

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4332433号  
(P4332433)

(45) 発行日 平成21年9月16日(2009.9.16)

(24) 登録日 平成21年6月26日 (2009.6.26)

(51) Int. Cl.

F 1

<i>C07D 205/04</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C07D 20</i>
<i>C07D 401/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C07D 40</i>
<i>C07D 403/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C07D 40</i>
<i>C07D 405/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C07D 40</i>
<i>C07D 409/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C07D 40</i>

請求項の数 5 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-575960 (P2003-575960)
(86) (22) 出願日	平成15年3月14日 (2003. 3. 14)
(65) 公表番号	特表2005-526773 (P2005-526773A)
(43) 公表日	平成17年9月8日 (2005. 9. 8)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2003/002715
(87) 國際公開番号	W02003/077907
(87) 國際公開日	平成15年9月25日 (2003. 9. 25)
審査請求日	平成16年11月2日 (2004. 11. 2)
(31) 優先権主張番号	0206218.0
(32) 優先日	平成14年3月15日 (2002. 3. 15)
(33) 優先権主張國	英國 (GB)
(31) 優先権主張番号	0229627.5
(32) 優先日	平成14年12月19日 (2002. 12. 19)
(33) 優先権主張國	英國 (GB)

(73) 特許権者 597011463  
ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト  
スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ  
ュトラー 35  
(74) 代理人 100062144  
弁理士 青山 葵  
(74) 代理人 100067035  
弁理士 岩崎 光隆  
(74) 代理人 100064610  
弁理士 中嶋 正二  
(74) 代理人 100072730  
弁理士 小島 一晃

### 最終頁に続く

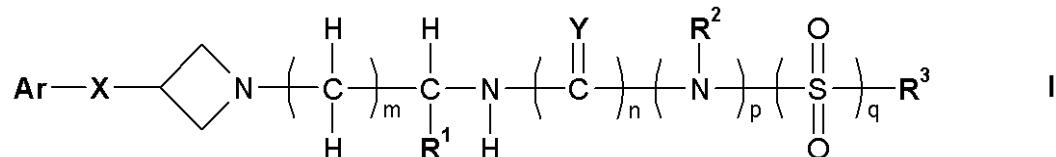
(54) 【発明の名称】 CCR-3 レセプター・アンタゴニストとしてのアゼチジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

### 【請求項1】

### 遊離形または塩形の、式 I

【化 1 】



〔式中、

Arは、所望によりハロゲンおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルから選択される1または2個の基により置換されていてもよいフェニルであり；

$R^1$  は、水素、所望によりヒドロキシまたは  $C_1 - C_4$  - アルコキシにより置換されてもよい  $C_1 - C_4$  - アルキル、アシルオキシ、ベンゾイルオキシまたはフェノキシ -  $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニルオキシ（これらは、所望によりベンゼン環が  $C_1 - C_4$  - アルコキシ、 $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも 1 つの基により置換されていてもよい。）により置換された  $C_1 - C_4$  - アルキル、もしくはナフチルにより置換された  $C_1 - C_4$  - アルキルであり；

$R^2$  は、水素、または  $C_1 - C_4$  - アルキルであり、そして

$R^3$  は、フェニルを  $R^1$  はフェノキシにより置換された  $-C_6H_4-C_6H_4-$  アルキル、ベンゾイル

オキシまたはフェノキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルオキシ (これらは、所望によりベンゼン環が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも 1 つの基により置換されていてもよい。) により置換された C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、もしくはナフチルにより置換された C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであるか、あるいは R<sup>3</sup> は、所望によりベンゾ基が縮合していてもよい C<sub>5</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル、5 ~ 11 個の環原子 (そのうちの 1 ないし 4 個は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。) を有する所望によりベンゾ基が縮合していてもよい複素環基 (この複素環基は、所望によりハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシにより置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、- SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、フェニル、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルおよび C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> - アルキニルから選択される基により置換されていてもよい。) 、もしくはフェニル、フェノキシまたはナフチルであり、

ただし、上記したいずれのフェニル、フェノキシおよびナフチルも、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、- SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルチオ、- SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、- C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニル、所望により窒素原子上で C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルにより置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アシルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ - カルボニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル) アミノおよびジ (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル) アミノカルボニルから選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよい、

あるいは R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望によりベンゼン環が縮合していてもよい N - 複素環を有する複素環基 (この複素環基は、所望により C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルおよびハロゲンから選択される基により置換されていてもよい。) を示し；

X は、- O - 、- C (= O) - または - CH<sub>2</sub> - であり；

Y は、酸素または硫黄であり；

m は、1、2、3 または 4 であり；そして

n、p および q は、それぞれ、0 または 1 であり、n + p + q = 1 または 2、n + q = 1 、p + q = 1 であり、そして n が 0 である場合、p は 0 である。]

10

20

30

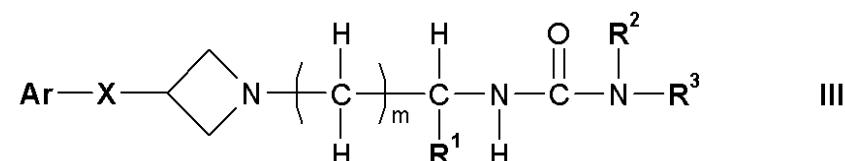
で示される化合物。

### 【請求項 2】

下記の化合物群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

(i) 式 I I I

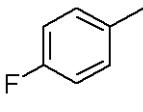
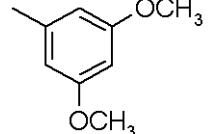
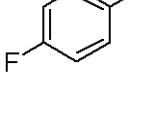
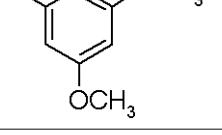
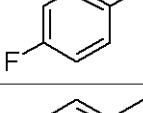
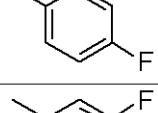
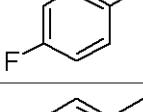
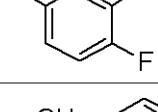
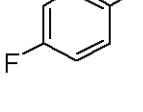
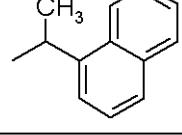
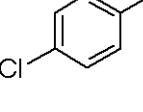
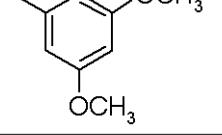
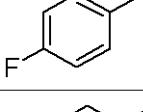
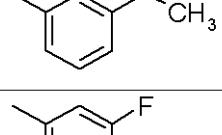
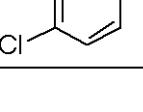
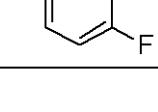
### 【化 2】



