 . 0 6 9 m L , 0 . 7 4 m m o l) 、 およびジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 0 m L , 2 . 7 2 m m o l) の懸濁液に 0 で加えた。反応混合物を RT に温め、 1 6 h 攪拌した。反応混合物を水で停止させ、有機生成物を酢酸エチル (3 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留して、粗化合物を得た。溶出剤として DCM 中 1 0 % メタノールを使用するシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) のカラムクロマトグラフィーにより精製して、 1 6 8 m g の化合物を得て、これを、移動相として DCM 中 5 % メタノールを使用する分取 TLC により更に精製して、 1 2 0 m g (4 4 %) の N - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 2 - (cis - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) アセトアミドを固体として得た。

【 0 4 1 4 】

類似合成：

以下の化合物を例 SC - 1115 に類似して調製した。

【 0 4 1 5 】

【表 6】

SC-1110	Cis-N-(3-シアノ-プロピル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド	
SC-1111	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-ブチルアミド	
SC-1112	Cis-8-ジメチルアミノ-2-[4-(4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-ブチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1113	Cis-8-ジメチルアミノ-2-[4-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-4-オキソ-ブチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1114	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アセトアミド	10
SC-1115	Cis-N-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド	
SC-1116	Cis-N-(2-シアノ-2-メチル-プロピル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド	
SC-1117	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-5-イル]-アセトアミド	
SC-1118	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル-メチル)-アセトアミド	
SC-1119	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(ピリミジン-4-イル-メチル)-アセトアミド	20

SC-1120	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(ピリミジン-5-イル-メチル)-アセトアミド	
SC-1123	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メチルスルホニル-エチル)-アセトアミド	
SC-1124	Cis-8-ジメチルアミノ-2-[2-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1125	Cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミド	
SC-1126	Cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-アセトアミド	10
SC-1127	Cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-N-メチル-アセトアミド	
SC-1128	Cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-N,2-ジメチル-プロピオンアミド	
SC-1129	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(ジメチル-カルバモイル)-メチル]-N-メチル-アセトアミド	
SC-1130	Cis-N-(カルバモイル-メチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-アセトアミド	
SC-1131	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-N-(メチルカルバモイル-メチル)-アセトアミド	
SC-1132	Cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]-メチル-アミノ]-N,2-ジメチル-プロピオンアミド	20
SC-1133	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド	
SC-1134	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド	
SC-1135	Cis-8-ジメチルアミノ-2-[3-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1136	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N,N,2,2-トリメチル-プロピオンアミド	
SC-1137	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-フェニル-ブチルアミド	30
SC-1138	Cis-N-ベンジル-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	
SC-1139	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル-メチル)-ブチルアミド	
SC-1140	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-[(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-メチル]-ブチルアミド	
SC-1141	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	
SC-1142	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	40
SC-1145	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N,N,2,2-トリメチル-ブチルアミド	
SC-1146	Cis-N-(シアノ-メチル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	
SC-1147	Cis-N-(2-シアノエチル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	

SC-1148	Cis-N-(カルバモイル-メチル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	
SC-1149	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(メチルカルバモイル-メチル)-ブチルアミド	
SC-1150	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(ジメチル-カルバモイル)-メチル]-2,2-ジメチル-ブチルアミド	
SC-1151	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-メチルスルホニル-エチル)-ブチルアミド	
SC-1152	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	10
SC-1153	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-メチル]-2,2-ジメチル-ブチルアミド	
SC-1154	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-プロピオンアミド	
SC-1179	Cis-8-ジメチルアミノ-2-[2,2-ジメチル-3-(4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1180	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-アセトアミド	
SC-1181	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-メチルスルホニル-エチル)-プロピオンアミド	
SC-1182	Cis-8-ジメチルアミノ-2-[2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	20
SC-1183	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-メチル]-アセトアミド	
SC-1184	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-ピリミジン-5-イル-エチル)-プロピオンアミド	
SC-1185	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	
SC-1186	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	
SC-1187	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	30
SC-1189	Cis-8-ジメチルアミノ-2-[4-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-ブチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1190	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-アセトアミド	
SC-1155	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-エタノン	
SC-1156	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-ピリジン-3-イル-エタノン	
SC-1157	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-ピリジン-4-イル-エタノン	40
SC-1158	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-ピリジン-2-イル-プロパン-1-オン	
SC-1159	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1-オン	
SC-1160	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-ピリジン-4-イル-プロパン-1-オン	

SC-1161	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-ピリジン-2-イル-ブタン-1-オン	
SC-1162	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-オキソ-プロピル]-アセトアミド	
SC-1163	Cis-N-[2-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキソ-エチル]-アセトアミド	
SC-1164	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-フェニル-プロパン-1-オン	
SC-1165	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-(2-メトキシフェニル)-プロパン-1-オン	10
SC-1166	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-(3-メトキシフェニル)-プロパン-1-オン	
SC-1167	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン-1-オン	
SC-1168	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-ピリジン-4-イル-ブタン-1-オン	
SC-1169	Cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-ピリジン-3-イル-ブタン-1-オン	
SC-1191	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-アセトアミド	
SC-1192	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-2-イソオキサゾール-3-イル-アセトアミド	20
SC-1193	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-4-メチル-イソオキサゾール-5-カルボン酸アミド	
SC-1170	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-2-カルボン酸アミド	
SC-1171	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-3-カルボン酸アミド	
SC-1172	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-4-カルボン酸アミド	
SC-1173	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリミジン-5-カルボン酸アミド	30
SC-1174	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸アミド	
SC-1175	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリミジン-4-カルボン酸アミド	
SC-1176	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-3-メチル-ピラジン-2-カルボン酸アミド	
SC-1177	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-3-メチル-イソオキサゾール-5-カルボン酸アミド	
SC-1178	Cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ベンズアミド	40
SC-1198	Cis-N-ブチル-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド	
SC-1199	Cis-N-(シクロプロピル-メチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド	
SC-1200	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-プロピル-アセトアミド	

【 0 4 1 6 】

c i s - 8 - ジメチルアミノ - 2 , 8 - ジフェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン (例 S C - 1 0 7 0)

【 0 4 1 7 】

10

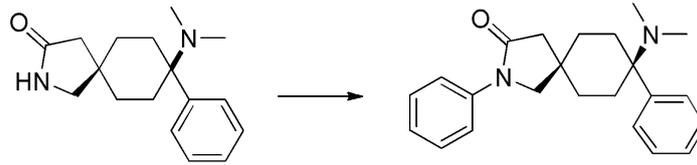
20

30

40

50

【化39】



【0418】

cis-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(60mg、0.22mmol)、 K_3PO_4 (187mg、0.88mmol)、CuI(21mg、0.11mmol)、およびヨードベンゼン(0.098mL、0.88mmol)をN,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.42mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、120℃で一晩加熱した。粗反応混合物を水(2mL)で希釈し、DCM(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で乾燥し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、cis-8-ジメチルアミノ-2,8-ジフェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(21mg)を白色の固体として生じた。

10

【0419】

類似合成：

以下の化合物を例SC-1070に類似して調製した。

【0420】

20

【表7】

SC-1056	trans-8-ジメチルアミノ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1057	trans-8-ジメチルアミノ-2-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1058	trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1059	trans-8-ジメチルアミノ-2-(3-メトキシ-ピリジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1060	trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	10
SC-1061	trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1062	trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1063	trans-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1064	trans-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-(2-ピリジン-4-イル-チアゾール-4-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1065	Cis-5-クロロ-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル	20
SC-1066	Cis-8-ジメチルアミノ-2-(6-メチル-ピリダジン-3-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1067	Cis-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-[2-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-5-イル]-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1068	Cis-2-([2,1,3]ベンゾチアジアゾール-4-イル)-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1069	Trans-8-ジメチルアミノ-2,8-ジフェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1071	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル	30
SC-1072	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル	
SC-1073	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル	
SC-1074	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-安息香酸メチルエステル	
SC-1075	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-5-メチル-ベンゾニトリル	

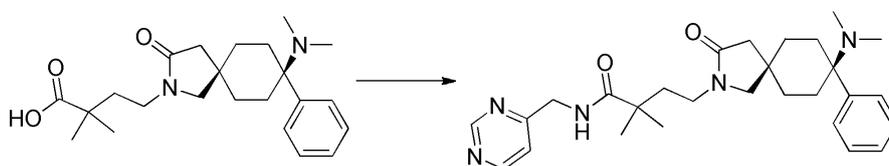
【0421】

c i s - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - N - (ピリミジン - 4 - イル - メチル) - ブチルアミド (例 S C - 1 0 3 0) の合成

40

【0422】

【化40】



【0423】

T H F (1 0 m L) 中の 4 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - フ

50

エニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチルブタン酸塩酸塩(300mg、0.71mmol)の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(490mg、3.80mmol)およびHATU(541mg、1.43mmol)をRTで加えた。反応混合物をRTで45min攪拌し、次にピリミジン-4-イル-メタンアミン(114mg、1.045mmol)を0 で加えた。反応混合物をRTに温め、16h攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で停止させ、DCM中10%メタノール(3×25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。溶出剤として微量のアンモニアを有するDCM中10%メタノールを使用するシリカゲル(100~200メッシュ)のカラムクロマトグラフィーにより精製して、160mgの化合物を得て、これを、移動相としてDCM中5%メタノールを使用する分取TLCにより更に精製して、110mg(33%)のcis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(ピリミジン-4-イル-メチル)-ブチルアミドを固体として得た。

10

【0424】

類似合成：

以下の化合物を例SC-1030に類似して調製した。

【0425】

【表8】

SC-1014	Cis-N-ベンジル-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド
SC-1015	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-アセトアミド
SC-1016	Cis-N-(2-シアノエチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド

20

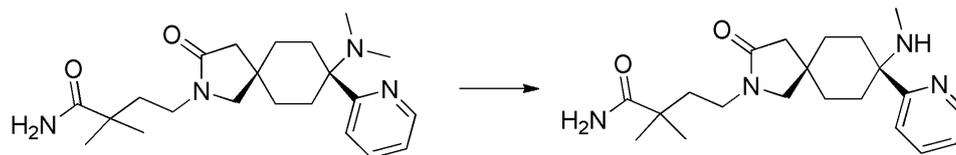
SC-1017	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-メトキシ-プロピル)-プロピオンアミド	
SC-1018	Cis-N-(シアノ-メチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド	
SC-1019	Cis-N-(2-シアノエチル)-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド	
SC-1020	Cis-N-(シアノ-メチル)-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド	
SC-1021	Cis-N-(3-シアノ-プロピル)-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド	10
SC-1022	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-ピリジン-2-イル-プロピオンアミド	
SC-1023	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-フェニル-エチル)-プロピオンアミド	
SC-1024	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-プロピオンアミド	
SC-1025	Cis-N-ベンジル-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド	
SC-1026	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-メトキシ-プロピル)-アセトアミド	20
SC-1027	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-フェニル-エチル)-アセトアミド	
SC-1028	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド	
SC-1029	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-ピリジン-4-イル-ブチルアミド	
SC-1031	Cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(ピリミジン-5-イル-メチル)-ブチルアミド	
SC-1038	Cis-N-(1-シアノ-シクロプロピル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド	30
SC-1039	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド	
SC-1040	Cis-8-ジメチルアミノ-2-[3-[2-(ヒドロキシメチル)-モルホリン-4-イル]-2,2-ジメチル-3-オキソ-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン	
SC-1033	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-オキソ-プロピオンアミド	
SC-1034	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-プロピオンアミド	
SC-1032	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-ピリミジン-4-イル-アセトアミド	
SC-1041	Cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド	40
SC-1035	Cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド	
SC-1036	Cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸アミド	
SC-1037	Cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-1,1-ジオキソ-チアン-4-カルボン酸アミド	

【 0 4 2 6 】

c i s - 2 , 2 - ジメチル - 4 - (8 - メチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - ブチルアミド (S C - 1 0 8 7) の合成

【0427】

【化41】



【0428】

N-ヨードスクシンイミド(174mg、0.51mmol)を、アセトニトリルおよびTHF(1:1v/v、10mL)の混合物中の4-(cis-8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-8-(ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチルブタンアミド(200mg、0.51mmol)の懸濁液にRTで加え、得られた混合物をRTで16h攪拌した。反応混合物を2N NaOH溶液によりpH約10に塩基性化し、有機生成物をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で濃縮して、残留物を得て、これを10%クエン酸水溶液(5mL)およびDCM(10mL)の混合物によりRTで10min激しく攪拌した。反応混合物を5N NaOH溶液によりpH約10に塩基性化し、DCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で濃縮して、粗物質を得て、これを、移動相として微量のアンモニア滴を有するDCM中の5%メタノールを使用する分取TLCにより精製して、化合物を得た。これをジエチルエーテル(3mL)で洗浄して、109mg(56%)のcis-2,2-ジメチル-4-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミドを固体として得た。

【0429】

類似合成：

以下の化合物を例SC-1087に類似して調製した。

【0430】

【表9】

SC-1083	Cis-2-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド	
SC-1084	Cis-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド	30
SC-1085	Cis-4-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド2,2,2-トリフルオロアセテート	
SC-1086	Cis-2,2-ジメチル-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート	
SC-1088	Trans-2,2-ジメチル-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド	
SC-1082	Cis-2,2-ジメチル-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド	

【0431】

ビルディングブロック：cis-8-ジメチルアミノ-4-(メトキシメチル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(BB-16およびBB-17)の合成

【0432】

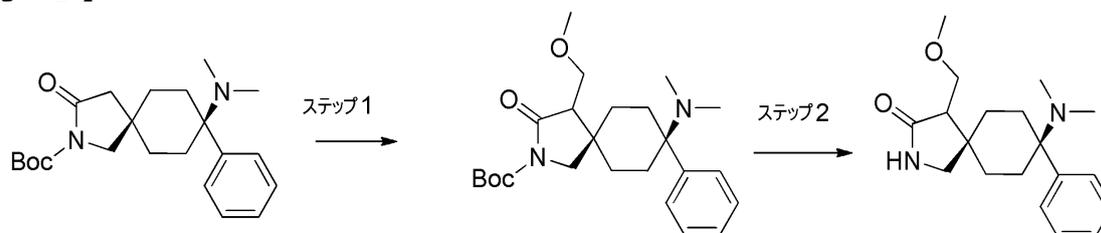
10

20

30

40

【化42】



【0433】

ステップ1: *cis*-*tert*-ブチル8-(ジメチルアミノ)-4-(メトキシメチル)-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート

10

THF (15 mL) 中の化合物 *cis*-*tert*-ブチル8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート (1.4 g、3.76 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン下、-78 で LHMDs (THF 中 1 M) (5.5 mL、5.64 mmol) を加え、15 min 攪拌し、次にプロモメチルメチルエーテル (0.37 mL、4.5 mmol) を加え、-78 で更に 1.5 h 攪拌した。RM を sat. NH_4Cl で停止させ、DCM (2 × 20 mL) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させて、粗化合物の *cis*-*tert*-ブチル8-(ジメチルアミノ)-4-(メトキシメチル)-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート (1.40 g、粗物質) をオフホワイトの固体として得た。