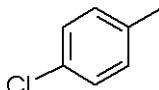
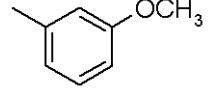
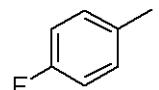
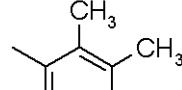
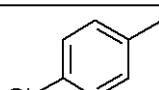
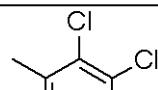
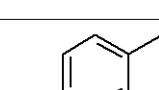
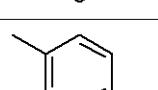
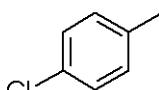
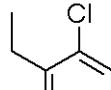
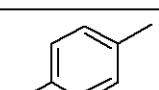
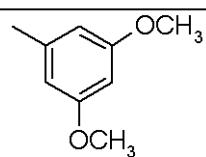
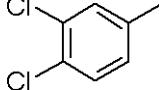
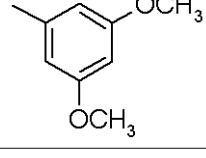
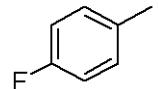
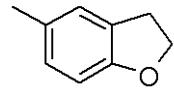
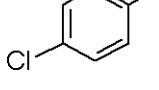
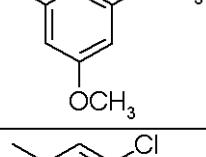
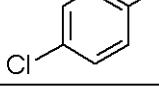
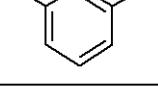
40

[式中、Ar、X、m、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、以下の表に示すとおりである。]

【表1】

A r	X	m	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
	-O-	2	H	-H		10
	-O-	2	CH <sub>2</sub> OH	-H		
	-O-	2	H	-H		
	-O-	2	H	-H		
	-O-	2	H	-H		20
	-O-	2	CH <sub>2</sub> OH	-H		
	-O-	2	H	-H		
	-O-	2	CH <sub>2</sub> OH	-H		30

【表2】

	$-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	H	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	H	$-\text{H}$	
	$-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	

10

20

30

【表3】

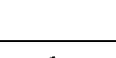
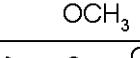
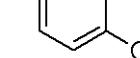
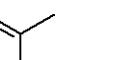
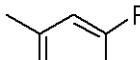
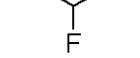
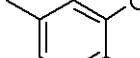
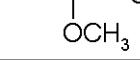
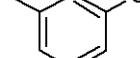
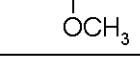
	- O -	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	- H	
	- O -	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	- H	
	- O -	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	- H	
	- O -	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	- H	
	- O -	2	H	- H	
	- O -	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	- H	
	- O -	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	- H	
	- O -	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	- H	
	- O -	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	- H	
	- O -	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	- H	

10

20

30

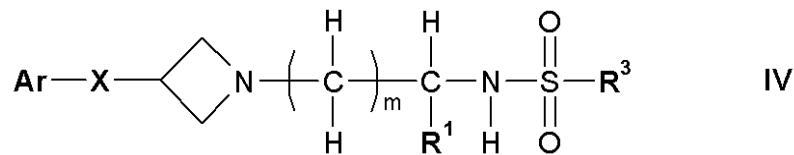
【表4】

	$-\text{C}(=\text{O})-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{CH}_2\text{OH}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{H}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{H}$	$-\text{CH}_3$	
	$-\text{O}-$	2	$\text{H}$	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	3	$\text{H}$	$-\text{H}$	

で示される化合物；

( i i ) 式 I V

【化 3】



[式中、 $m$ は2であり、 $X$ はOであり、 $R^1$ は水素であり、そして $A$   $r$ および $R^3$ は、以下の表に示すとおりである。]

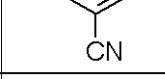
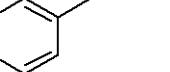
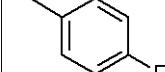
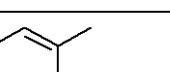
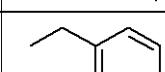
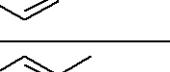
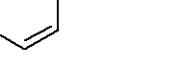
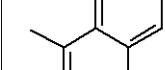
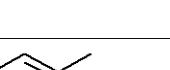
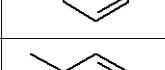
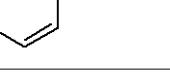
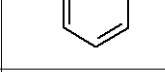
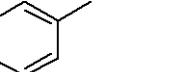
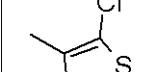
10

20

30

40

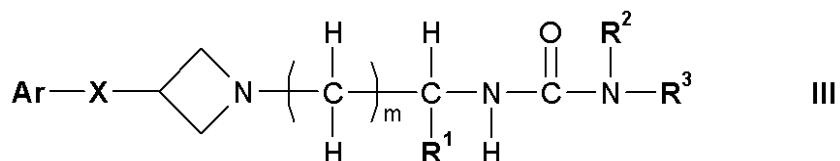
【表5】

$A_r$	$R^3$
	
	
	
	
	
	
	
	

### で示される化合物；

( i i i ) 式 I I I

【化 4】



[式中、 $m$ は2であり、 $R^2$ は水素であり、そして $A$ 、 $r$ 、 $X$ 、 $R^1$ および $R^3$ は、以下の表に示すとおりである。]

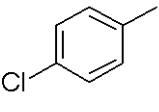
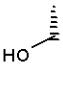
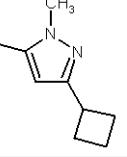
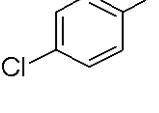
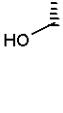
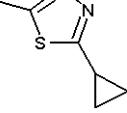
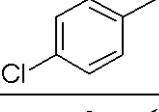
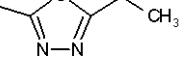
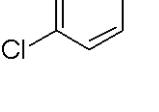
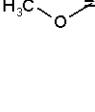
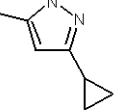
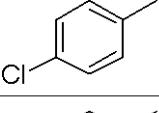
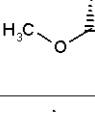
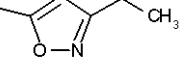
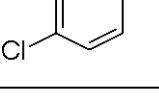
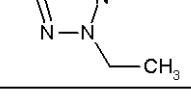
10

20

30

40

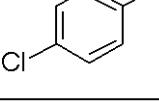
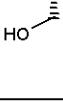
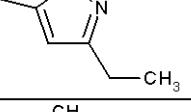
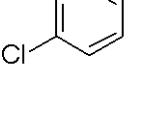
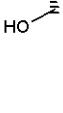
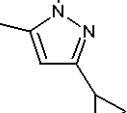
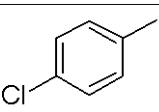
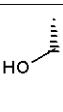
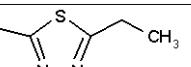
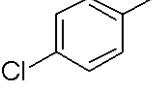
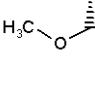
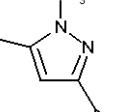
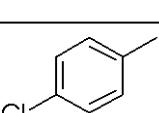
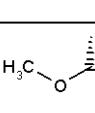
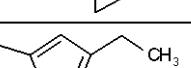
【表 6】

A r	X	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
	-O-		
	-O-		
	-O-	-H	
	-CH <sub>2</sub> -		
	-CH <sub>2</sub> -		
	-CH <sub>2</sub> -		