20

【0434】

ステップ2: *cis*-8-ジメチルアミノ-4-(メトキシメチル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

DCM (15 mL) 中の化合物 *cis*-*tert*-ブチル8-(ジメチルアミノ)-4-(メトキシメチル)-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート (1.4 g、3.36 mmol) の攪拌溶液に、TFA (1.4 mL) を RT で加え、1 h 攪拌した。RM を蒸発させ、DCM (20 mL) で希釈し、sat. NaHCO_3 溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させて、粗化合物を得た。粗化合物を、DCM 中 2% MeOH を使用するカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) により精製して、化合物 *cis*-8-ジメチルアミノ-4-(メトキシメチル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (1.0 g、約 94%) を白色の固体として得た。

30

【0435】

cis-8-ジメチルアミノ-4-(メトキシメチル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンのキラル分割

cis-*rac*-8-ジメチルアミノ-4-(メトキシメチル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンを、分取キラル SFC (Chiralcel OX-H カラム、共溶媒 $i\text{PrOH} + 0.5\%$ イソプロピルアミン) に付して、シス鏡像異性体 1 (BB-16) およびシス鏡像異性体 2 (BB-17) を得た。

40

シス鏡像異性体 1 (BB-16) - 分析 SFC: Chiralcel OX-H (250 × 4.6 mm、5 μ)、4 g/min、RT、40% $i\text{PrOH}$ (+ 0.5% イソプロピルアミン)、保持時間 1.38、 $ee > 95\%$ 、

シス鏡像異性体 2 (BB-17) - 分析 SFC: Chiralcel OX-H (250 × 4.6 mm、5 μ)、4 g/min、RT、40% $i\text{PrOH}$ (+ 0.5% イソプロピルアミン)、保持時間 3.13、 $ee > 95\%$ 。

【0436】

類似合成:

以下の化合物を、*cis*-*tert*-ブチル8-(ジメチルアミノ)-4-(メトキシメチル)-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキ

50

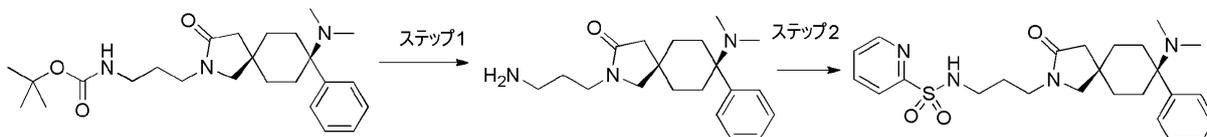
シレートに類似して調製した。

例 SC - 1104 : *cis* - 4 - ベンジル - 8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル。
【 0437 】

cis - N - [3 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - プロピル] - ピリジン - 2 - スルホン酸アミド (例 SC - 1109) の合成

【 0438 】

【 化 43 】



10

【 0439 】

ステップ 1 : *cis* - 8 - ジメチルアミノ - 4 - (メトキシメチル) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン

tert - ブチル (3 - (*cis* - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) プロピル) カルバメート (1 g、0 . 43 mmol) を、DCM (15 mL) に溶解し、TFA (2 . 5 mL、32 mmol) を 0 で滴加する。2 h 撹拌した後、DCM (50 mL) および 1 M NaOH を、pH が 9 に達するまで加える。次に、有機層を分離し、1 M NaHCO₃ (3 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮して、*cis* - 8 - ジメチルアミノ - 4 - (メトキシメチル) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン (0 . 6 g) を無色の油状物として生じる。

20

【 0440 】

ステップ 2 : *cis* - 8 - ジメチルアミノ - 4 - (メトキシメチル) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン

cis - 8 - ジメチルアミノ - 4 - (メトキシメチル) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン (50 mg、0 . 15 mmol) を THF (1 mL) に溶解し、N - エチル - ジイソプロピル - アミン (0 . 05 mL、0 . 3 mmol) および 2 - ピリジル - スルホニルクロリドを続けて加える。反応混合物を RT で 24 h 撹拌し、次に水で希釈する。有機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮して、粗反応生成物を得る。粗反応生成物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して、*cis* - 8 - ジメチルアミノ - 4 - (メトキシメチル) - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン (0 . 04 g) を無色の油状物として生じる。

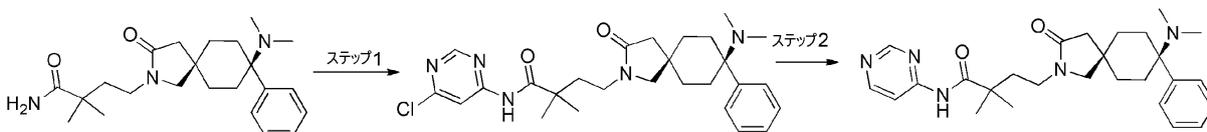
30

【 0441 】

cis - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - N - ピリミジン - 4 - イル - ブチルアミド (例 SC - 1005) の合成

【 0442 】

【 化 44 】



40

【 0443 】

ステップ 1 : N - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 4 - (*cis* - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルブタンアミド

1 , 4 - ジオキサン (10 mL) 中の 4 - (*cis* - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オ

50

キソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル
 ブタンアミド (4 0 0 m g 、 1 . 0 3 m m o l) 、 4 , 6 - ジクロロピリミジン (1 5 4
 m g 、 1 . 0 3 m m o l) 、 炭酸セシウム (5 0 8 m g 、 1 . 5 5 m m o l) 、 キサント
 ホス (3 0 m g 、 0 . 0 5 1 m m o l) の懸濁液を、アルゴンで 1 0 m i n パージした。
 次に P d (P P h ₃)₄ (6 0 m g 、 0 . 0 5 1 m m o l) を加え、アルゴンで 1 0 m i
 n 再びパージした。反応塊を 1 2 0 に加熱し、1 0 h 攪拌した。反応混合物を濾過し、
 濾液を真空下で濃縮して、粗化合物を得て、これを水 (2 0 m L) と D C M 中 5 % M e O
 H (4 0 m L) に分配した。有機層を分離し、減圧下で濃縮して、粗物質を得て、これを
 、移動相として D C M 中 5 % メタノールを使用する分取 T L C により精製して、1 2 0 m
 g (2 3 %) の N - (6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 4 - (c i s - 8 - (ジメチル
 アミノ) - 3 - オキシ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル)
 - 2 , 2 - ジメチルブタンアミドを固体として得た。

10

【 0 4 4 4 】

ステップ 2 : c i s - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキシ - 8 - フェニル - 2 - アザ
 スピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - N - ピリミジン - 4 - イル -
 ブチルアミド

1 0 % P d - C (5 0 m g) を、メタノール中の N - (6 - クロロピリミジン - 4 - イ
 ル) - 4 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキシ - 8 - フェニル - 2 - アザス
 ピロ [4 , 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルブタンアミド (1 2 0 m g 、 0 .
 2 4 m m o l) の溶液に R T で加え、反応混合物をバルーン圧下、R T で 1 h 水素化した
 。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮して、粗化合物を得た。移動相と
 して D C M 中 5 % メタノールを使用する分取 T L C により精製して、6 4 m g (5 7 %)
 の c i s - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキシ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4
 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - N - ピリミジン - 4 - イル - ブチルアミ
 ドを固体としてもたらした。

20

【 0 4 4 5 】

類似合成 :

以下の化合物を、c i s - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキシ - 8 - フェニル - 2
 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - N - ピリミジン - 4 -
 イル - ブチルアミドに類似して調製した。

30

S C - 1 1 0 2 : c i s - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキシ - 8 - フェニル - 2
 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - N - [2 - (トリフル
 オロメチル) - ピリミジン - 5 - イル] - ブチルアミド、

S C - 1 1 0 3 : c i s - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキシ - 8 - フェニル - 2
 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - N - (2 - メチル - ピ
 リミジン - 4 - イル) - ブチルアミド。

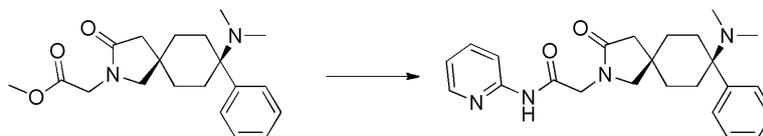
【 0 4 4 6 】

c i s - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキシ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 .
 5] デカン - 2 - イル) - N - ピリジン - 2 - イル - アセトアミド (例 S C - 1 0 0 1)
 の合成

40

【 0 4 4 7 】

【 化 4 5 】



【 0 4 4 8 】

2 - アミノピリジン (0 . 0 2 g 、 0 . 2 m m o l) を、トルエン (1 . 5 m L) に溶
 解し、トルエン (0 . 2 2 m L 、 0 . 4 m m o l) 中のトリメチルアルミニウムの 2 M
 溶液を 0 で加える。3 0 m i n 攪拌した後、メチル 2 - (c i s - 8 - (ジメチルアミ
 50

ノ) - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) アセテート (5 0 m g , 0 . 1 5 m m o l) を加える。反応を 1 1 0 で 1 h 加熱し、次に 1 M NaOH (5 m L) を、0 に冷却しながら加える。水層を DCM (3 × 2 0 m L) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。シリカクロマトグラフィーによる精製は、cis - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - N - ピリジン - 2 - イル - アセトアミド (2 3 m g) を白色の固体として生じた。

【 0 4 4 9 】

類似合成：

以下の化合物を、cis - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - N - ピリジン - 2 - イル - アセトアミドに類似して調製した。

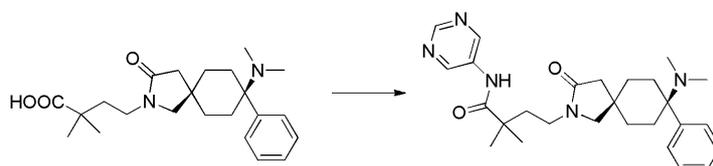
例 SC - 1 0 0 2 : cis - 2 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - N - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド。

【 0 4 5 0 】

cis - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - N - ピリミジン - 5 - イル - ブチルアミド (例 SC - 1 0 0 4) の合成

【 0 4 5 1 】

【 化 4 6 】



【 0 4 5 2 】

ECD.HCl (2 7 2 m g , 1 . 4 2 5 m m o l) を、DCM (1 0 m L) 中の 4 - (cis - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルブタン酸塩酸塩 (3 0 0 m g , 0 . 7 1 m m o l)、ピリミジン - 5 - アミン (1 3 5 m g , 1 . 4 2 5 m m o l)、およびピリジン (2 8 1 m g , 3 . 5 6 m m o l) の懸濁液に 0 で加えた。反応混合物を RT に温め、1 6 h 撈拌した。反応混合物を最小量の水で停止させ、有機生成物を 1 0 % MeOH : DCM (3 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸留して、粗化合物を得た。溶出剤として微量のアンモニアを有する DCM 中 6 % メタノールを使用するシリカゲル (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ) のカラムクロマトグラフィーにより精製して、1 5 0 m g の化合物を得て、これを、移動相として微量のアンモニアを有する DCM 中 5 % メタノールを使用する分取 TLC により更に精製して、化合物を得た。これを n - ペンタン (1 0 m L) で更に洗浄して、1 0 0 m g (3 0 %) の cis - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - N - ピリミジン - 4 - イル - ブチルアミドをオフホワイトの固体として得た。

【 0 4 5 3 】

類似合成：

以下の化合物を、cis - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - N - ピリミジン - 5 - イル - ブチルアミドに類似して調製した。

例 SC - 1 0 0 3 : cis - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - N - [(1 , 1 - ジオキソ - チアン - 4 - イル) - メチル] - ブチルアミド。

10

20

30

40

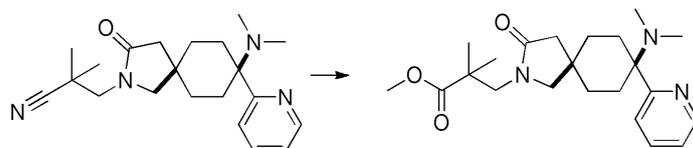
50

【0454】

c i s - 3 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸メチルエステル (例 S C - 1 0 9 0) の合成

【0455】

【化47】



10

【0456】

12N HCl (2 mL) を、3 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンニトリル (150 mg、0.423 mmol) に加え、反応混合物を 100 で 6 h 撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、粗物質をもたらし、これをアセトン (2 × 5 mL)、エーテル (5 mL)、およびペンタン (10 mL) で連続して洗浄して、150 mg (粗物質) の 3 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸塩酸塩を淡黄色の吸湿性固体 (TLC 系 : DCM 中 10 % MeOH、 R_f : 0.10) としてもたらし、これをメタノール (5 mL) に溶解し、0 に冷却した。溶液に、塩化チオニル (0.229 g、1.60 mmol) を加え、反応混合物を 80 で 6 h 撹拌した。反応の完了を TLC でモニターした。反応混合物を減圧下で蒸発させた。残留物に飽和 NaHCO₃ 溶液 (5 mL) を加え、有機生成物を DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC により精製し、生成物を DCM 中 5 % MeOH で溶出して、0.1 g の c i s - 3 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - ピリジン - 2 - イル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸メチルエステル (64 %) をオフホワイトの固体としてもたらした。

20

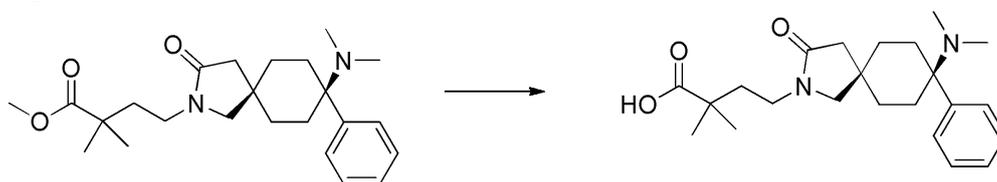
【0457】

c i s - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 酪酸 (例 S C - 1 0 7 7) の合成

30

【0458】

【化48】



【0459】

メチル - 4 - (c i s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - ブタノエート (40 mg、0.1 mmol) を、THF (1.9 mL) および水 (0.5 mL) の混合物に溶解し、次に水酸化リチウム (5 mg、0.2 mmol) を加え、反応混合物を一晩撹拌する。反応混合物を sat. NH₄Cl で pH = 7 に中和し、溶媒を除去する。残留物を DCM (3 × 5 mL) で抽出して、c i s - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 酪酸を白色の固体として生じる。

40

【0460】

類似合成 :

以下の化合物を、c i s - 4 - (8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2

50

- アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-酪酸に類似して調製した。

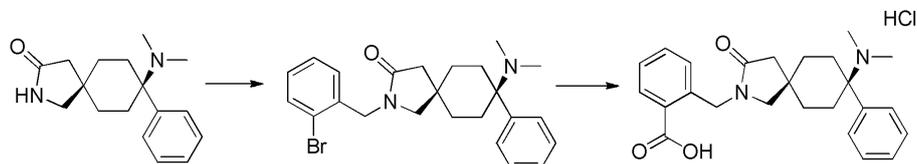
例 SC-1076: *cis*-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酪酸。

【0461】

cis-2-[(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-メチル]-安息香酸塩酸塩(例 SC-1107)の合成