10

20

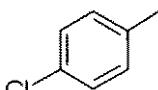
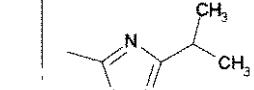
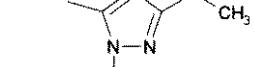
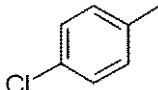
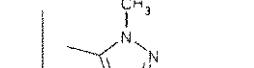
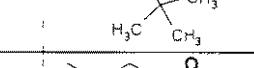
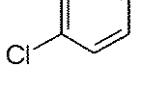
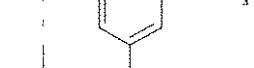
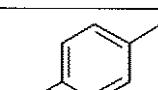
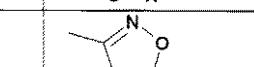
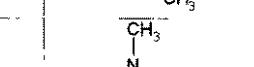
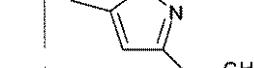
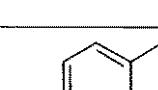
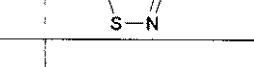
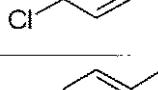
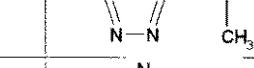
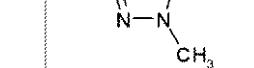
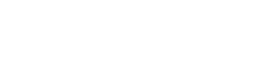
【表 7】

	-CH <sub>2</sub> -		
	-CH <sub>2</sub> -		
	-CH <sub>2</sub> -		
	-O-		
	-O-		

30

40

【表 8】

	- O -		
			
	- O -		
			
	- CH <sub>2</sub> -		
			
	- O -		
			
	- O -		
			
	- O -		
			
	- O -		
			
	- O -		
			

10

20

30

40

【表 9】

<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)N3C=NC(C=C3)C(C)C</chem>	
<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(C)OC</chem>	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)N3C=NC(C=C3)CC(C)C</chem>	10
<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	$-\text{C}(=O)-$	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)N3C=NC(C=C3)SC(C)C</chem>	
<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)N3C=NC(C=C3)CC(C)C</chem>	
<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC2=C(O)C=C2</chem>	20
<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(C)OC</chem>	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)N3C=NC(C=C3)CC(C)C</chem>	
<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)N3C=NC(C=C3)CC(C)C</chem>	
<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C=NC(C=C2)C(C)C</chem>	30
<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC#N</chem>	
<chem>CC1=CC=C(Cl)C=C1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC=C(C=C1)N2C=NC(C(=O)N(C)C)C(C)C</chem>	

【表 10】

<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O-	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=NN=C2SC=C1C=C2</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O-	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=NN=C2SC=C1C=C2</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O-	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>Cc1ccc(C)cc1</chem>	10
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O-	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC=C(C=C1)OCOC</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O-	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC(=O)NS(=O)(=O)Oc1ccc(C)cc1</chem>	20
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O-	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=NN=C2CS(=O)(=O)C=C1C=C2</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-CH <sub>2</sub> -	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC=C(C=C1)OCOC</chem>	30
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O-	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC=C(C=C1)OCOC</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O-	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=CC=C(C=C1)OCOC</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O-	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>Cc1ccc(C)cc2ccncc12</chem>	40
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O-	<chem>CC(O)C</chem>	<chem>CC1=NOCC=C1</chem>	

【表 1 1】

<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{NH}_2$	<chem>CN1C=CC=C1</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{NH}_2$	<chem>CC(=O)Nc1ccc(C)cc1</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{NH}_2$	<chem>C1CC2OC1C=C2</chem>	10
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{NH}_2$	<chem>C1=CC2=CSC=C2C=C1</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{NH}_2$	<chem>CC(C)c1ccc(C)c(C)c1</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{NH}_2$	<chem>CC(=O)OC(C)c1ccc(C)cc1</chem>	20
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{NH}_2$	<chem>CC(=O)OC(C)c1ccc(C)cc1</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{NH}_2$	<chem>CC(=O)OC(C)c1ccc(C)cc1</chem>	30
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{NH}_2$	<chem>CC(=O)Nc1ccc(C)cc1</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	$\text{HO}-\text{NH}_2$	<chem>CC(=O)N(C)c1ccc(C)cc1</chem>	40

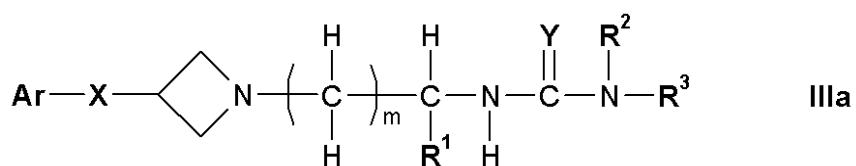
【表 1 2】

<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(C)(C)O</chem>	<chem>CC(C)(C)Oc1ccc(F)cc1</chem>
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\overline{\text{O}}-$	<chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>	<chem>CC(C)(C)Oc1ccc(OCC)cc1</chem>
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(C)(C)O</chem>	<chem>CC(C)(C)Oc1ccc(F)cc1</chem>
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(C)(C)O</chem>	<chem>CC(C)(C)S(=O)(=O)c1ccc(C)cc1</chem>
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(C)(C)O</chem>	<chem>CC(C)(C)c1ccncc1</chem>
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(C)(C)O</chem>	<chem>CC(C)(C)c1ccncc1</chem>
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(C)(C)O</chem>	<chem>CC(C)(C)Oc1ccc(F)cc1</chem>
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	$-\text{O}-$	<chem>CC(C)(C)O</chem>	<chem>CC(C)(C)Oc1ccc(F)cc1</chem>

で示される化合物；および

( i v ) 式 I I I a

【化 5】



[式中、 $A$ 、 $r$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $R^{-1}$ 、 $Y$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、以下の表に示すとおりである。]

【表 1 3】

A r	X	m	R <sup>1</sup>	Y	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
	-O	1		O	H		
	-O	2		O	-CH <sub>3</sub>		10
	-O	2		S	H		
	-O	2		S	H		
	-O	2		S	H		
	-O	2		O	H		20
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		30
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H		
	-O	2		O	H	<img alt="Chemical	

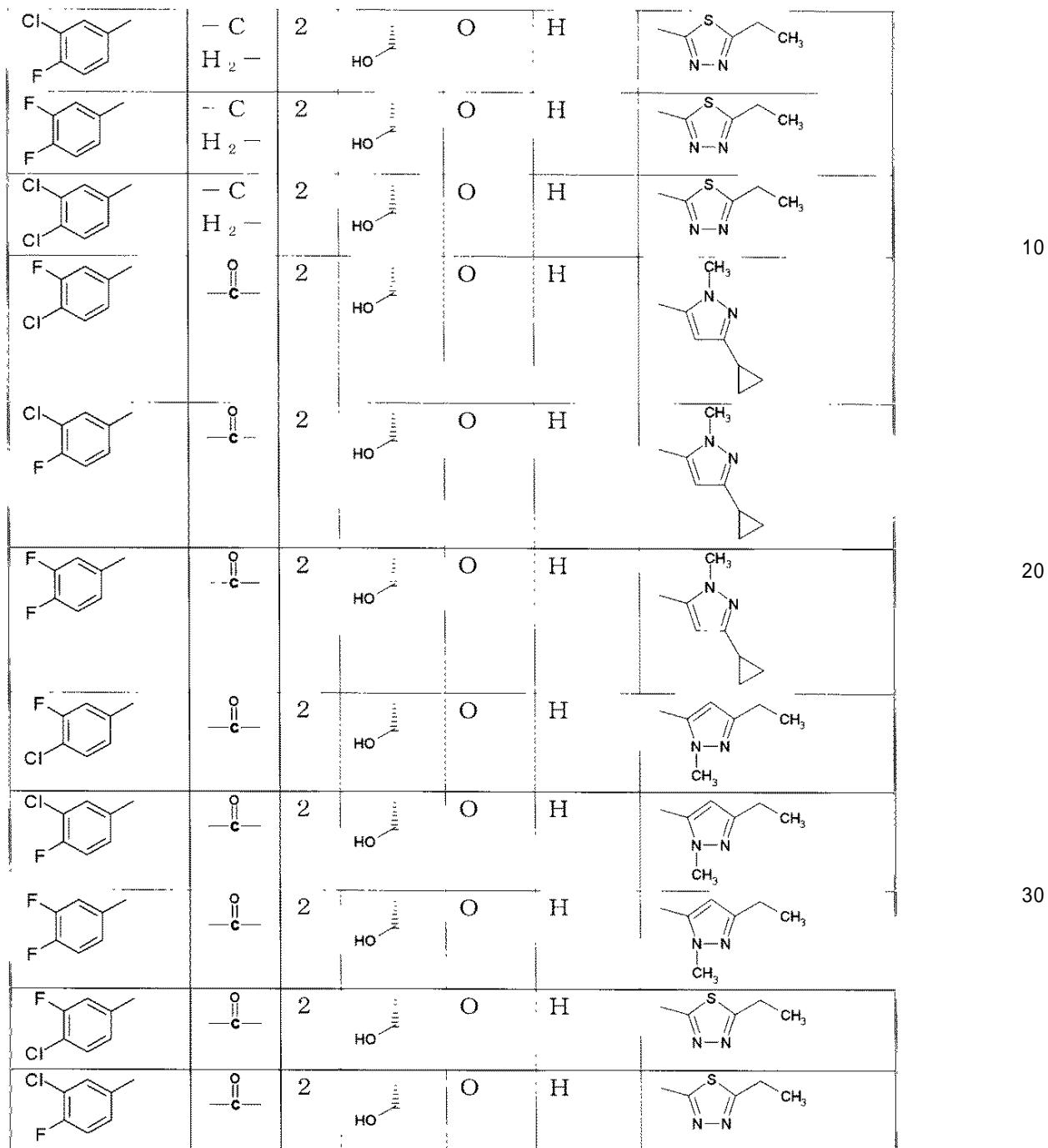
【表 1 4】

		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2				
		2		<img alt="Chemical structure of 2-h		

【表15】

<chem>Clc1ccc(F)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Fc1ccc(F)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Fc1ccc(C)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Clc1ccc(F)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Fc1ccc(C)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Fc1ccc(C)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Clc1ccc(Cl)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>
<chem>Fc1ccc(C)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	<chem>CC(O)C</chem>	O	H	<chem>CN1C=CC=C1C2CC2</chem>

【表 1 6】



【表 17】

【表 1 8】

【表 19】

<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-C H <sub>2</sub> -	2	-C H <sub>3</sub>	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(=O)N(C(C)C)C(C2)C</chem>	10
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(=O)N2C</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(C(C)C)C(C2)C</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(C(C)C)C(C2)C</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(C(C)C)C(C2)C</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(C(C)C)C(C2)C</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>C1CCCC1</chem>	20
<chem>Flc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(=O)N(C(C)C)C(C2)C</chem>	
<chem>Flc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(C(C)C)C(C2)C</chem>	
<chem>Flc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(C(C)C)C(C2)C</chem>	
<chem>Flc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(C(C)C)C(C2)C</chem>	
<chem>CC(C)c1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(=O)N(C(C)C)C(C2)C</chem>	30
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	H	O	H	<chem>CCN1C=CC2=C1C(=O)N(C(C)C)C(C2)C</chem>	
<chem>Clc1ccc(C)cc1</chem>	-O -	2	-O H	O	H	<chem>C1CCCC1</chem>	40

で示される化合物。

## 【請求項 3】

抗炎症薬、気管支拡張薬および抗ヒスタミン薬から選択される他の医薬と組合せて使用される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

活性成分として請求項 1 または 2 に記載の化合物を含む、CCR-3 により仲介される病状を処置するための医薬。

## 【請求項 5】

CCR-3 により仲介される病状が炎症性または閉塞性気道疾患である、請求項 4 に記

載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

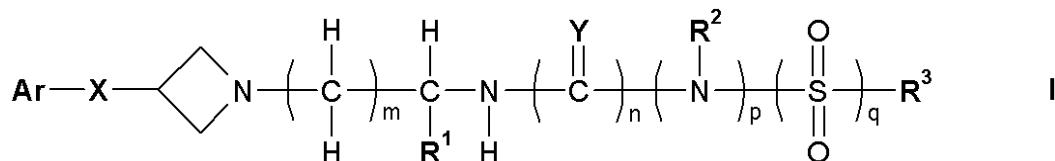
【0001】

本発明は、有機化合物、それらの製造および医薬としてのそれらの使用に関する。

【0002】

1つの態様において、本発明は、遊離または塩の形態の、式 I

【化1】



〔式中、

Arは、所望によりハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、シアノまたはニトロから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり；

R<sup>1</sup>は、水素、あるいは、所望によりヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、アシリオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニル、-N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-CON(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>により、または環系内に3~15個の原子を有する一価環状有機基により置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルまたはC<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルであり、そしてR<sup>3</sup>は、フェニル、フェノキシ、アシリオキシまたはナフチルにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルであるか、あるいはR<sup>3</sup>は、所望によりベンゾ基が縮合していてもよいC<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、5~11個の環原子（そのうちの1~4個は、ヘテロ原子である。）を有する複素環基、フェニルまたはナフチルであり、

ただし、上記したいづれのフェニル、フェノキシまたはナフチル基は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アシリ、ニトロ、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルチオ、-S<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニル、所望により窒素原子上でC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルにより置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アシリアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノ - カルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル)アミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル)アミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル)アミノカルボニル - メトキシから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、

あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5~10個の環原子（そのうちの1、2または3個は、ヘテロ原子である。）を有する複素環基を示し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルであるか、あるいはR<sup>4</sup>は水素であり、そしてR<sup>5</sup>はヒドロキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、アシリ、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>または-CON(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>であるか、あるいはR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれらが結合している窒素原子と一体となって、5 - または6 - 員の複素環基を示し；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルであるか、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5 - または6 - 員の複素環基を示し；

R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - ハロアルキル、または所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルにより置換されていてもよいフェニルであり；

Xは、-C(=O)-、-O-、-CH<sub>2</sub>-、またはCH(OH)であり；

Yは、酸素または硫黄であり；

mは、1、2、3または4であり；そして

10

20

30

40

50

$n$ 、 $p$  および  $q$  は、それぞれ、0 または 1 であり、 $n + p + q = 1$  または 2、 $n + q = 1$  、 $p + q = 1$  であり、そして  $n$  が 0 である場合、 $p$  は 0 である。] で示される化合物を提供する。