【0462】

【化49】



10

【0463】

ステップ1: *cis*-2-(2-プロモベンジル)-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

cis-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(200 mg, 0.74 mmol)を、無水DMSO(5 mL)中の粉末水酸化ナトリウム(120 mg, 3 mmol)の懸濁液に加えた。10 min 攪拌した後、2-プロモ-ベンジルプロミド(220 mg, 0.88 mmol)を加え、反応混合物をRTで更に3 d 攪拌し、次に臭化ベンジル(220 mg, 0.88 mmol)を再び加え、更に2 d 攪拌した。次に水(50 mL)を加え、反応混合物を酢酸エチル(3 x 20 mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、*cis*-2-(2-プロモベンジル)-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(166 mg)を無色の油状物として生じた。

20

【0464】

ステップ2: *cis*-2-[(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-メチル]-安息香酸塩酸塩

水(1.5 mL)中の*cis*-2-(2-プロモベンジル)-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(74 mg, 0.16 mmol)、モリブデンヘキサカルボニル(11 mg, 0.04 mmol)、Na₂CO₃(26 mg, 0.24 mmol)、および*trans*-ビス(アセタト)-ビス[o-(ジ-*o*-トリルホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム(II)(4 mg, 0.0036 mmol)の混合物を、マイクロ波により170 °Cで10 min 加熱した。反応混合物を濾取し、濾液を0.1 M HClによりpH = 5に酸性化し、次にDCM(3 x 3 mL)、DCM/iPrOH(9/1, 3 x 3 mL)、およびDCM/iPrOH(4:1, 3 x 3 mL)により続けて抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮して、組成生物(10 mg)を生じた

30

40

【0465】

粗生成物(48 mg)をiPrOH(200 μL)に溶解し、1,4-ジオキサン(1 mL)中の4 M HClで処理した。ジエチルエーテル(5 mL)を加えた後、*cis*-2-[(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-メチル]-安息香酸塩酸塩が沈殿し、濾過によって白色の固体として単離した。

【0466】

類似合成:

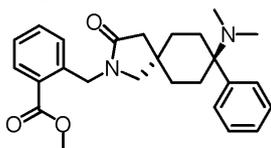
以下の化合物を、*cis*-2-(2-プロモベンジル)-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンに類似して調製した。

50

メチル 2 - ((t r a n s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メチル) ベンゾエート (例 S C - 1 2 0 2) 。

【 0 4 6 7 】

【 化 5 0 】



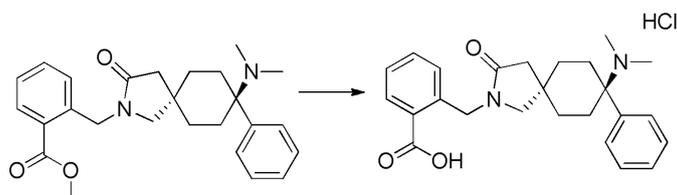
【 0 4 6 8 】

t r a n s - 2 - [(8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - メチル] - 安息香酸塩酸塩 (例 S C - 1 1 0 8) の合成

10

【 0 4 6 9 】

【 化 5 1 】



【 0 4 7 0 】

メチル 2 - ((t r a n s - 8 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) メチル) ベンゾエート (9 1 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を、 i P r O H (3 m L) に溶解し、 1 M N a O H (5 0 0 μ L) により R T で 3 日 間 処 理 し た 。 反 応 混 合 物 を 真 空 下 で 濃 縮 し、 残 留 物 を 水 (5 0 0 μ L) お よ び 2 M a q . H C l (5 0 0 μ L) に 溶 解 し た 。 反 応 混 合 物 を 真 空 下 で 濃 縮 し、 残 留 物 を エ タ ノール に 溶 解 し た 。 不 溶 性 材 料 か ら 濾 過 し た 後、 エ タ ノール 層 を 真 空 下 で 濃 縮 し て、 t r a n s - 2 - [(8 - ジメチルアミノ - 3 - オキソ - 8 - フェニル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - メチル] - 安息香酸塩酸塩 (9 4 m g) を 白 色 の 固 体 と し て 得 た 。

20

【 0 4 7 1 】

下 記 の 表 に お け る 全 て の 化 合 物 を、 本 出 願 内 に 前 述 さ れ た よ う に、 ま た は 本 出 願 内 に 前 述 さ れ た 例 に 類 似 し て 調 製 し た 。 化 合 物 の ビル デ ィ ン グ ブ ロ ッ ク の 合 成 は、 本 出 願 内 に 前 述 さ れ て い る、 ま た は 本 明 細 書 に 記 載 さ れ た 方 法 に 類 似 し て、 も し く は 当 業 者 に 既 知 の 方 法 に よ っ て 実 施 す る こ と が で き る 。 M S m / z [M + H] ⁺ の ピーク の 実 測 値 は、 そ れ ぞ れ の 例 の 分 子 式 に 従 っ て い る 。

30

【 0 4 7 2 】

【表 10】

例 No.	MS m/z [M+H] ⁺
SC-1001	407.5
SC-1002	407.5
SC-1003	504.7
SC-1004	464.6
SC-1005	464.6
SC-1006	326.5
SC-1007	340.5
SC-1008	332.4
SC-1009	346.4
SC-1010	360.5
SC-1011	331.4
SC-1012	345.5
SC-1013	359.5
SC-1014	420.6
SC-1015	388.5
SC-1016	383.5
SC-1017	416.6

SC-1018	369.5
SC-1019	397.5
SC-1020	383.5
SC-1021	411.6
SC-1022	421.6
SC-1023	448.6
SC-1024	402.6
SC-1025	434.6
SC-1026	402.6
SC-1027	434.6
SC-1028	421.6
SC-1029	463.6
SC-1030	478.7
SC-1031	478.7
SC-1032	408.5
SC-1033	344.5
SC-1034	372.5

SC-1035	330.4
SC-1036	428.6
SC-1037	476.7
SC-1038	451.6
SC-1039	504.7
SC-1040	472.6
SC-1041	344.5
SC-1042	396.9
SC-1043	411.0
SC-1044	424.0
SC-1045	373.5
SC-1046	368.9
SC-1047	382.9
SC-1048	367.9
SC-1049	430.6
SC-1050	345.5
SC-1051	485.7

10

20

SC-1052	533.7
SC-1053	401.6
SC-1054	364.5
SC-1055	364.5
SC-1056	380.5
SC-1057	381.5
SC-1058	381.5
SC-1059	380.5
SC-1060	381.5
SC-1061	365.5
SC-1062	368.5
SC-1063	351.5
SC-1064	433.6
SC-1065	408.9
SC-1066	365.5
SC-1067	419.5
SC-1068	407.6
SC-1069	349.5
SC-1070	349.5
SC-1071	374.5
SC-1072	374.5
SC-1073	374.5
SC-1074	407.5
SC-1075	388.5
SC-1076	359.5
SC-1077	387.5
SC-1078	346.4
SC-1079	360.5
SC-1080	388.5
SC-1081	402.6
SC-1082	358.5
SC-1083	317.4
SC-1084	331.4
SC-1085	459.5
SC-1086	473.5
SC-1087	373.5
SC-1088	359.5
SC-1089	374.5
SC-1090	388.5
SC-1091	386.6
SC-1092	358.5
SC-1093	384.5
SC-1094	468.5
SC-1095	482.6
SC-1096	496.6
SC-1097	374.5
SC-1098	388.5
SC-1099	487.5

SC-1100	387.5
SC-1101	487.5
SC-1102	532.6
SC-1103	478.7
SC-1104	463.6
SC-1107	444.0
SC-1108	444.0
SC-1109	471.6
SC-1110	397.5
SC-1111	372.5
SC-1112	505.7
SC-1113	476.7
SC-1114	402.6
SC-1115	397.5
SC-1116	411.6
SC-1117	476.5
SC-1118	421.6
SC-1119	422.5
SC-1120	422.5
SC-1121	432.6
SC-1122	418.5
SC-1123	436.6
SC-1124	448.6
SC-1125	415.5
SC-1126	387.5
SC-1127	401.5
SC-1128	429.6
SC-1129	429.6
SC-1130	401.5
SC-1131	415.5
SC-1132	443.6
SC-1133	416.6
SC-1134	430.6
SC-1135	490.7
SC-1136	386.6
SC-1137	462.6
SC-1138	476.7
SC-1139	477.7
SC-1140	492.7
SC-1141	444.6
SC-1142	458.7
SC-1145	400.6
SC-1146	425.6
SC-1147	439.6
SC-1148	443.6
SC-1149	457.6
SC-1150	471.7
SC-1151	492.7

SC-1152	518.7
SC-1153	532.8
SC-1154	358.5
SC-1155	378.5
SC-1156	378.5
SC-1157	378.5
SC-1158	392.6
SC-1159	392.6
SC-1160	392.6
SC-1161	406.6
SC-1162	372.5
SC-1163	358.5
SC-1164	391.6
SC-1165	421.6
SC-1166	421.6
SC-1167	421.6
SC-1168	406.6
SC-1169	406.6
SC-1170	435.6
SC-1171	435.6
SC-1172	435.6
SC-1173	436.6
SC-1174	439.6
SC-1175	436.6
SC-1176	450.6
SC-1177	439.6
SC-1178	434.6
SC-1179	519.7
SC-1180	462.6
SC-1181	478.7
SC-1182	455.6
SC-1183	476.7
SC-1184	478.7
SC-1185	430.6
SC-1186	444.6
SC-1187	472.7
SC-1189	504.7
SC-1190	438.5
SC-1191	416.6
SC-1192	439.6
SC-1193	439.6
SC-1194	543.6
SC-1195	591.7
SC-1198	386.6
SC-1199	384.5
SC-1200	372.5
SC-1201	331.4
SC-1202	421.2

10

20

30

40

【 0 4 7 3 】

本発明の化合物の活性の調査

O R L 1 結合の測定

50

化合物を、組み換えCHO-ORL1細胞の膜において³H-ノシセプチン/オルファンFQを用いる受容体結合アッセイにより調査した。この試験系は、Ardatiら(Mol. Pharmacol., 51, 1997年, 816~824頁)に記載された方法に従って実施した。これらの実験における³H-ノシセプチン/オルファンFQの濃度は、0.5 nMであった。結合アッセイは、それぞれの場合に、50 mMのHEPES、pH 7.4、10 mMのMgCl₂および1 mMのEDTA中のバッチ200 μlあたり20 μgの膜タンパク質を用いて実施した。ORL1受容体への結合は、それぞれの場合に1 mgのWGA-SPAビーズ(Amersham-Pharmacia, Freiburg)を使用し、バッチをRTで1時間インキュベートすること、続いてTriluxシンチレーション計数器(Wallace, Finland)により測定することによって決定した。親和性は、c = 1 μMでのナノモルK_i値として、または%阻害として表1に記述されている。

【0474】

μ結合の測定

ヒトμアヘン剤受容体への受容体親和性は、マイクロタイタープレートの均一設定によって決定した。このため、それぞれの場合に試験化合物の希釈系列を、1 nmol/lの放射性リガンド[³H]-ナロキソン(NE719, NEN, Zaventem, Belgium)および1 mgのWGA-SPA-Beads(Amersham/Pharmacia, Freiburg, Germanyのコムギ麦芽凝集素SPAビーズ)の存在下でヒトμアヘン剤受容体を発現するCHO-K1細胞の受容体膜調製物(NEN, Zaventem, BelgiumのRB-HOM受容体膜調製物)の総体積250 μlと共に(インキュベーションバッチ250 μlあたり15~40 μgのタンパク質)、室温で90分間インキュベータした。0.05 wt%のアジ化ナトリウムおよび0.06 wt%のウシ血清アルブミンを補充した50 mmol/lのTris-HClを、インキュベーション緩衝液として使用した。25 μmolのナロキソンを追加的に添加して、非特異的結合を決定した。90分間のインキュベーション時間の終了後に、マイクロタイタープレートを、1,000 gで20分間遠心分離し、放射能を、計数器(Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Germany)により測定した。ヒトμアヘン剤受容体への結合からの放射性リガンドの置換率を、試験物質濃度の1 μmol/lの濃度で決定し、特異的結合の阻害率(%阻害)として記述した。試験される一般式Iの物質の様々な濃度による置換率から出発して、放射性リガンドの50パーセントの置換を引き起こすIC₅₀阻害濃度をいくつかの場合に計算した。Cheng-Prusoff関係式により変換して、試験物質のK_i値を得た。いくつかの場合には、K_i値の決定は省かれ、試験濃度の1 μMでの阻害のみが決定された。

【0475】

ラットのテールフリック試験(tail flick test)における鎮痛試験

試験化合物の鎮痛活性を、D'AmourおよびSmith(J. Pharm. Exp. Ther., 72, 74-79 (1941))の方法に従って、ラットの焦点光線(focal ray)(テールフリック)試験によって調査した。130~190 gの重量の雌Sprague Dawleyラットをこれに使用した。動物を個別に特別な試験ケージに入れ、尾の基部を、ランプ(Tail-flick型50/08/1.bc, Labtec, Dr Hess)の集束熱線に曝露した。ランプの強度を、未処理動物の場合には、ランプの点灯と尾の突然の引き離しとの間の時間(疼痛潜時)が2.5~5秒間になるように調整した。試験化合物を投与する前に、動物を30分にわたって2回予備試験し、これらの測定の平均を予備試験の平均として計算した。疼痛を、静脈内投与の20、40、および60分後に測定した。鎮痛作用は、以下の式： $[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$ に従って、疼痛潜時(%MPE)の増加として決定した。ここで、T₀は、物質の投与前の潜伏期間であり、T₁は、投与後の潜伏期間であり、T₂は、最大曝露時間(12秒)である。用量依存性を決定するため、特定の試験化合物を、3

～5対数増加用量で投与し、これにはそれぞれの場合の閾値および最大活性用量が含まれ、ED₅₀値を、回帰分析の助けを借りて決定した。ED₅₀の計算は、物質の静脈内投与の20分後の最大作用時で実施した。

【0476】

Chungモデル：脊髄神経結紮後の単神経障害性疼痛

動物：商業目的の繁殖者 (commercial breeder) (Janvier, Genest St. Isle, France) からの雄 Sprague Dawley ラット (140～160g) を、12:12h 明暗周期で保持した。動物には食餌および水道水が適宜維持された。1週間の中絶が、動物へ送達と手術との間に維持された。手術後、動物を、4～5週間にわたって数回試験し、少なくとも1週間の休薬期間を設けた。

10

【0477】

モデルの記載：左L5、L6脊髄神経を、1片の脊椎傍筋肉およびL5腰椎の左脊髄突起の一部を除去することによって、ペンバルビタル麻酔 (Narcoren (登録商標)、60mg/kg 腹腔内、Merial GmbH, Hallbergmoos, Germany) に曝露した。脊髄神経L5およびL6を注意深く単離し、硬い結紮系 (NC-シルクブラック、USP-5/0、計量1、Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) で結んだ (KimおよびChung、1992年)。結紮した後、筋肉および隣接組織を縫合し、創傷を金属鉗子により閉じた。