【0003】

本明細書において使用される用語は、以下の意義を有する：

本明細書において使用される「 $C_1 - C_8$  - アルキル」は、直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_8$  - アルキルを示し、これは、たとえば、メチル、エチル、 $n$  - プロピル、イソプロピル、 $n$  - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、直鎖または分枝鎖ベンチル、直鎖または分枝鎖ヘキシル、直鎖または分枝鎖ヘプチル、あるいは直鎖または分枝鎖オクチルであり得る。好ましくは、 $C_1 - C_8$  - アルキルは、 $C_1 - C_4$  - アルキルである。 10

【0004】

本明細書において使用される「 $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル」は、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、メチルシクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロオクチル、ビシクロノニル、トリシクロノニルまたはトリシクロデシルであり得る。

【0005】

本明細書において使用される「 $C_1 - C_8$  - アルコキシ」は、直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_8$  - アルコキシを示し、これは、たとえば、メトキシ、エトキシ、 $n$  - プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$  - ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、直鎖または分枝鎖ペントキシ、直鎖または分枝鎖ヘキシルオキシ、直鎖または分枝鎖ヘプチルオキシ、あるいは直鎖または分枝鎖オクチルオキシであり得る。好ましくは、 $C_1 - C_8$  - アルコキシは、 $C_1 - C_4$  - アルコキシである。 20

【0006】

本明細書において使用される「 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル」は、1 個またはそれ以上のハロゲン原子、好ましくは 1、2 または 3 個のハロゲン原子により置換された、上で定義した  $C_1 - C_8$  - アルキルを示す。

【0007】

本明細書において使用される「 $C_1 - C_8$  - ハロアルコキシ」は、1 個またはそれ以上のハロゲン原子、好ましくは 1、2 または 3 個のハロゲン原子により置換された、上で定義した  $C_1 - C_8$  - アルコキシを示す。 30

【0008】

本明細書において使用される「アミノカルボニル」は、窒素原子を介してカルボニル基に結合したアミノを示す。

【0009】

本明細書において使用される「 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ」および「ジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノ」は、それぞれ、上で定義した 1 または 2 個の  $C_1 - C_8$  - アルキル基（これは、同一または異なり得る。）により置換されたアミノを示す。好ましくは、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノおよびジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノは、それぞれ、 $C_1 - C_4$  - アルキルアミノおよびジ( $C_1 - C_4$  - アルキル)アミノである。 40

【0010】

本明細書において使用される「 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノカルボニル」および「ジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノカルボニル」は、それぞれ、上で定義した 1 または 2 個の  $C_1 - C_8$  - アルキル基（これは、同一または異なり得る。）により置換されたアミノカルボニルを示す。好ましくは、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノカルボニルおよびジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノカルボニルは、それぞれ、 $C_1 - C_4$  - アルキルアミノカルボニルおよびジ( $C_1 - C_4$  - アルキル)アミノカルボニルである。

【0011】

本明細書において使用される「 $C_1 - C_8$  - アルキルチオ」は、-S- に結合した、上

で定義した C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルを示す。

【0012】

本明細書において使用される「アシル」は、所望により 1 個またはそれ以上のハロゲン原子により置換されていてもよい、アルキルカルボニル、たとえば C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニル（ここで、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルは、上で述べた C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル基の 1 つであり得る。）；シクロアルキルカルボニル、たとえば C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキルカルボニル（ここで、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキルは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルであり得る。）；環内に窒素、酸素および硫黄から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員のヘテロシクリルカルボニル、たとえばフリルカルボニルまたはピリジルカルボニル；アリールカルボニル、たとえば C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> - アリールカルボニル、たとえばベンゾイル；あるいはアラルキルカルボニル、たとえば C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> - アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニル、たとえばベンジルカルボニルまたはフェニルエチルカルボニルを示す。好ましくは、アシルは、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルである。

【0013】

本明細書において使用される「アシルオキシ」は、所望により 1 個またはそれ以上のハロゲン原子により置換されていてもよい、アルキルカルボニルオキシ、たとえば C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルオキシ（ここで、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルは、上で述べた C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル基の 1 つであり得る。）；シクロアルキルカルボニルオキシ、たとえば C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキルカルボニルオキシ（ここで、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキルは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルであり得る。）；環内に窒素、酸素および硫黄から選択される 1 またはそれ以上のヘテロ原子を有する 5 - または 6 - 員のヘテロシクリルカルボニルオキシ、たとえばフリルカルボニルオキシまたはピリジルカルボニルオキシ；アリールカルボニルオキシ、たとえば C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> - アリールカルボニルオキシ、たとえばベンゾイルオキシ；あるいはアラルキルカルボニルオキシ、たとえば C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> - アリール - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルオキシ、たとえばベンジルカルボニルオキシもしくはフェニルエチルカルボニルオキシ、またはアリールオキシアルキルカルボニルオキシ、たとえば C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> - アリールオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルオキシを示し、これらはいずれも、そのアリール部分が所望により C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニル、アミノスルホニル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルアミノスルホニルおよびジ (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル) アミノスルホニルから選択される少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよい。好ましくは、アシルオキシは、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルオキシ、あるいはベンゼン環が所望により C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルまたはアミノスルホニルから選択される少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよいベンゾイルオキシまたはフェノキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルオキシである。

【0014】

本明細書において使用される「アシルアミノ」は、上で定義したアシルにより置換されたアミノを示す。

【0015】

本明細書において使用される「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得；好ましくは、フッ素、塩素または臭素である。

【0016】

本発明において使用される「C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシカルボニル」は、酸素原子を介してカルボニル基に結合した、上で定義した C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシを示す。

【0017】

本明細書において使用される「ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル) アミノカルボニルメトキシ」は、アミノ窒素原子上で、上で定義した C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル（2 つの C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル基は、同一または異なり得る。）によりジ置換されたアミノカルボニルメトキシ

10

20

30

40

50

を示す。

【0018】

「所望により置換されていてもよい(optionally substituted)」は、以下に列挙した基の1つまたは任意の組合せにより1箇所またはそれ以上の箇所で置換されていてもよい基を意味する。

【0019】

Arにおいて、フェニル基は、たとえば1、2または3個の、好ましくは1または2個のハロゲン原子、好ましくはフッ素および塩素原子から選択されるものにより、あるいは1または2個のC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、シアノまたはニトロ基により、あるいはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルおよび1または2個のハロゲン、好ましくはフッ素または塩素原子により置換されていてもよい。1個のハロゲン置換基が存在する場合、それは、好ましくは示された基Xに対してパラ位である。2または3個のハロゲン置換基が存在する場合、好ましくは、1個は、示された基Xに対してパラ位であり、そして他方の少なくとも1つは、パラ位のハロゲン置換基に対してオルト位である。