20

【0478】

1週間の回復期間の後、動物を、機械的アロディニアを測定するためワイヤフロア (wire floor) を有するケージに入れた。引っ込み閾値を、電子 von Frey フィラメント (Somedic AB, Malmö, Sweden) により、同側および/または対側後足において決定した。5回の刺激の中央値を1つのデータポイントとした。動物を、試験物質またはビヒクル溶液の投与の30分前、および投与後の様々な時点で試験した。データを、個別の動物の予備試験 (= 0% MPE) および独立した偽対照群の試験値 (= 100% MPE) から、最大可能効果% (% MPE) として決定した。あるいは、引っ込み閾値をグラムで示した。

【0479】

統計的評価：ED₅₀値および95%信頼区間を、最大効果の時点での半対数回帰分析によって決定した。データを、反復測定による分散分析および事後ボンフェローニ分析によって、分析した。群のサイズは、通常、n = 10であった。

30

【0480】

参考文献：Kim, S.H. and Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355～363頁。

【0481】

結果

【0482】

40

【表 1 1】

No.	ジアステレオマー	%阻害 (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) 平均 [μm]	%阻害 (μ) [1 μM]	Ki(μ) 平均 [μm]	テールフリックラット, 静脈内 ED _{50rat} [μg/kg]または%MPE (@μg/kg)	SNL ラット, 静脈内 ED _{50rat} [μg/kg]または%MPE (@μg/kg)
1	1	33.33	0.44	80	0.1	nd	nd
2	2	17.5	0.86	83	0.007	nd	nd
3	2	80	0.033	94.5	0.0036	nd	nd
4	1	94.5	0.0019	97.5	0.00035	25	23%@31.6
5	2	53.33	0.12	94	0.022	nd	nd
6	1	68.5	0.044	99	0.0039	30%@100	nd
7	1	96	0.00064	100.5	0.0015	95%@1000	nd
8	1	78	0.029	98	0.0068	15%@1000	nd
9	2	34.5	0.44	76.5	0.051	nd	nd
10	2	32	0.31	67.5	0.052	nd	nd
11	2	71.67	0.0335	93	0.023	0%@100	nd
12	1	73.33	0.00056	99	0.00043	35%@100	nd
13	1	97	0.00495	103	0.0013	nd	nd
14	1	98.67	0.00215	95.5	0.0012	3.3	nd
15	2	31	0.425	16	1.2	nd	nd
16	1	98.5	0.00303	99.5	0.00184	0%@100	nd
17	1	70.5	0.077	92	0.026	nd	Nd
18	1	36	0.295	56.5	0.27	nd	nd
19	1	39	0.335	67.5	0.0975	nd	nd
20	1	26	0.37	80.5	0.079	nd	nd
21	1	63	0.0185	89	0.00685	nd	nd
22	1	84	0.0117	95.5	0.0129	638	36%@464
23	1	74	0.0395	90	0.028	0%@1000	nd
24	1	84.5	0.021	95	0.02	77	16%@68.1
25	1	57	nd	60.5	nd	nd	nd
26	1	41.5	nd	55.5	nd	nd	nd
27	1	45	0.11	77.5	0.0795	nd	nd
28	1	94	nd	99.5	nd	3.36	nd
29	1	77.5	0.0145	93.5	0.0305	31%@1000	nd
30	1	90	0.0125	97	0.012	1250	59.5%@1000
31	1	94	0.00835	100	0.0028	nd	nd
32	1	79	0.0135	98.5	0.0025	nd	nd
33	1	81	0.047	96.5	0.0195	nd	nd

10

20

30

34	1	94.5	0.0014	100.67	0.00042	100%@100	nd
35	1	97.5	0.00053	99.5	0.00083	nd	nd
36	1	97	0.00049	101	0.00058	11%@100	nd
37	1	97	0.00081	98.5	0.00044	nd	nd
38	1	91	0.0138	99.5	0.0015	nd	nd
39	1	95	0.00044	103	0.00028	nd	nd
40	1	97.5	0.00065	100	0.00103	nd	nd
41	1	93	nd	100	nd	nd	nd
42	1	86.5	nd	100.5	nd	nd	nd
43	1	94	nd	96	nd	nd	nd
44	1	94.5	0.00175	100	0.0017	nd	nd
45	1	82	0.015	98	0.0029	nd	nd
46	2	85	0.00705	96.5	0.01535	nd	nd
47	1	84.5	0.0175	96	0.0115	23%@1000	nd
48	1	79.5	0.013	96.5	0.015	nd	nd
49	1	21.5	0.605	46.5	1.16	nd	nd
50	1	66	0.0535	88	0.039	nd	nd
51	1	91	0.00129	99.5	0.00245	0%@100	nd
52	1	37.5	0.22	70.5	0.16	nd	nd
53	1	35	0.245	51	0.39	nd	nd
54	1	57	0.0895	76	0.0965	nd	nd
55	1	86.5	0.008	94	0.01015	0%@100	nd
56	1	80	0.0155	89	0.0515	nd	nd
57	1	73	0.043	95.5	0.0275	nd	nd
58	3	83.5	0.0315	102	0.00325	nd	nd
59	3	94.5	0.00495	100	0.0013	0%@100	nd
60	3	68.5	0.0645	95.5	0.01065	nd	nd
61	1	90.5	0.0045	100	0.00225	nd	nd
62	1	86	0.026	90.5	0.058	165	nd
63	3	55.5	0.18	96.33	0.0049	nd	nd
64	3	69.5	0.099	101.5	0.0019	nd	nd
65	3	64	0.13	99.5	0.017	nd	nd
66	3	83	0.022	99.5	0.0055	nd	nd
67	3	72	nd	96.5	nd	nd	nd
68	3	94	0.0037	100	0.0032	nd	nd
69	2	54.5	nd	81.5	nd	nd	nd
70	1	16.5	0.46	61.5	0.465	nd	nd
71	2	50	0.165	76.5	0.127	nd	nd
72	1	21	1.48	36	0.805	nd	nd
73	1	67.5	0.135	91.5	0.0205	nd	nd
74	2	17.5	1.7	41.5	0.785	nd	nd
75	1	29	0.315	62	0.37	nd	nd
76	2	0		19.5	2.41	nd	nd
77	1	59.5	0.0365	83	0.0665	nd	nd
78	1	66	0.175	92.5	0.04	nd	nd
79	2	15.5	1.61	37.5	1.87	nd	nd
80	1	21.5	1.11	34.5	1.11	nd	nd
81	2	1	nd	0	nd	nd	nd

10

20

30

40

82	1	65	0.1305	77.5	0.295	nd	nd
83	2	31	nd	34	5.5	nd	nd
84	3	27	0.915	95	0.0051	nd	nd
85	3	16	nd	49.5	0.26	nd	nd
86	2	12.7	nd	11	0.42	nd	nd
87	1	47.33	0.25	79.5	0.095	nd	nd
88	1	38	0.126	82.5	0.0715	nd	nd
89	2	31	0.26	20.5	1.11	nd	nd
90	1	89	0.0081	98.5	0.00305	nd	nd
91	2	36	0.23	53.5	0.37	nd	nd
92	1	93.5	0.0019	100.5	0.00038	nd	nd
93	2	63.5	0.0725	50	0.285	nd	nd
94	1	94.5	0.00135	99	0.00042	nd	nd
95	2	65	0.0945	61.5	0.54	nd	nd
96	2	69.5	0.073	98.33	0.00086	nd	nd
97	1	28.5	0.55	61	0.47	nd	nd
98	2	87	0.003	98.5	0.00052	nd	nd
99	1	16	0.1195	39.5	0.235	nd	nd
100	2	50	0.118	91.5	0.00905	nd	nd
101	2	95.5	0.00115	96.5	0.00056	100%@100	nd
102	1	62.5	0.072	61	0.46	nd	nd
103	2	74.5	0.0315	93	0.04233	60%@10	nd
104	1	59.5	0.0865	65.5	0.42	nd	nd
105	2	95	0.0022	100	0.00066	nd	nd
106	1	61	0.059	48.5	0.285	nd	nd
107	2	97	0.0019	101.5	0.00034	nd	nd
108	1	64.5	0.0485	88	0.43	nd	nd
109	2	97	0.0009	98	0.00089	nd	nd
110	1	91	0.0116	94.5	0.00445	nd	nd
111	1	73	0.038	94.5	0.0067	nd	nd
112	1	78.5	0.0245	98	0.00255	nd	nd
113	1	34	0.00903	23.5	0.00583	nd	nd
114	2	75.5	0.03467	98.5	0.00595	nd	nd
115	2	62.5	0.16	94.5	0.036	nd	nd
116	2	63	0.0965	95.5	0.0195	nd	nd
117	2	90	0.017	98.5	0.0077	nd	nd
118	2	98	nd	98	nd	nd	nd
119	2	84	0.03	96.5	0.013	nd	nd
120	1	97	0.00108	100	0.00115	nd	nd
121	1	97.5	0.0013	100	0.00068	nd	nd
122	1	96.5	0.00109	98.5	0.00085	nd	nd
123	1	46.5	0.17	97	0.013	nd	nd
124	1	6.5	1.49	23	2.97	nd	nd
125	1	nd	0.185	79	0.104	nd	nd
126	1	32.5	nd	88	nd	nd	nd
127	1	71.5	0.055	93.5	0.0265	nd	nd
129	1	52	0.105	93.5	0.0155	nd	nd

nd=未決定(not determined)

【 0 4 8 3 】

【表 1 2】

例No	ORL1 %阻害 @1 μ M	ORL1 Ki [nM]	MOP %阻害 @1 μ M	MOP Ki [nM]
SC-1001	49	61	99	5.4
SC-1002	38	250	95	50
SC-1003	48	440	74	390
SC-1004	85	19.5	98	5.7
SC-1005	74	77	95	5.4
SC-1006	1	nd	17	nd
SC-1007	12	nd	15	nd
SC-1008	6	nd	36	2205
SC-1009	10	nd	46	1045
SC-1010	4	nd	39	825
SC-1011	9	1705	30	2645
SC-1012	19	nd	39	1760
SC-1013	11	nd	31	2430
SC-1014	93	3.8	101	3.1
SC-1015	74	17.5	100	9.7
SC-1016	73	26	97	7
SC-1017	18	330	90	70
SC-1018	71	27.5	97	37.5
SC-1019	63	300	87	100
SC-1020	55	235	86	67
SC-1021	43	465	89	56.5
SC-1022	74	130	91	28
SC-1023	91	16.5	100	4.9
SC-1024	56	220	90	36.5
SC-1025	78	93	99	8.4
SC-1026	65	42	88	33
SC-1027	98	2.6	98	0.9
SC-1028	69	102	98	72
SC-1029	85	29.5	86	8
SC-1030	54	220	90	85.5
SC-1031	89	54	96	23.5
SC-1032	28	610	70	275
SC-1033	54	825	78	370
SC-1034	55	160	87	56
SC-1035	56	165	nd	265
SC-1036	96	20.5	97	51
SC-1037	43	180	93	30
SC-1038	59	225	97	30
SC-1039	26	1430	58	400
SC-1040	56	220	87	112.5
SC-1041	nd	215.3	nd	179.5
SC-1042	2	nd	6	nd
SC-1043	5	nd	26	3700
SC-1044	62	270	69	485
SC-1045	36	440	66	430

10

20

30

40

SC-1046	-3	nd	13	5960
SC-1047	-6	nd	14	6580
SC-1048	27	1130	31	1685
SC-1049	60	210	98	31
SC-1050	80	24.5	96	29.5
SC-1051	8	91.5	101	2.9
SC-1052	54	142	100	1.4
SC-1053	95	8.6	98	1.4
SC-1054	74	10	99	8
SC-1055	63	37.5	95	12
SC-1056	nd	75	nd	150
SC-1057	nd	102	nd	140
SC-1058	nd	170	nd	295
SC-1059	nd	340	nd	1365
SC-1060	nd	255	nd	2000
SC-1061	nd	84.5	nd	60
SC-1062	nd	117.5	nd	89
SC-1063	nd	345	nd	1545
SC-1064	nd	210	nd	345
SC-1065	nd	1.9	nd	1.3
SC-1066	nd	58	nd	64.5
SC-1067	nd	2.2	nd	2
SC-1068	nd	2.1	nd	6.2
SC-1069	34	250	40	2280
SC-1070	88	9.2	98	4.2
SC-1071	32	465	85	175
SC-1072	85	23	99	9.7
SC-1073	47	190	96	15.5
SC-1074	30	nd	90	420
SC-1075	94	4.9	99	2.4
SC-1076	13	1280	42	1990
SC-1077	79	69	85	117
SC-1078	37	345	58	585
SC-1079	28	490	76	210
SC-1080	79	36	99	8.6
SC-1081	43	250	97	43.5
SC-1082	25	525	53	755
SC-1083	12	nd	2	nd
SC-1084	4	nd	19	nd
SC-1085	4	nd	27	nd
SC-1086	7	nd	28	4650
SC-1087	20	1500	47	1160
SC-1088	5	nd	22	nd
SC-1089	47	350	77	130
SC-1090	84	23	100	9.8
SC-1091	94	18	98	26
SC-1092	52	107	66	125
SC-1093	91	14.5	94	14.5
SC-1094	-2	nd	11	5900

10

20

30

40

SC-1095	10	nd	27	2025
SC-1096	1	nd	32	2800
SC-1097	10	750	59	975
SC-1098	44	230	61	250
SC-1099	35	560	53	645
SC-1100	57	175	75	270
SC-1101	-2	nd	2	nd
SC-1102	87	64.5	101	7.7
SC-1103	75	33.5	101	13
SC-1104	87	8.6	98	9.3
SC-1107	93	6.7	100	4
SC-1108	17	nd	27	2320
SC-1109	67	96.5	99	26
SC-1110	76	31	96	11.4
SC-1111	71	82	87	96.5
SC-1112	37	275	72	240
SC-1113	44	530	82	150
SC-1114	73	103	78	64
SC-1115	87	40.5	94	10.3
SC-1116	86	65.5	98	10.8
SC-1117	44	415	79	180
SC-1118	79	46.5	94	52
SC-1119	74	71	94	85.5
SC-1120	45	240	91	86.5
SC-1123	70	71.3	91	61
SC-1124	93	7.9	98	1.8
SC-1125	52	275	81	150
SC-1126	29	395	72	190
SC-1127	45	245	80	265
SC-1128	32	780	77	210
SC-1129	50	325	87	117
SC-1130	58	265	72	310
SC-1131	75	73	83	86.5
SC-1132	34	535	80	145
SC-1133	55	150	78	200
SC-1134	73	79.5	68	87.5
SC-1135	75	83.5	94	69
SC-1136	51	145	85	160
SC-1137	83	23	98	5.4
SC-1138	95	4.9	94	10.8
SC-1139	93	27.5	96	31.5
SC-1140	67	175	88	52.5
SC-1141	59	240	94	70.5
SC-1142	58	47	90	78.5
SC-1145	74	41	96	36.5
SC-1146	83	31	92	27.5
SC-1147	67	118	95	34
SC-1148	60	215	83	180
SC-1149	81	43	88	146.7