【0020】

置換フェニルとしてのR<sup>3</sup>は、たとえば、1、2、3、4または5個の、好ましくは1、2または3個の、上記の置換基により置換されていてもよい。R<sup>3</sup>は、たとえば、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロアルコキシ、-CO - NH<sub>2</sub>、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)アミノカルボニルメトキシ、所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルチオ、-SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルアミノカルボニルまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル - カルボニルアミノから選択される1、2または3個の置換基により置換されたフェニルであり得る。置換フェニルとしてのR<sup>3</sup>は、好ましくは、シアノ、ハロゲン、所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシカルボニル、-CO - NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル - アミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)アミノカルボニル - メトキシまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル - カルボニルアミノ、とりわけシアノフェニル、特にメタ - シアノフェニル、およびジ置換フェニル[ここで、1つの置換基は、好ましくは、R<sup>3</sup>を、式Iにおいて示された分子の残りと結ぶ結合に対してオルト位の、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシまたはジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)アミノカルボニルメトキシであり、そして他方は、好ましくはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ基に対してパラ位の、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルである。]から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されたフェニルである。

【0021】

R<sup>3</sup>が、所望により置換されていてもよいフェノキシにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルである場合、フェノキシ上の当該置換基(複数も可)は、たとえば、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシまたはC<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルから選択される1、2または3個の置換基であり得る。

【0022】

複素環基としてのR<sup>3</sup>は、たとえば、5 ~ 11個の環原子(そのうちの1、2、3または4個、好ましくは1または2個は、窒素、酸素または硫黄から選択されるヘテロ原子である。)を有する基、たとえばピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、あるいはベンゼン環に縮合した5 - 、6 - または7 - 員の複素環、好ましくは1または2個の酸素または窒素環原子を有する環(当該複素環基は、所望によりハロゲン、所望によりC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、-SO<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキル、フェニ

10

20

30

40

50

ル、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルおよびC<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> - アルキニルを含む置換基により置換されていてもよい。) であり得る。

【0023】

複素環基としての、それらが結合している窒素原子と一体となった R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、たとえば、所望によりベンゼン環に縮合してもよい 5 - または 6 - 員の環 (そのうちの 1、2 または 3 個は、ヘテロ原子である。)、たとえば所望により C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> - シクロアルキルおよびハロゲンを含む 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、またはベンゾピペリジルであり得る。

【0024】

所望により置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルとしての R<sup>1</sup> は、好ましくは、所望により置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、とりわけ C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルあるいは置換メチルまたはエチルであり得る。R<sup>1</sup> が環状有機基により置換されている場合、後者は炭素環または複素環基、たとえば C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> - 炭素環基、あるいは窒素、酸素および硫黄から選択される 1 個またはそれ以上の、好ましくは 1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 7 - 員の複素環基であり得る。当該 C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> - 炭素環基は、たとえば、3 ~ 8 個の炭素原子を有する環状脂肪族基、好ましくは C<sub>5</sub> - または C<sub>6</sub> - シクロアルキル、たとえばシクロペンチル、メチルシクロペンチルまたはシクロヘキシルであり得る。あるいは、当該 C<sub>3</sub> - C<sub>15</sub> - 炭素環基は、たとえば、C<sub>6</sub> - C<sub>15</sub> 芳香族基、たとえばフェニルであり得、これは、非置換であるか、または C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、ハロゲン、シアノ、-CON(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)R<sup>5</sup> もしくは C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルスルホニルアミノ (ここで、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、上で定義したとおりである。) により置換されている。当該複素環基は、環内に 1 つの窒素、酸素または硫黄原子を有し得るか、あるいはそれは、環内に 2 つの窒素、または 1 つの酸素および 1 もしくは 2 つの窒素、または 1 つの硫黄および 1 もしくは 2 つの窒素を有し得る。当該複素環基は、好ましくは複素環芳香族基、とりわけ 5 - または 6 - 員の複素環基、たとえばフリル、イミダゾリル、チアゾリルまたはピリジルである。好適な実施態様には、R<sup>1</sup> が水素またはヒドロキシもしくは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシにより置換された C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであるものが含まれる。

【0025】

本明細書および後続のクレームにおいて、特記しない限り、「含む」なる語、または「含有する」のような変形語は、記載された実体 (integer) もしくは工程、または実体もしくは工程の群を包含するが、他の実体もしくは工程、または実体もしくは工程の群を除外するわけではないことを意味すると理解される。

【0026】

好適な化合物には、遊離または塩の形態の式 I [ 式中、Ar が、ハロゲンおよび C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルから選択される 1 または 2 個の置換基により置換されたフェニルであり ;

R<sup>1</sup> は、水素、所望によりヒドロキシもしくは C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシにより置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、アシリルオキシ、ベンゾイルオキシまたはフェノキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルオキシ [ これらは、所望によりベンゼン環が C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよい。] により置換された C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、あるいはナフチルにより置換された C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルであり ;

R<sup>2</sup> は水素または C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルであり、そして R<sup>3</sup> はフェニルもしくはフェノキシにより置換された C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、またはベンゾイルオキシもしくはフェノキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルオキシ [ これらは、所望によりベンゼン環が C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよい。] により置換された C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキル、またはナフチルにより置換された C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> - アルキルであるか、あるいは

10

20

30

40

50

$R^3$  は、所望によりベンゾ基が縮合してもよい  $C_3 - C_8$  - シクロアルキル、5 ~ 11 個の環原子（そのうちの 1 または 2 個は、窒素、酸素または硫黄から選択されるヘテロ原子である。）を有する複素環基、あるいはフェニル、ベンジルまたはナフチルであり、当該フェニル、フェノキシおよびナフチル基は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_1 - C_8$  - ハロアルコキシ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_8$  - アルキルチオ、ジ（ $C_1 - C_8$  - アルキル）アミノまたは  $C_1 - C_8$  - アルキルカルボニルアミノから選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく、

あるいは  $R^2$  および  $R^3$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望によりベンゼン環が縮合してもよい  $N$  - 複素環を有する複素環基を示し；

10

$X$  は、-O-、-C(=O)- または  $-CH_2$  - であり；

$Y$  は、酸素または硫黄であり；そして

$m$  は、1、2、3 または 4 である。】

で示される化合物が含まれる。

### 【0027】

とりわけ好適な化合物には、遊離または塩の形態の式 I [式中、

$A^r$  が、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  - アルキルから選択される 1 または 2 個の置換基により置換されたフェニルであり；

$R^1$  は、水素、所望によりヒドロキシもしくは  $C_1 - C_4$  - アルコキシにより置換されていてもよい  $C_1 - C_4$  - アルキル、アシルオキシ、ベンゾイルオキシもしくはフェノキシ -  $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニルオキシ [これらは、所望によりベンゼン環が  $C_1 - C_4$  - アルコキシ、 $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよい。] により置換された  $C_1 - C_4$  - アルキル、またはナフチルにより置換された  $C_1 - C_4$  - アルキルであり；

20

$R^2$  は、水素または  $C_1 - C_4$  - アルキルであり、そして  $R^3$  は、フェニルもしくはフェノキシにより置換された  $C_1 - C_4$  - アルキル、またはベンゾイルオキシもしくはフェノキシ -  $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニルオキシ [これらは、所望によりベンゼン環が  $C_1 - C_4$  - アルコキシ、 $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも 1 つの置換基により置換されていてもよい。] により置換された  $C_1 - C_4$  - アルキル、またはナフチルにより置換された  $C_1 - C_4$  - アルキルであるか、あるいは  $R^3$  は、所望によりベンゾ基が縮合してもよい  $C_5 - C_8$  - シクロアルキル、5 ~ 11 個の環原子（そのうちの 1 または 2 個は、窒素、酸素または硫黄から選択されるヘテロ原子である。）を有する複素環基、あるいはフェニル、ベンジルまたはナフチルであり、当該フェニル、フェノキシおよびナフチル基は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$  - アルコキシ、 $C_1 - C_4$  - ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$  - アルキル、 $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_4$  - アルキルチオ、ジ（ $C_1 - C_4$  - アルキル）アミノまたは  $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニルアミノから選択される 1、2 または 3 個の置換基により置換されていてもよく、