10

20

30

40

SC-1150	60	165	85	162.5
SC-1151	71	205	93	57.5
SC-1152	54	215	92	34
SC-1153	56	26.5	87	27
SC-1154	66	48	85	68.5
SC-1155	95	1.3	100	0.9
SC-1156	82	23.3	101	3.1
SC-1157	76	45.5	98	25.5
SC-1158	76	6.7	100	5.1
SC-1159	83	14.5	99	35.5
SC-1160	87	7.8	98	27.5
SC-1161	57	52.3	101	4.9
SC-1162	60	226.7	90	69
SC-1163	84	21	96	14.5
SC-1164	95	0.3	96	1.3
SC-1165	88	2.2	99	0.6
SC-1166	82	28	102	5.1
SC-1167	53	283.3	90	128
SC-1168	76	6.1	100	10.1
SC-1169	81	23	99	11.9
SC-1170	67	92.5	98	24
SC-1171	57	126	93	65.7
SC-1172	37	655	80	185
SC-1173	51	205	35	101.5
SC-1174	59	125	95	64
SC-1175	45	223.3	87	89
SC-1176	34	390	90	36
SC-1177	55	275	88	58
SC-1178	74	59.5	95	5.6
SC-1179	53	190	83	115
SC-1180	15	1110	56	595
SC-1181	31	300	72	315
SC-1182	41	255	82	195
SC-1183	15	nd	61	400
SC-1184	28	770	89	320
SC-1185	72	76.5	93	31.5
SC-1186	56	230	86	81
SC-1187	49	375	85	57.5
SC-1189	56	150	89	21
SC-1190	24	885	76	102.5
SC-1191	52	150	83	205
SC-1192	nd	53.5	nd	56.3
SC-1193	nd	180	nd	76
SC-1194	24	1477.5	65	347.5
SC-1195	8	nd	88	125
SC-1198	93	2.3	101	1.4
SC-1199	95	2	101	1.2
SC-1200	95	2.4	99	1.8
SC-1201	34	753.3	58	696.7

10

20

30

40

【 0 4 8 4 】

上記の表にまとめられた実験データが、本発明の個別の化合物が比較的低い受容体親和性のみを有するように見える場合、このことから、これらの化合物が薬理的に完全に不

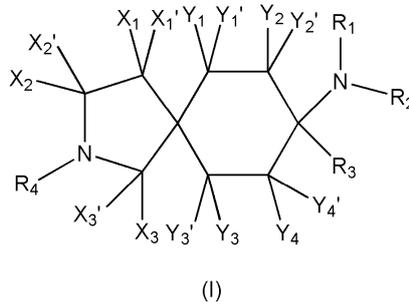
50

活性であると結論づけることはできない。むしろ、これらの測定結果は、主に任意に選択された試験濃度の $1 \mu\text{M}$ と関連している。対応する高い濃度、例えば $10 \mu\text{M}$ では、受容体親和性について有意に高い値が測定されることも、推定することができる。

なお、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以下も包含し得る。

1. 個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物ならびに / またはその生理学的に許容可能な塩および / もしくは溶媒和物の形態の一般式 (1) :

【化 5 2】



[式中、

$Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ および Y_4' は、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO_2, -CHO, -R_0, -C(=O)R_0, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR_0, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHR_0, -C(=O)N(R_0)_2, -OH, -OR_0, -OC(=O)H, -OC(=O)R_0, -OC(=O)OR_0, -OC(=O)NHR_0, -OC(=O)N(R_0)_2, -SH, -SR_0, -SO_3H, -S(=O)_{1-2}R_0, -S(=O)_{1-2}NH_2, -S(=O)_{1-2}NHR_0, -S(=O)_{1-2}N(R_0)_2, -NH_2, -NHR_0, -N(R_0)_2, -N^+(R_0)_3, -N^+(R_0)_2O^-, -NHC(=O)R_0, -NHC(=O)OR_0, -NHC(=O)NH_2, -NHC(=O)NHR_0$ および $-NHC(=O)N(R_0)_2$ からなる群から選択されるか；または Y_1 および Y_1' 、もしくは Y_2 および Y_2' 、もしくは Y_3 および Y_3' 、もしくは Y_4 および Y_4' は、一緒になって $=O$ を表し；

$X_1, X_1', X_2, X_2', X_3$ および X_3' は、それぞれの場合に互いに独立して、 $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -CF_3, -OR_5, -SR_5, -SO_2R_5, -S(=O)_2OR_5, -CN, -COOR_5, -CONR_5, -NR_6R_7$ もしくは $-R_0$ を表すか；または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、一緒になって $=O$ を表し；

または X_1 および X_2 、もしくは X_2 および X_3 は、一緒になって $-(CH_2)_{2-6}$ を表し、ここで個別の水素原子は、 $-F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -CF_3, -OR_5, -CN$ もしくは $-C_{1-6}$ - 脂肪族により置き換えられていてもよく；

または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3 および X_3' は、それぞれの場合に一緒になって C_{3-6} - シクロ脂肪族を表し、ここで個別の水素原子は、 $-F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -CF_3, -OR_5, -CN$ もしくは $-C_{1-6}$ - 脂肪族により置き換えられていてもよく；

R_0 は、それぞれの場合に独立して、 $-C_{1-8}$ - 脂肪族、 $-C_{3-12}$ - シクロ脂肪族、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$ - 脂肪族 - C_{3-12} - シクロ脂肪族、 $-C_{1-8}$ - 脂肪族 - アリール、 $-C_{1-8}$ - 脂肪族 - ヘテロアリール、 $-C_{3-8}$ - シクロ脂肪族 - C_{1-8} - 脂肪族、 $-C_{3-8}$ - シクロ脂肪族 - アリールまたは $-C_{3-8}$ - シクロ脂肪族 - ヘテロアリールを表し；

R_1 および R_2 は、互いに独立して、 $-H$ もしくは $-R_0$ を表すか；または R_1 および R_2 は、一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2-$ もしくは $-(CH_2)_{3-6}$ を表し；

R_3 は、 $-R_0$ を表し、

10

20

30

40

50

R_4 は、 $-R_{11}$ 、 $-C(=O)R_{11}$ 、 $-C(=O)OR_{12}$ 、 $-C(=O)N(R_{12})_2$ 、 $-C(=O)-O-C(C=O)-R_{12}-S(=O)R_{11}$ または $-S(=O)_2R_{11}$ を表し；

R_5 は、それぞれの場合に独立して、 $-H$ または $-R_0$ を表し；

R_6 および R_7 は、互いに独立して、 $-H$ もしくは $-R_0$ を表すか；または R_6 および R_7 は、一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_{10}CH_2CH_2-$ もしくは $-(CH_2)_{3-6}-$ を表し；

R_8 は、 $-H$ 、 $-R_0$ または $-C(=O)R_0$ を表し；

R_9 は、 $-H$ 、 $-R_0$ もしくは $-OR_5$ 、または $-NR_6R_7$ を表し；

R_{10} は、 $-H$ または $-C_{1-6}$ -脂肪族を表し；

R_{11} は、

a) $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C_{3-6}$ -シクロアルキルもしくは $-C_{1-3}$ -アルキル- $-C_{3-6}$ -シクロアルキルを表し、ここで、 $-C_{3-6}$ -シクロアルキル基において、環炭素原子は酸素原子により置き換えられていてもよく、 $-C_{1-6}$ -アルキル、 $-C_{3-6}$ -シクロアルキルもしくは $-C_{1-3}$ -アルキル- $-C_{3-6}$ -シクロアルキルは、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR_0$ 、 $-OC(=O)H$ 、 $-OC(=O)R_0$ 、 $-OC(=O)OR_0$ 、 $-OC(=O)NHR_0$ 、 $-OC(=O)N(R_0)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_0$ 、 $-SO_3H$ 、 $-S(=O)_{1-2}R_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}NH_2$ 、 $-S(=O)_{1-2}NHR_0$ 、 $-S(=O)_{1-2}N(R_0)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_0$ 、 $-N(R_0)_2$ 、 $-N^+(R_0)_3$ 、 $-N^+(R_0)_2O^-$ 、 $-NHC(=O)R_0$ 、 $-NHC(=O)OR_0$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NHR_0$ 、 $-NH-C(=O)N(R_0)_2$ 、 $-Si(R_0)_3$ および $-PO(OR_0)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており、

または

b) 非置換または一もしくは多置換の $-C_{7-8}$ -アルキル、 $-C_{7-12}$ -シクロアルキルまたは O 、 N および S の群から選択される 3 個までのヘテロ原子を環に有する C_{3-12} -シクロヘテロアルキルを表し（ただしヘテロ原子として酸素原子を 1 個のみ有する複素環は除く）、

または

c) $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{4-8}$ -シクロアルキル- $-C_{3-12}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族- $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-アリールまたは $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリールを表し；

R_{12} は、 H 、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-12}$ -シクロ脂肪族、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$ -脂肪族- $-C_{3-12}$ -シクロ脂肪族、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1-8}$ -脂肪族-ヘテロアリール、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族- $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-アリールもしくは $-C_{3-8}$ -シクロ脂肪族-ヘテロアリールを表し；

ここで

「脂肪族」は、それぞれの場合に、分岐もしくは非分岐の、飽和または一価もしくは多価不飽和の、非置換または一もしくは多置換の脂肪族炭化水素基であり；

「シクロ脂肪族」は、それぞれの場合に、飽和または一価もしくは多価不飽和の、非置換または一もしくは多置換の、脂環式、単環式または多環式の炭化水素基であり；

$-C_{4-8}$ -アルキル、 $-C_{7-12}$ -アルキルを含む「脂肪族」、ならびに $-C_{7-12}$ -シクロアルキルおよび $-C_{3-12}$ -シクロヘテロアルキルを含む「シクロ脂肪族」に関して、「一または多置換の」は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $=O$ 、 $-R_0$ 、 $-C(=O)R_0$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-OH$ 、 $-C(=O)OR_0$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR_0$ 、 $-C(=O)N(R_0)_2$

10

20

30

40

50

R_0)₂、-OH、-OR₀、-OC(=O)H、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)N(R₀)₂、-SH、-SR₀、-SO₃H、-S(=O)₁₋₂-R₀、-S(=O)₁₋₂NH₂、-NH₂、-NHR₀、-N(R₀)₂、-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻、-NHC(=O)R₀、-NHC(=O)OR₀、-NHC(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR₀、-NH-C(=O)N(R₀)₂、-Si(R₀)₃、-PO(OR₀)₂による1個または複数の水素原子の置換を意味することが理解され;

「アリール」は、それぞれの場合に独立して、少なくとも1つの芳香族環を有するがこの環にヘテロ原子を有さない炭素環式環系を表し、ここで、アリール基は、任意選択的に更なる飽和の、(部分的)不飽和のまたは芳香族の環系と縮合されていてよく、かつ各アリール基は、非置換であってもまたは一もしくは多置換であってもよく、アリール上の置換基は、同一または異なっていることができ、アリールの任意の望ましい可能な位置にあることができ;

「ヘテロアリール」は、1、2、3、4または5個のヘテロ原子を含有する5員、6員または7員環芳香族基を表し、ここで、ヘテロ原子は同一または異なっており、窒素、酸素または硫黄であり、複素環は、非置換であってもまたは一もしくは多置換されていてもよく;複素環における置換の場合には、置換基は、同一または異なっていることができ、ヘテロアリールの任意の望ましい可能な位置にあることができ;複素環は、二または多環式系の一部であることもでき;

「アリール」および「ヘテロアリール」に関して、「一または多置換されている」は、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CHO、=O、-R₀、-C(=O)R₀、-C(=O)H、-C(=O)OH、-C(=O)OR₀、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHR₀、-C(=O)-N(R₀)₂、-OH、-O(CH₂)₁₋₂O⁻、-OR₀、-OC(=O)H、-OC(=O)R₀、-OC(=O)OR₀、-OC(=O)NHR₀、-OC(=O)N(R₀)₂、-SH、-SR₀、-SO₃H、-S(=O)₁₋₂-R₀、-S(=O)₁₋₂NH₂、-NH₂、-NHR₀、-N(R₀)₂、-N⁺(R₀)₃、-N⁺(R₀)₂O⁻、-NHC(=O)R₀、-NHC(=O)OR₀、-NH-C(=O)NH₂、-NHC(=O)NHR₀、-NHC(=O)N(R₀)₂、-Si(R₀)₃、-PO(OR₀)₂からなる群から選択される置換基による環系の1個または複数の水素原子の1回または数回の置換を意味することが理解され、ここで、任意選択的に存在するN環原子は、それぞれの場合に酸化されていてよい(N-オキシド)]

の化合物。

2. Y₁'、Y₂'、Y₃'およびY₄'が、それぞれ-Hを表す、上記1に記載の化合物。

3. R₀が、それぞれの場合に独立して、-C₁₋₈-脂肪族、-C₃₋₁₂-シクロ脂肪族、-アリール、-ヘテロアリール、-C₁₋₈-脂肪族-C₃₋₁₂-シクロ脂肪族、-C₁₋₈-脂肪族-アリール、-C₁₋₈-脂肪族-ヘテロアリール、-C₃₋₈-シクロ脂肪族-C₁₋₈-脂肪族、-C₃₋₈-シクロ脂肪族-アリールまたは-C₃₋₈-シクロ脂肪族-ヘテロアリールを表し;ここで、これらは非置換であるか、または-F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、OH、-OCH₃、-OC₂H₅および-N(CH₃)₂からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されている、

上記1または2に記載の化合物。

4. R₃が、-C₁₋₈-脂肪族、-アリール、-ヘテロアリール、-C₁₋₃-脂肪族-アリール、-C₁₋₃-脂肪族-ヘテロアリールまたは-C₁₋₃-脂肪族-C₅₋₆-シクロ脂肪族を表し;ここで、これらは非置換であるか、または-F、-Cl、-Br、-CN、-CH₃、-C₂H₅、-NH₂、-NO₂、-SH、-CF₃、OH、-OCH₃、-OC₂H₅および-N(CH₃)₂からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており;

10

20

30

40

50

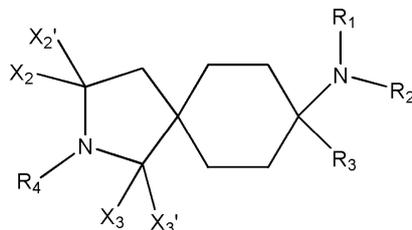
R_4 が、 $-R_{11}$ または $-C(=O)R_{11}$ を表し；
 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、 X_3' が、それぞれの場合に互いに独立して、
 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-SO_2$
 R_5 、 $-S(=O)_2OR_5$ 、 $-CN$ 、 $-COOR_5$ 、 $-CONR_5$ 、 $-NR_6R_7$ もし
 くは $-R_0$ を表すか、または X_1 および X_1' 、もしくは X_2 および X_2' 、もしくは X_3
 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表す、

上記 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物。

5. Y_1 、 Y_1' 、 Y_2 、 Y_2' 、 Y_3 、 Y_3' 、 Y_4 および Y_4' が、それぞれ $-H$ を
 表す、上記 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の化合物。

6. 一般式 (3.1) を有する、上記 1 ~ 5 のいずれか一つに記載の化合物。

【化 5 3】



(3.1)