30

あるいは  $R^2$  および  $R^3$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望によりベンゼン環が縮合してもよい  $N$  - 複素環を有する複素環基を示し；

40

$X$  は、-O-、-C(=O)- または  $-CH_2$  - であり；

$Y$  は、酸素または硫黄であり；そして

$m$  は、1、2、3 または 4 である。】

で示される化合物が含まれる。

### 【0028】

第 2 の態様において、本発明は、遊離または塩の形態の式 I [式中、

$A^r$  が、所望によりハロゲン、 $C_1 - C_8$  - アルキル、シアノまたはニトロから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり；

$R^1$  は、水素、あるいは所望によりヒドロキシ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、アシルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル、-N( $R^4$ ) $R^5$ 、-C

50

ON (R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>により、または環系内に3~15個の原子を有する一価環状有機基により置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルであり；

R<sup>2</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルであり、そしてR<sup>3</sup>はフェニル、フェノキシ、アシルオキシまたはナフチルにより置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルであるか、あるいはR<sup>3</sup>は、所望によりベンゾ基に縮合していてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-シクロアルキル、5~11個の環原子（そのうちの1~4個は、ヘテロ原子である。）を有する複素環基、フェニルまたはナフチルであり、当該フェニル、フェノキシまたはナフチル基は、所望により、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アシル、ニトロ、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、所望によりC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルチオ、-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルコキシカルボニル、所望により窒素原子上でC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アシルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルアミノ、アミノカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル)アミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル)アミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル)アミノカルボニル-メトキシから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく、

あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5~10個の環原子（そのうちの1、2または3個は、ヘテロ原子である。）を有する複素環基を示し；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルであるか、あるいはR<sup>4</sup>は水素であり、そしてR<sup>5</sup>はヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、アシル、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>または-COON(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>であるか、あるいはR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5-または6-員の複素環基を示し；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルであるか、あるいはR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5-または6-員の複素環基を示し；

R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-ハロアルキル、または所望によりC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルにより置換されていてもよいフェニルであり；

Xは、-C(=O)-、-O-、-CH<sub>2</sub>-、またはCH(OH)であり；

Yは、酸素または硫黄であり；

mは、1、2、3または4であり、そして

n、pおよびqは、それぞれ、0または1であり、n+p+q=1または2、n+q=1、p+q=1であり、そしてnが0である場合、pは0である。】

で示される化合物を提供する。

### 【0029】

好適な遊離または塩の形態の式Iの化合物には、

Arは、フッ素および塩素から選択される1または2個の置換基により置換されたフェニルであり；

R<sup>1</sup>は、水素、ヒドロキシもしくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシにより置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、アシルオキシ、ベンゾイルオキシまたはフェノキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルカルボニルオキシ【これらは、所望によりベンゼン環がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも1つの置換基により置換されていてもよい。】により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、あるいはナフチルにより置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルであり、そしてR<sup>3</sup>は、フェニルまたはフェノキシにより置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、あるいはベンゾイルオキシまたはフェノキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルカルボニルオキシ【これらは、所望によりベンゼン環がC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも1つの置換基により置換されていてもよい。】により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、あるいはナフチルにより置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルであるか、ある

10

20

30

40

50

いは  $R^3$  は、所望によりベンゾ基に縮合していてもよい  $C_5 - C_8$  - シクロアルキル、5 ~ 11個の環原子（そのうちの1または2個は、窒素、酸素または硫黄から選択されるヘテロ原子である。）を有する複素環基、あるいはフェニル、ベンジルまたはナフチルであり、当該フェニル、フェノキシおよびナフチル基は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_4$  - アルコキシ、 $C_1 - C_4$  - ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$  - アルキル、 $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニル、 $C_1 - C_4$  - アルキルチオ、ジ( $C_1 - C_4$  - アルキル)アミノまたは $C_1 - C_4$  - アルキルカルボニルアミノから選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく、あるいは  $R^2$  および  $R^3$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望によりベンゼン環が縮合していてもよい  $N$  - 複素環を有する複素環基を示し；  
 $X$  は、-O-、-C(=O)-または-CH<sub>2</sub>-であり；  
 $Y$  は、酸素であり；そして  
 $m$  は、2、3または4である、化合物が含まれる。

## 【0030】

第3の態様において、本発明は、遊離または塩の形態の式I〔式中、 $A^r$  が、所望によりハロゲン、 $C_1 - C_8$  - アルキル、シアノまたはニトロから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいフェニルであり； $R^1$  は、水素、または所望によりヒドロキシ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、アシルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル、-N( $R^4$ ) $R^5$ 、-CO $N(R^6)R^7$ により、もしくは環系内に3 ~ 15個の原子を有する一価環状有機基により置換されていてもよい  $C_1 - C_8$  - アルキルであり； $R^2$  は水素または $C_1 - C_8$  - アルキルであり、そして  $R^3$  はフェニル、フェノキシ、アシルオキシまたはナフチルにより置換された  $C_1 - C_8$  - アルキルであるか、あるいは  $R^3$  は、所望によりベンゾ基に縮合していてもよい  $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキル、5 ~ 11個の環原子（そのうちの1 ~ 4個は、ヘテロ原子である。）を有する複素環基、フェニルまたはナフチルであり、当該フェニル、フェノキシまたはナフチル基は、所望によりハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アシル、ニトロ、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、 $C_1 - C_8$  - アルコキシ、 $C_1 - C_8$  - ハロアルコキシ、 $C_1 - C_8$  - アルキルチオ、 $C_1 - C_8$  - アルコキシカルボニル、アシルアミノ、 $C_1 - C_8$  - アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノまたはジ( $C_1 - C_8$  - アルキル)アミノカルボニルメトキシから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいか、あるいは  $R^2$  および  $R^3$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5 ~ 10個の環原子（そのうちの1、2または3個は、ヘテロ原子である。）を有する複素環基を示し； $R^4$  および  $R^5$  は、それぞれ独立して、水素または $C_1 - C_8$  - アルキルであるか、あるいは  $R^4$  は水素であり、そして  $R^5$  はヒドロキシ- $C_1 - C_8$  - アルキル、アシル、-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> または-CO $N(R^6)R^7$  であるか、あるいは  $R^4$  および  $R^5$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5 - または6 - 員の複素環基を示し； $R^6$  および  $R^7$  は、それぞれ独立して、水素または $C_1 - C_8$  - アルキルであるか、あるいは  $R^6$  および  $R^7$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5 - または6 - 員の複素環基を示し； $R^8$  は、 $C_1 - C_8$  - アルキル、 $C_1 - C_8$  - ハロアルキル、または所望により  $C_1 - C_8$  - アルキルにより置換されていてもよいフェニルであり； $X$  は、-C(=O)-、-O-、-CH<sub>2</sub>-、またはCH(OH)であり； $Y$  は、酸素または硫黄であり； $m$  は、1、2、3または4であり；そして  $n$ 、 $p$  および  $q$  は、それぞれ、0または1であり、 $n + p + q = 1$  または2であり、 $n + q = 1$ 、 $p + q = 1$  であり、そして  $n$  が0である場合、 $p$  は0である。〕で示される化合物を提供する。