7. X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 および X_3' が、 H を表すか；または X_2 および
 X_2' 、もしくは X_3 および X_3' が、一緒になって $=O$ を表し；

R_0 が、それぞれの場合に独立して、 $-C_{1-8}$ - 脂肪族、 $-C_{3-12}$ - シクロ脂肪
 族、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{1-8}$ - 脂肪族 - C_{3-12} - シクロ脂肪族、
 $-C_{1-8}$ - 脂肪族 - $-アリール$ 、 $-C_{1-8}$ - 脂肪族 - $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{3-8}$ - シ
 クロ脂肪族 - C_{1-8} - 脂肪族、 $-C_{3-8}$ - シクロ脂肪族 - $-アリール$ 、または $-C_{3-8}$ -
 $-シクロ脂肪族$ - $-ヘテロアリール$ を表し；ここで、これらは非置換であるか、または $-F$ 、
 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、
 $-CF_3$ 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ からなる群から互いに
 独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており；

R_1 が、 CH_3 を表し、

R_2 が、 $-H$ もしくは $-CH_3$ を表し、または

R_1 および R_2 が、一緒になって環を形成し、 $-(CH_2)_{3-4}$ - を表し；

R_3 が、 $-C_{1-8}$ - 脂肪族、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{1-3}$ - 脂肪族 -
 $-アリール$ 、 $-C_{1-3}$ - 脂肪族 - $-ヘテロアリール$ 、または $-C_{1-3}$ - 脂肪族 - C_{5-6} -
 $-シクロ脂肪族$ を表し；ここで、これらは非置換であるか、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$
 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 OH 、 $-O$
 CH_3 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される
 置換基により一もしくは多置換されており；

R_4 が、 $-R_{11}$ または $-C(=O)R_{11}$ を表し；

R_5 が、それぞれの場合に独立して、 $-H$ または R_0 を表し；

R_6 および R_7 が、互いに独立して、 $-H$ もしくは R_0 を表すか；または R_6 および R_7
 が、一緒になって、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NR_{10}CH_2$
 CH_2- もしくは $-(CH_2)_{3-6}$ - を表し；

R_9 が、 $-R_0$ 、 $-OR_5$ または $-NR_6R_7$ を表し；

R_{10} が、 $-H$ または C_{1-6} - 脂肪族を表し；

R_{11} が、 O 、 N および S の群から選択される 3 個までのヘテロ原子を環に有する C_{3-12} -
 $-シクロヘテロアルキル$ (ただし、ヘテロ原子として酸素原子を 1 個のみ有する複
 素環は除く)、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-C_{4-8}$ - シクロアルキル - C_{3-12} -
 $-シクロ脂肪族$ を表す、

上記 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

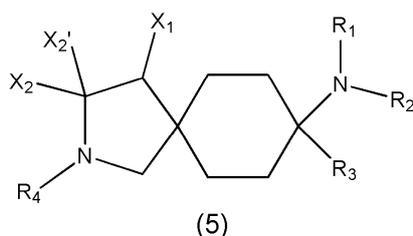
8. R_1 および R_2 が、それぞれ $-CH_3$ を表す、上記 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の化合物。

9. R_3 が、フェニル、ベンジル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニルおよび 2-チエニルからなる群から選択され、ここでこの基は、非置換であってもまたは $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一置換もしくは多置換されていてもよく、あるいは R_3 が、非置換であるかまたは $-OCH_3$ 、 $-OH$ もしくは $-OC_2H_5$ 、特に $-OCH_3$ もしくは $-OC_2H_5$ により一もしくは多置換されている - エチル、 $-n$ -プロピル、 $-n$ -ブチル、 $-$ ビニルもしくは $-$ アリルからなる群から選択される、上記 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の化合物。

10

10. 一般式 (5) を有する、上記 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の化合物

【化 5 4】



20

[式中、

X_1 は、 $-H$ 、ベンジルまたは C_{1-3} -アルコキシ置換 $-C_{1-4}$ -アルキルから選択され；

X_2 および X_2' は、両方とも $-H$ であるか、または一緒になって $=O$ を表し；

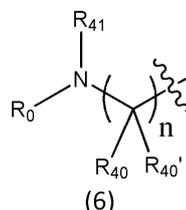
R_1 は、メチルであり、 R_2 は、 $-H$ または $-$ メチルであり；

R_3 は、 $-C_{1-8}$ -脂肪族、 $-$ アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-C_{1-3}$ -脂肪族-アリール、 $-C_{1-3}$ -脂肪族-ヘテロアリールまたは $-C_{1-3}$ -脂肪族- C_{5-6} -シクロ脂肪族を表し；ここで、これらは非置換であるか、または $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-CF_3$ 、 OH 、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ および $-N(CH_3)_2$ からなる群から互いに独立して選択される置換基により一もしくは多置換されており；

30

R_4 は、一般式 (6) の基であり、

【化 5 5】



ここで

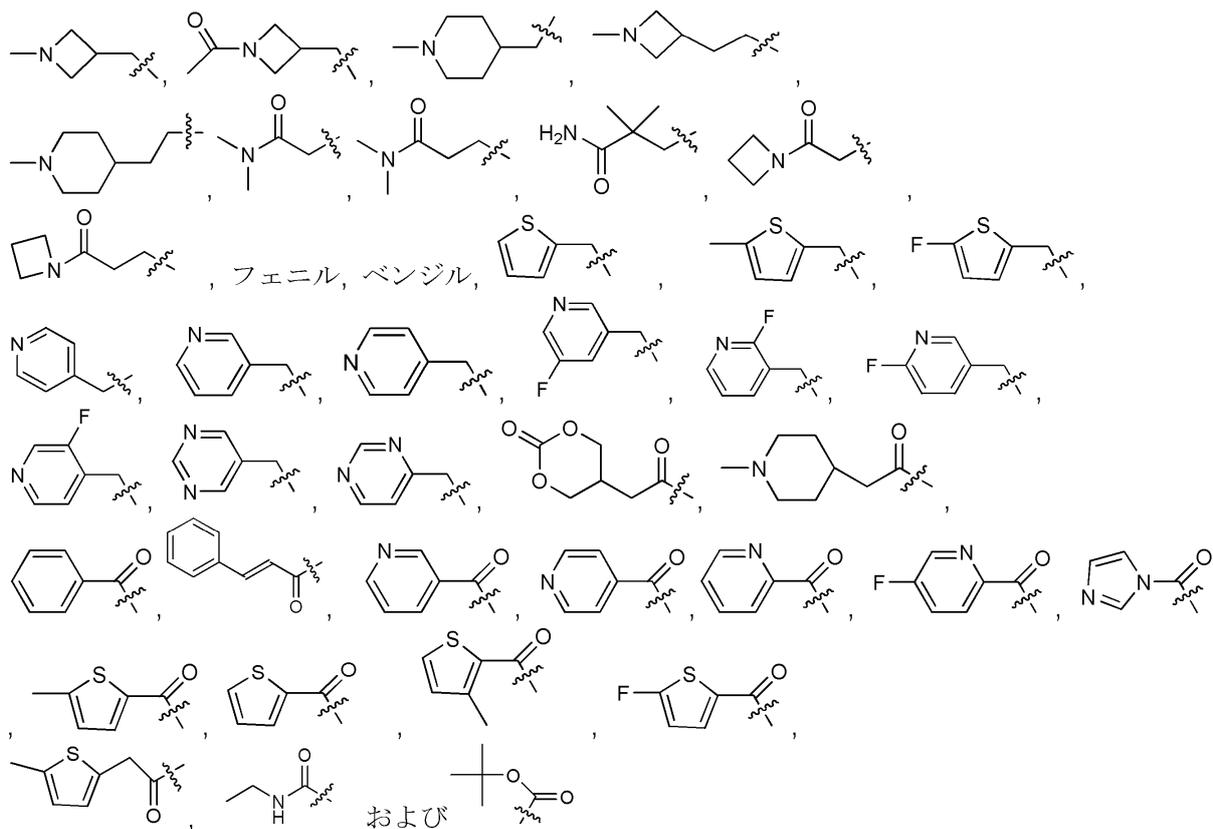
$n = 1, 2, 3$ または 4 であり、

R_{40} 、 R_{40}' および R_{41} は、互いに独立して、 H であるか、または置換もしくは非置換 C_{1-3} -アルキルである]。

40

11. R_4 が、

【化56】

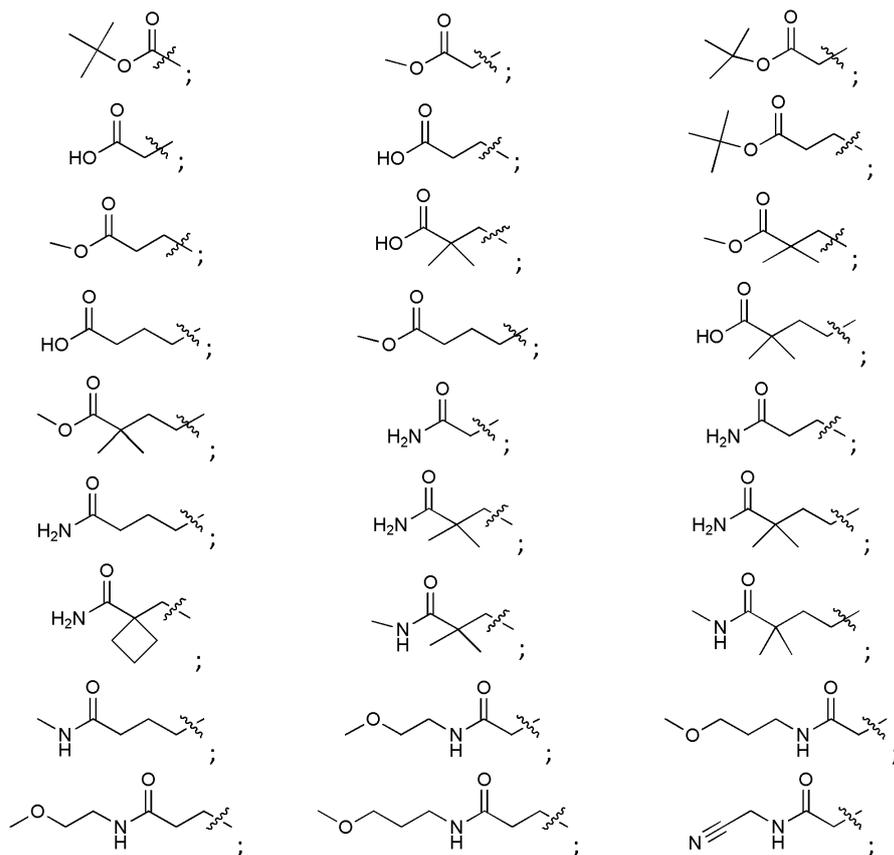


10

20

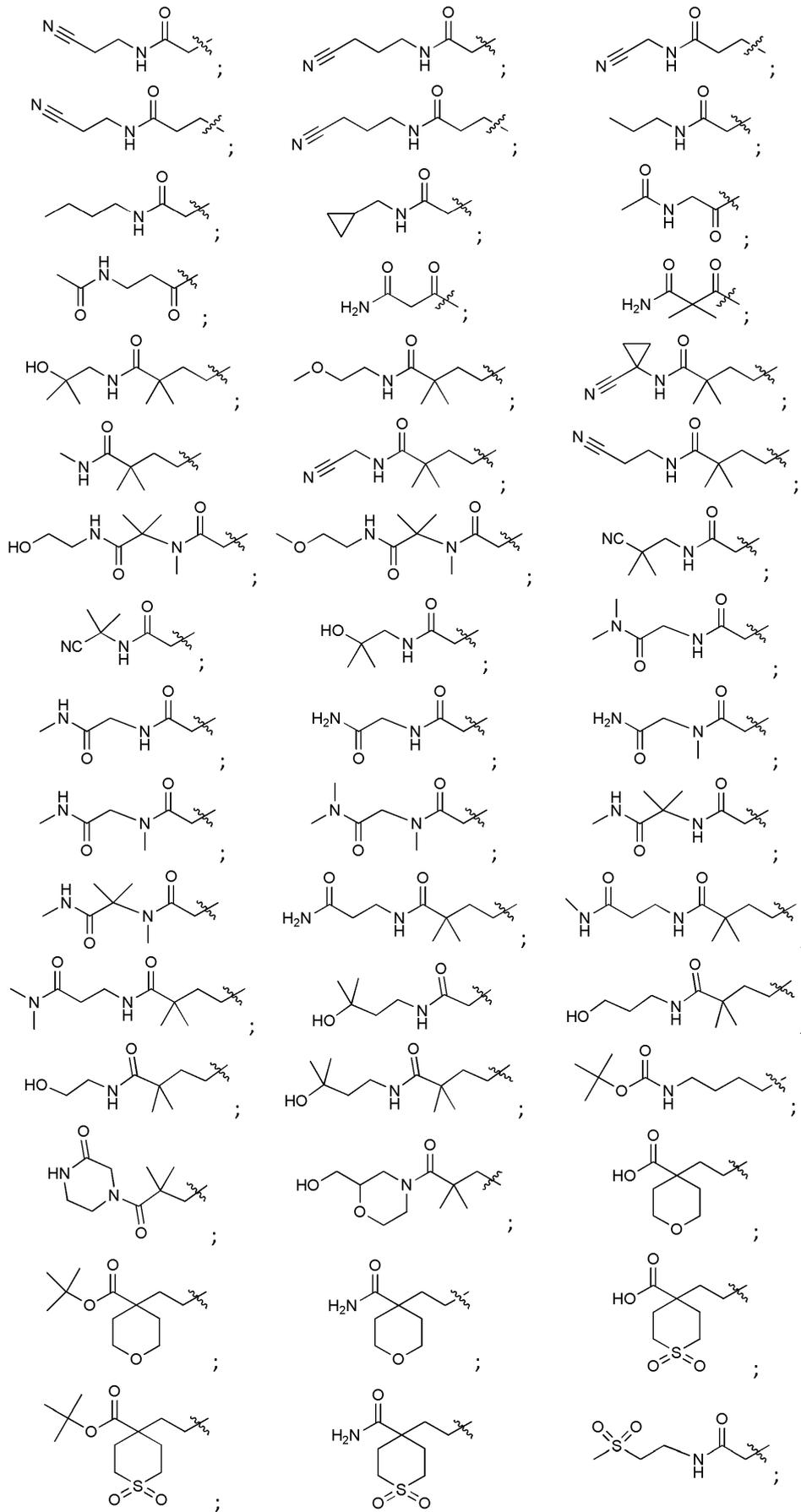
からなる群、または

【化57】



30

40

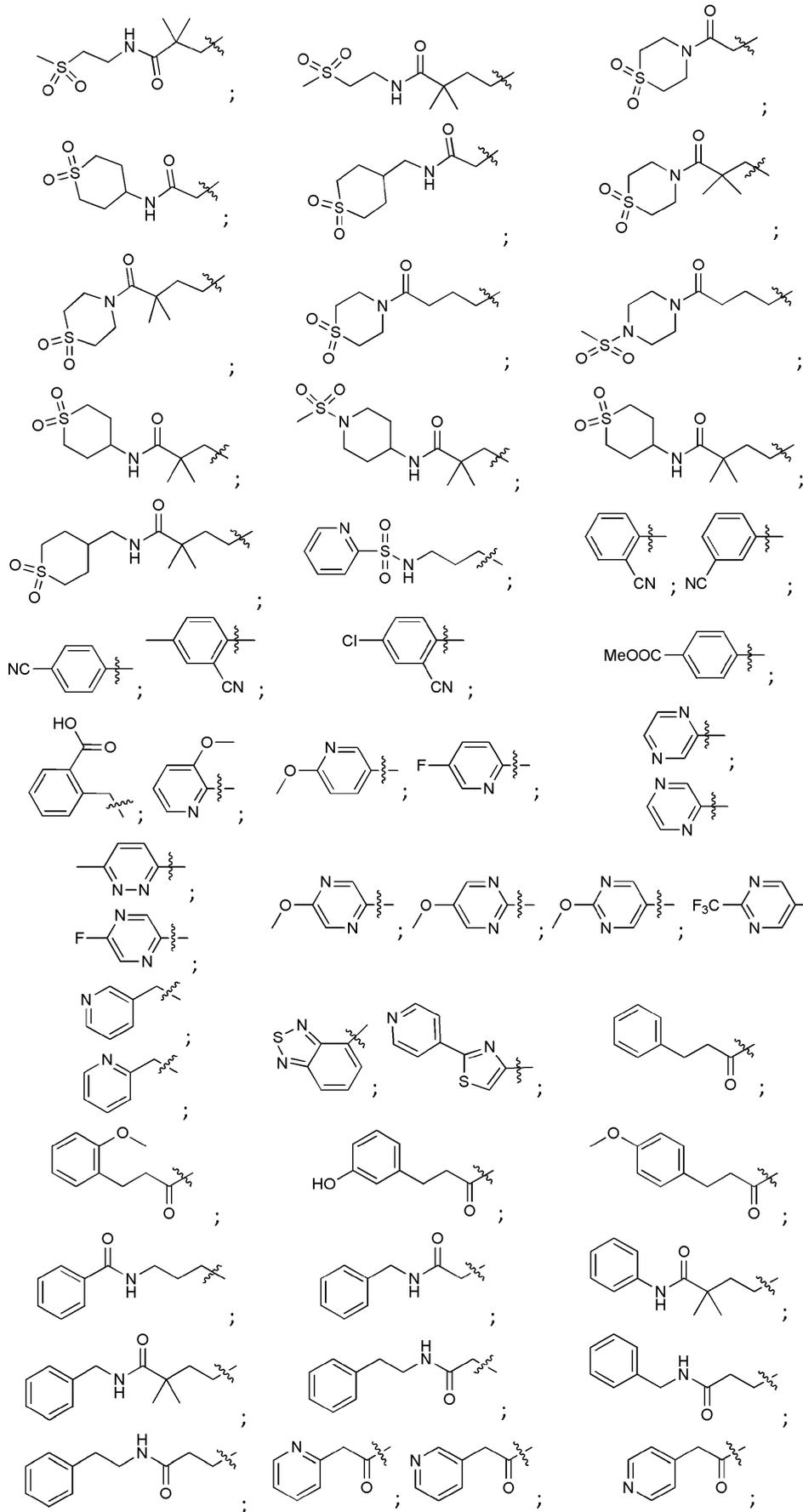


10

20

30

40

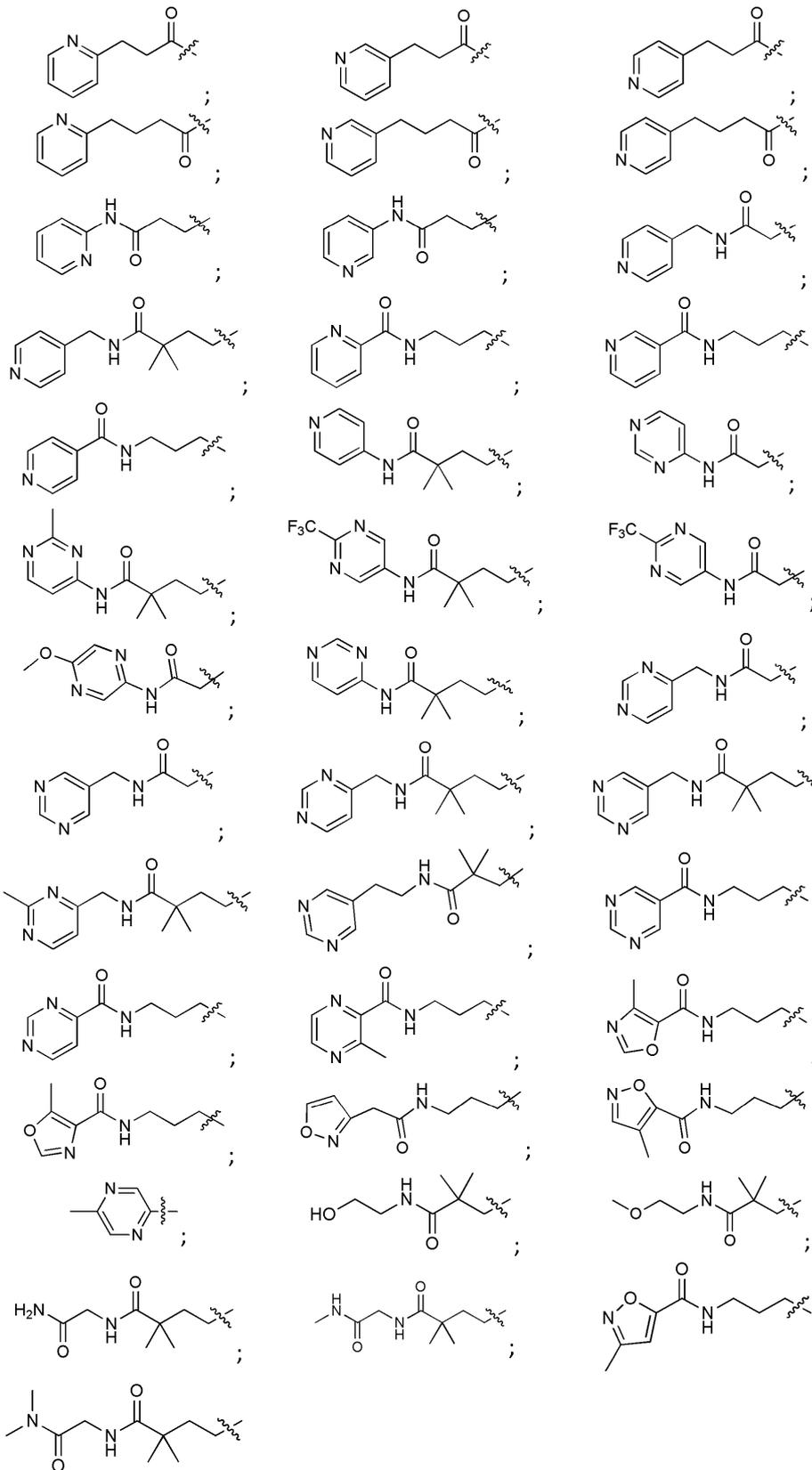


10

20

30

40



から選択される、上記 1 ~ 11 のいずれか一つに記載の化合物。

12 .

【表 1 3】

(1; 2)	(E)-1-[8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;	
(3)	(3,8-ジベンジル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン;	
(4; 5)	(E)-1-(8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;	
(6)	8-ジメチルアミノ-N-エチル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸アミド;	
(7)	(3-ベンジル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン;	
(8)	ジメチル-[3-(ピリジン-4-イルメチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;	10
(9)	8-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-N-エチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸アミド;	
(10)	[8-ベンジル-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;	
(11; 12)	(E)-1-[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;	
(13)	(E)-1-[8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;	
(14; 15)	2-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;	20
(16)	[3-ベンジル-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;	
(17)	[8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;	
(18)	[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピリジン-3-イルメタノン;	
(19)	[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピリジン-4-イルメタノン;	
(20)	[8-ジメチルアミノ-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピリジン-2-イルメタノン;	30
(21)	ジメチル-[8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;	
(22)	ジメチル-[8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;	
(23)	ジメチル-[8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;	
(24)	[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;	

- (25) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピリジン-4-イルメタノン;
- (26) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピリジン-3-イルメタノン;
- (27) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-ピリジン-2-イルメタノン;
- (28; 29) ジメチル-[3-(ピリジン-4-イルメチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (30) ジメチル-[3-(ピリジン-3-イルメチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (31) ジメチル-(3-フェニル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-アミン;
- (32) 8-ジメチルアミノ-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル;
- (33) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(1H-イミダゾール-1-イル)-メタノン;
- (34) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(5-メチルチオフェン-2-イル)-メタノン;
- (35) ジメチル-[8-チオフェン-2-イル-3-(チオフェン-2-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (36) ジメチル-[3-[(5-メチルチオフェン-2-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (37) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-チオフェン-2-イルメタノン;
- (38) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(3-メチルチオフェン-2-イル)-メタノン;
- (39) [8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-メタノン;
- (40) [3-[(5-フルオロチオフェン-2-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (41) [3-[(5-フルオロピリジン-3-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (42) [3-[(2-フルオロピリジン-3-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (43) [3-[(6-フルオロピリジン-3-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (44) [3-[(5-フルオロピリジン-2-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (45) [3-[(3-フルオロピリジン-4-イル)-メチル]-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (46) (3-ベンジル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン;
- (47) ジメチル-[3-(ピリミジン-5-イルメチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (48) ジメチル-[3-(ピリミジン-4-イルメチル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (49) (8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-ピリジン-4-イルメタノン;
- (50) (8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-フェニルメタノン;

- (51) (3-ベンジル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン;
- (52) (8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-ピリジン-2-イルメタノン;
- (53) (8-ジメチルアミノ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-ピリジン-3-イルメタノン;
- (54) ジメチル-[8-フェニル-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (55) ジメチル-[8-フェニル-3-(ピリジン-2-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (56) ジメチル-[8-フェニル-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-アミン;
- (57) 5-[2-[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-オキソ-エチル]-[1,3]ジオキサソ-2-オン;
- (58) (E)-1-[8-(5-クロロチオフェン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;
- (59) [3-ベンジル-8-(5-クロロチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (60) [8-(5-クロロチオフェン-2-イル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (61) (E)-1-[8-(ジメチルアミノ)-8-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;
- (62) [8-ジメチルアミノ-8-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (63) [8-(シクロヘキシルメチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (64) [3-ベンジル-8-(シクロヘキシルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (65) [8-(シクロペンチルメチル)-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (66) [3-ベンジル-8-(シクロペンチルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-ジメチルアミン;
- (67) (8-シクロペンチル-8-ジメチルアミノ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-フェニルメタノン;
- (68) (3-ベンジル-8-シクロペンチル-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-ジメチルアミン;
- (69; 70) [3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-フェニルメタノン;
- (71; 72) [3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-チオフェン-2-イルメタノン;
- (73; 74) (E)-1-[8-(アゼチジン-1-イル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;
- (75; 76) [8-(アゼチジン-1-イル)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (77) 8-(アゼチジン-1-イル)-3-ベンジル-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン;
- (78; 79) (E)-1-[8-(アゼチジン-1-イル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-3-フェニルプロパ-2-エン-1-オン;
- (80; 81) [8-(アゼチジン-1-イル)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-フェニルメタノン;
- (82; 83) 8-(アゼチジン-1-イル)-3-ベンジル-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン;

- (84) 3-ベンジル-8-ジメチルアミノ-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン;
- (85) 8-ジメチルアミノ-3-(ピリジン-4-イルメチル)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン;
- (86; 87) 3,8-ジベンジル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-4-オン;
- (88; 89) 8-(ジメチルアミノ)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (90; 91) 8-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル;
- (92; 93) 8-(ジメチルアミノ)-3-[(5-メチルチオフエン-2-イル)-メチル]-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン; 10
- (94; 95) 8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-(チオフエン-2-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (96; 97) 8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-2-オキソ-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル;
- (98; 99) 3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (100) 8-(ジメチルアミノ)-8-(5-メチルチオフエン-2-イル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (101;102) 3-ベンジル-8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (103;104) 8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-(ピリジン-4-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン; 20
- (105;106) 8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-(チオフエン-2-イルメチル)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (107;108) 8-(ジメチルアミノ)-3-[(5-メチルチオフエン-2-イル)-メチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (109) 8-(ジメチルアミノ)-3-[(5-フルオロチオフエン-2-イル)-メチル]-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (110) 3-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-N,N-ジメチルプロピオンアミド;
- (111) 2-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド; 30
- (112) 1-(アゼチジン-1-イル)-2-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-エタノン;
- (113) 1-(アゼチジン-1-イル)-3-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-プロパン-1-オン;
- (114) 3-ベンジル-8-シクロペンチル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (115) 8-(ジメチルアミノ)-3-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エチル]-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (116) 8-(ジメチルアミノ)-3-[(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-メチル]-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (117) 8-ジメチルアミノ-3-[2-(1-メチル-アゼチジン-3-イル)-エチル]-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン; 40
- (118) 8-ジメチルアミノ-3-[(1-メチル-アゼチジン-3-イル)-メチル]-8-チオフエン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (119) 3-[8-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド;
- (120) [8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-チオフエン-2-イルメタノン;

- (121) [8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(5-メチルチオフェン-2-イル)-メタノン;
- (122) [8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-メタノン;
- (123) 1-(8-ブチル-8-ジメチルアミノ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-(5-メチルチオフェン-2-イル)-エタノン;
- (124;128) 3-ベンジル-8-ブチル-8-(ジメチルアミノ)-3-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン;
- (125) 1-[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エタノン;
- (126) 1-[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エタノン;
- (127) 1-[3-[[8-(ジメチルアミノ)-8-フェニル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-アゼチジン-1-イル]-エタノン;
- (129) 1-[3-[[8-(ジメチルアミノ)-8-チオフェン-2-イル-3-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-メチル]-アゼチジン-1-イル]-エタノン;
- (SC-1001) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-ピリジン-2-イル-アセトアミド;
- (SC-1002) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-ピリジン-3-イル-アセトアミド;
- (SC-1003) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-メチル]-ブチルアミド;
- (SC-1004) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-ピリミジン-5-イル-ブチルアミド;
- (SC-1005) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-ピリミジン-4-イル-ブチルアミド;
- (SC-1006) cis-2-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-アセトアミド;
- (SC-1007) cis-3-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-プロピオンアミド;
- (SC-1008) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1009) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1010) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド;
- (SC-1011) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1012) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1013) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド;
- (SC-1014) cis-N-ベンジル-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1015) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-アセトアミド;
- (SC-1016) cis-N-(2-シアノエチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1017) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-メトキシ-プロピル)-プロピオンアミド;

- (SC-1018) cis-N-(シアノ-メチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ
[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1019) cis-N-(2-シアノエチル)-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピ
ロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1020) cis-N-(シアノ-メチル)-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ
[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1021) cis-N-(3-シアノ-プロピル)-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザス
ピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1022) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-ピリジン-2-イル-プロピオンアミド;
- (SC-1023) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-(2-フェニル-エチル)-プロピオンアミド;
- (SC-1024) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-(2-メトキシ-エチル)-プロピオンアミド;
- (SC-1025) cis-N-ベンジル-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デ
カン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1026) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-(3-メトキシ-プロピル)-アセトアミド;
- (SC-1027) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-(2-フェニル-エチル)-アセトアミド;
- (SC-1028) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-ピリジン-3-イル-プロピオンアミド;
- (SC-1029) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-2,2-ジメチル-N-ピリジン-4-イル-ブチルアミド;
- (SC-1030) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-2,2-ジメチル-N-(ピリミジン-4-イル-メチル)-ブチルアミド;
- (SC-1031) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-2,2-ジメチル-N-(ピリミジン-5-イル-メチル)-ブチルアミド;
- (SC-1032) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-ピリミジン-4-イル-アセトアミド;
- (SC-1033) cis-3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-オキソ
-プロピオンアミド;
- (SC-1034) cis-3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメ
チル-3-オキソ-プロピオンアミド;
- (SC-1035) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-アセトアミド;
- (SC-1036) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イ
ル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸アミド;
- (SC-1037) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イ
ル)-エチル]-1,1-ジオキソ-チアン-4-カルボン酸アミド;
- (SC-1038) cis-N-(1-シアノ-シクロプロピル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-
アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1039) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-N-(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1040) cis-8-ジメチルアミノ-2-[3-[2-(ヒドロキシメチル)-モルホリン-4-イル]-2,2-ジメ
チル-3-オキソ-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1041) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル
)-プロピオンアミド;
- (SC-1042) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-
2-イル)-酪酸塩酸塩

- (SC-1043) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸塩酸塩
- (SC-1044) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-酪酸塩酸塩
- (SC-1045) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸
- (SC-1046) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸塩酸塩
- (SC-1047) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオン酸塩酸塩
- (SC-1048) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸塩酸塩 10
- (SC-1049) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル
- (SC-1050) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸メチルエステル
- (SC-1051) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル
- (SC-1052) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-1,1-ジオキソ-チアン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル
- (SC-1053) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-酪酸メチルエステル 20
- (SC-1054) cis-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-(ピリジン-2-イル-メチル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1055) cis-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-(ピリジン-3-イル-メチル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1056) trans-8-ジメチルアミノ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1057) trans-8-ジメチルアミノ-2-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1058) trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1059) trans-8-ジメチルアミノ-2-(3-メトキシ-ピリジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン 30
- (SC-1060) trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1061) trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1062) trans-8-ジメチルアミノ-2-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1063) trans-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1064) trans-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-(2-ピリジン-4-イル-チアゾール-4-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン 40
- (SC-1065) cis-5-クロロ-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル
- (SC-1066) cis-8-ジメチルアミノ-2-(6-メチル-ピリダジン-3-イル)-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1067) cis-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-[2-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-5-イル]-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン

- (SC-1068) cis-2-([2,1,3]ベンゾチアジアゾール-4-イル)-8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1069) trans-8-ジメチルアミノ-2,8-ジフェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1070) cis-8-ジメチルアミノ-2,8-ジフェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン
- (SC-1071) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル
- (SC-1072) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル
- (SC-1073) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ベンゾニトリル
- (SC-1074) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-安息香酸メチルエステル 10
- (SC-1075) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-5-メチル-ベンゾニトリル
- (SC-1076) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酪酸
- (SC-1077) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-酪酸
- (SC-1078) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸メチルエステル
- (SC-1079) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル 20
- (SC-1080) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸tert-ブチルエステル
- (SC-1081) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオン酸tert-ブチルエステル
- (SC-1082) cis-2,2-ジメチル-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1083) cis-2-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1084) cis-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1085) cis-4-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド2,2,2-トリフルオロアセテート 30
- (SC-1086) cis-2,2-ジメチル-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1087) cis-2,2-ジメチル-4-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド;
- (SC-1088) trans-2,2-ジメチル-3-(8-メチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピオンアミド;
- (SC-1089) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酪酸メチルエステル;
- (SC-1090) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステル; 40
- (SC-1091) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1092) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-ブチルアミド;
- (SC-1093) cis-1-[(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-メチル]-シクロブタン-1-カルボン酸アミド;

- (SC-1094) cis-4-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-ブチルアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1095) cis-3-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-2,2-ジメチル-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1096) cis-4-[8-ジメチルアミノ-8-(3-メトキシ-プロピル)-3-オキソ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル]-2,2-ジメチル-ブチルアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1097) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1098) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピラジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1099) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1100) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1101) trans-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-ピリジン-2-イル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1102) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-[2-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-5-イル]-ブチルアミド;
- (SC-1103) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-ブチルアミド;
- (SC-1104) trans-4-ベンジル-8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル;
- (SC-1107) cis-2-[(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-メチル]-安息香酸塩酸塩;
- (SC-1108) trans-2-[(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-メチル]-安息香酸塩酸塩
- (SC-1109) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-2-スルホン酸アミド;
- (SC-1110) cis-N-(3-シアノ-プロピル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1111) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-ブチルアミド;
- (SC-1112) cis-8-ジメチルアミノ-2-[4-(4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル)-4-オキソ-ブチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1113) cis-8-ジメチルアミノ-2-[4-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-4-オキソ-ブチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1114) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アセトアミド;
- (SC-1115) cis-N-(1-シアノ-1-メチル-エチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1116) cis-N-(2-シアノ-2-メチル-プロピル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1117) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[2-(トリフルオロメチル)-ピリミジン-5-イル]-アセトアミド;
- (SC-1118) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イル-メチル)-アセトアミド;
- (SC-1119) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(ピリミジン-4-イル-メチル)-アセトアミド;
- (SC-1120) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(ピリミジン-5-イル-メチル)-アセトアミド;

- (SC-1123) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メチルスルホニル-エチル)-アセトアミド;
- (SC-1124) cis-8-ジメチルアミノ-2-[2-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-2-オキソ-エチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1125) cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミド;
- (SC-1126) cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-アセトアミド;
- (SC-1127) cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-N-メチル-アセトアミド;
- (SC-1128) cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]アミノ]-N,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1129) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(ジメチル-カルバモイル)-メチル]-N-メチル-アセトアミド;
- (SC-1130) cis-N-(カルバモイル-メチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-アセトアミド;
- (SC-1131) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-N-(メチルカルバモイル-メチル)-アセトアミド;
- (SC-1132) cis-2-[[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセチル]-メチル-アミノ]-N,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1133) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1134) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1135) cis-8-ジメチルアミノ-2-[3-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-2,2-ジメチル-3-オキソ-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1136) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N,2,2-トリメチル-プロピオンアミド;
- (SC-1137) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-フェニル-ブチルアミド;
- (SC-1138) cis-N-ベンジル-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1139) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル-メチル)-ブチルアミド;
- (SC-1140) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-[(2-メチル-ピリミジン-4-イル)-メチル]-ブチルアミド;
- (SC-1141) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-メトキシ-エチル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1142) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1145) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N,2,2-トリメチル-ブチルアミド;
- (SC-1146) cis-N-(シアノ-メチル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1147) cis-N-(2-シアノエチル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1148) cis-N-(カルバモイル-メチル)-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1149) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(メチルカルバモイル-メチル)-ブチルアミド;

- (SC-1150) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(ジメチル-カルバモイル)-メチル]-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1151) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-メチルスルホニル-エチル)-ブチルアミド;
- (SC-1152) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1153) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-メチル]-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1154) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-メチル-プロピオンアミド;
- (SC-1155) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-ピリジン-2-イル-エタノン; 10
- (SC-1156) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-ピリジン-3-イル-エタノン;
- (SC-1157) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-ピリジン-4-イル-エタノン;
- (SC-1158) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-ピリジン-2-イル-プロパン-1-オン;
- (SC-1159) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-ピリジン-3-イル-プロパン-1-オン;
- (SC-1160) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-ピリジン-4-イル-プロパン-1-オン; 20
- (SC-1161) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-ピリジン-2-イル-ブタン-1-オン;
- (SC-1162) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-オキソ-プロピル]-アセトアミド;
- (SC-1163) cis-N-[2-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキソ-エチル]-アセトアミド;
- (SC-1164) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-フェニル-プロパン-1-オン;
- (SC-1165) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-(2-メトキシフェニル)-プロパン-1-オン; 30
- (SC-1166) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-(3-メトキシフェニル)-プロパン-1-オン;
- (SC-1167) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-プロパン-1-オン;
- (SC-1168) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-ピリジン-4-イル-ブタン-1-オン;
- (SC-1169) cis-1-(8-ジメチルアミノ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-ピリジン-3-イル-ブタン-1-オン;
- (SC-1170) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-2-カルボン酸アミド;
- (SC-1171) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-3-カルボン酸アミド; 40
- (SC-1172) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリジン-4-カルボン酸アミド;
- (SC-1173) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリミジン-5-カルボン酸アミド;
- (SC-1174) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸アミド;

- (SC-1175) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ピリミジン-4-カルボン酸アミド;
- (SC-1176) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-3-メチル-ピラジン-2-カルボン酸アミド;
- (SC-1177) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-3-メチル-イソオキサゾール-5-カルボン酸アミド;
- (SC-1178) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-ベンズアミド;
- (SC-1179) cis-8-ジメチルアミノ-2-[2,2-ジメチル-3-(4-メチルスルホニル-ピペラジン-1-イル)-3-オキソ-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1180) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-アセトアミド;
- (SC-1181) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-メチルスルホニル-エチル)-プロピオンアミド;
- (SC-1182) cis-8-ジメチルアミノ-2-[2,2-ジメチル-3-オキソ-3-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-プロピル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1183) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-[(1,1-ジオキソ-チアン-4-イル)-メチル]-アセトアミド;
- (SC-1184) cis-3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2,2-ジメチル-N-(2-ピリミジン-5-イル-エチル)-プロピオンアミド;
- (SC-1185) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1186) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1187) cis-4-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-2,2-ジメチル-ブチルアミド;
- (SC-1189) cis-8-ジメチルアミノ-2-[4-(1,1-ジオキソ-[1,4]チアジナン-4-イル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-ブチル]-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン;
- (SC-1190) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(5-メトキシ-ピラジン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1191) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-アセトアミド;
- (SC-1192) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-2-イソオキサゾール-3-イル-アセトアミド;
- (SC-1193) cis-N-[3-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-プロピル]-4-メチル-イソオキサゾール-5-カルボン酸アミド;
- (SC-1194) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1195) cis-4-[2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-エチル]-1,1-ジオキソ-チアン-4-カルボン酸2,2-トリフルオロアセテート
- (SC-1198) cis-N-ブチル-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1199) cis-N-(シクロプロピル-メチル)-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-アセトアミド;
- (SC-1200) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-N-プロピル-アセトアミド;
- (SC-1201) cis-2-(8-ジメチルアミノ-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-酢酸
- (SC-1202) メチル2-((trans-8-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-8-フェニル-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)ベンゾエート

の群からの、個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物ならびに / またはその生理学的に許容可能な塩および / もしくは溶媒和物の形態の、上記 1 ~ 12 のいずれか一つに記載の化合物。

13. 個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態の上記1～13のいずれか一つに記載の少なくとも1種の化合物と、任意選択的に適切な添加剤および／または補助物質および／または任意選択的に更なる活性化合物とを含有する、医薬。

14. 疼痛の治療に使用するための、個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態の上記1～13のいずれか一つに記載の化合物。

15. 不安状態、ストレスおよびストレスに関連する症候群、抑うつ、てんかん、アルツハイマー病、老年性認知症、全般性認知機能障害、学習および記憶障害（向知性薬として）、離脱症状、アルコールおよび／もしくは薬物および／もしくは医薬の乱用および／もしくは依存性、性機能障害、心血管疾患、低血圧症、高血圧症、耳鳴症、そう痒症、片頭痛、聴覚障害、腸の運動性の欠如、食物摂取障害、食欲不振症、肥満症、運動障害、下痢、悪液質、尿失禁の治療における、または筋肉弛緩薬、抗痙攣薬もしくは麻酔薬としての使用のための、あるいはオピオイド鎮痛薬もしくは麻酔薬による治療における同時投与のための、利尿もしくは抗ナトリウム利尿（*antinatriuresis*）、不安緩解のための、運動活動性の調節のための、神経伝達物質分泌の調節およびそれに関連する神経変性疾患の治療のための、離脱症状の治療のための、ならびに／またはオピオイドの耽溺潜在性の低減のための、個別の立体異性体もしくはその混合物、遊離化合物ならびに／またはその生理学的に許容可能な塩および／もしくは溶媒和物の形態の上記1～13のいずれか一つに記載の化合物。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 409/06 (2006.01)
 C 0 7 D 413/06 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/32 (2006.01)
 A 6 1 P 25/36 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/12 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 409/06
 C 0 7 D 413/06
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/403
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/541
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/22
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 25/24
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 P 25/36
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/02
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 25/00 1 0 1
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 1/12
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 13/00
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 キューネルト・スヴェン

ドイツ連邦共和国、5 2 3 5 5 デューレン、バッハストラーセ、6 2

(72)発明者 ケーニヒス・レーネ・ミハエル

ドイツ連邦共和国、4 1 8 1 2 エアケーレンツ、フランケンリング、2 1 9

(72)発明者 ノルテ・ベルト

- ドイツ連邦共和国、53902 パート・ミュンスターアイフェル、ヴィントヘッケンヴェーク、
29
- (72)発明者 リンツ・クラウス
ドイツ連邦共和国、53359 ラインバッハ、ナッハティガレングルント、5
- (72)発明者 ハールフィンガー・シュテファニー
スイス連邦、4055 バーゼル、パルメンストラーセ、4
- (72)発明者 ケーゲル・バベッテ - イヴォヌヌ
ドイツ連邦共和国、52379 ランガーヴェーエ - ハーミヒ、アム・デンス、28
- (72)発明者 ラトクリッフェ・パウル
ドイツ連邦共和国、52076 アーヘン、イム・フェンバーンボーゲン、20
- (72)発明者 タイル・フリッツ
ドイツ連邦共和国、12247 ベルリン、ルートヴィヒスブルガー・ヴェーク、3アー
- (72)発明者 グレーガー・オルガ
ドイツ連邦共和国、12587 ベルリン、ヴィスラーストラーセ、23
- (72)発明者 ブラウン・ビルギット
ドイツ連邦共和国、12101 ベルリン、バーデナー・リング、38

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2017-520599(JP,A)
特表2010-519233(JP,A)
特表2012-506883(JP,A)
特表2012-521377(JP,A)
特表2012-529448(JP,A)
国際公開第2007/019987(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/54
C07D 401/06
C07D 401/12
C07D 403/04
C07D 403/12
C07D 405/06
C07D 409/04
C07D 409/06
C07D 409/14
C07D 413/06
C07D 413/12
C07D 417/04
C07D 417/14
A61K 31/403~541
A61P 1/04~12
A61P 3/04
A61P 7/00
A61P 9/00~12
A61P 13/00
A61P 15/00
A61P 17/04
A61P 21/02
A61P 25/00~36

A 6 1 P 2 7 / 1 6

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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