## 【0031】

遊離または塩の形態の好適な式Iの化合物には、Arが、フッ素および塩素から選択される1または2個の置換基により置換されたフェニルであり；

R<sup>1</sup>は、水素、ヒドロキシもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、ベンゾイルオキシまたはフェノキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルオキシ〔これらは、所望によりベンゼン環がC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも1つの置換基により置換されていてもよい。〕により置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、あるいはナフチルにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであり、そしてR<sup>3</sup>は、フェニルまたはフェノキシにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、あるいはベンゾイルオキシまたはフェノキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルオキシ〔これらは、所望によりベンゼン環がC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも1つの置換基により置換されていてもよい。〕により置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、あるいはナフチルにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであるか、あるいはR<sup>3</sup>は、所望によりベンゾ基に縮合していてもよいC<sub>5</sub> - C<sub>8</sub> - シクロアルキル、5 ~ 11個の環原子（そのうちの1または2個は、窒素、酸素または硫黄から選択されるヘテロ原子である。）を有する複素環基、あるいはフェニル、ベンジルまたはナフチルであり、当該フェニル、フェノキシおよびナフチル基は、所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルチオ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)アミノまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルアミノから選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよく、

あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望によりベンゼン環が縮合していてもよいN - 複素環を有する複素環基を示し；

Xは、-O-、-C(=O)-または-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-であり；

Yは、酸素であり；そして

mは、2、3または4である、

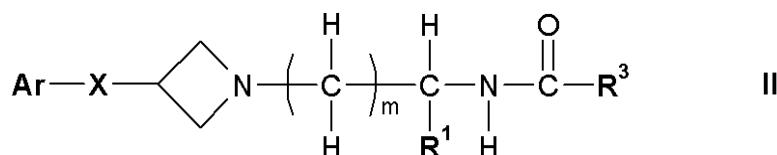
化合物が含まれる。

## 【0032】

遊離または塩の形態のとりわけ好適な式Iの化合物は、

(1)式II

## 【化2】



〔式中、

Arは、フッ素および塩素から選択される1または2個の置換基により置換されたフェニルであり、当該置換基の1つは、Xで示される基のパラ位であり；

R<sup>1</sup>は、水素、ヒドロキシもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、ベンゾイルオキシもしくはフェノキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルオキシ〔これらは、所望によりベンゼン環がC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも1つの置換基により置換されていてもよい。〕により置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、あるいはナフチルにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、ハロゲン、シアノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル)アミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルアミノまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシから選択される1、2または3個の置換

10

20

30

40

50

基により置換されたフェニルであるか、あるいはR<sup>3</sup>は、所望によりフッ素により置換されていてもよいナフチルであるか、あるいはR<sup>3</sup>は、所望によりハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシまたはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよいフェノキシにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであるか、あるいはR<sup>3</sup>は、ベンゾイルオキシまたはフェノキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルオキシ[これらは、所望によりベンゼン環がC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルおよびアミノスルホニルから選択される少なくとも1つの置換基により置換されていてもよい。]により置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであるか、あるいはR<sup>3</sup>は、所望によりハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルから選択される1または2個の置換基により置換されていてもよいベンゼン環に所望より縮合していてもよい5 - または6 - 員の複素環[該複素環において、1または2個の環原子が窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。]を有する複素環基であり；

Xは、-O-であり；そして

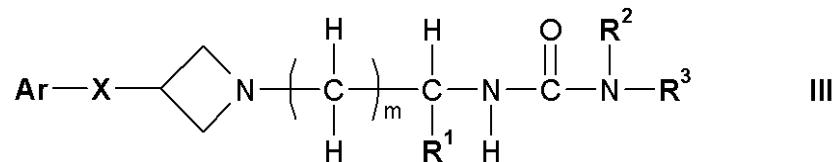
mは、2または3である。]

で示される化合物。

【0033】

(2)式III

【化3】



〔式中、

Arは、フッ素および塩素から選択される1または2個の置換基により置換されたフェニルであり、当該置換基の1つは、Xで示される基のパラ位であり；

R<sup>1</sup>は、水素、ヒドロキシもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであり、

R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであり、そしてR<sup>3</sup>は、C<sub>5</sub> - C<sub>9</sub> - シクロアルキル、5 ~ 11個の環原子(そのうちの1もしくは2個は、窒素もしくは酸素原子である。)を有する複素環基、所望によりフッ素、塩素、ヒドロキシ、ニトロ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルカルボニルもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシから選択される1、2もしくは3個の置換基により置換されていてもよいフェニル、フェニル基がハロゲンおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルから選択される1もしくは2個の置換基により置換されたフェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、ナフチルにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキル、またはベンゾ基に縮合したC<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> - シクロアルキルであるか、あるいはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、所望により2までのC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシ基により置換されていてもよいベンゼン環に縮合した6 - 員のN - 複素環を有する複素環基を示し；

Xは、-O-または-C(=O)-であり；そして

mは、2または3である。]

で示される化合物。

【0034】

(3)式III

〔式中、

Arは、Xで示される基のパラ位が塩素により置換され、そして所望によりXで示される基のメタ位も塩素により置換されていてもよいフェニルであり；

R<sup>1</sup>は、水素、またはヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アシルオキシにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであり；

10

20

30

40

50

R<sup>2</sup> は、水素であり；

R<sup>3</sup> は、5～11個の環原子（そのうちの1～4個は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。）または原子を有する複素環基、好ましくは5個の原子（そのうちの1～4個は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。）を有し、そしてC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>～シクロアルキルおよび-SO<sub>2</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキルから選択される1または2個の置換基により置換された複素環基であるか、あるいは、R<sup>3</sup>は、所望により、ハロゲン、シアノ、所望によりC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルコキシにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>～シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルコキカルボニル、(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキル)アミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキル)アミノカルボニル、アミノカルボニル、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキル、および所望により窒素原子上でC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキルにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アシルアミノから選択される1、2または3個の置換基により置換されていてもよいフェニルであり；

Xは、-O-、-CH<sub>2</sub>-または-C(=O)-であり；そして

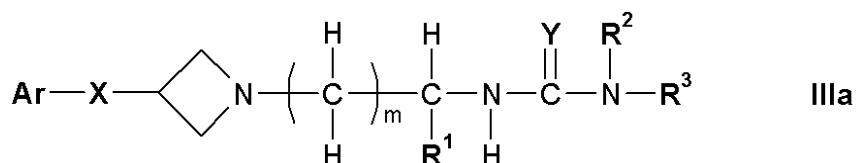
mは、2である。】

で示される化合物。

【0035】

(4) 式IIIa

【化4】



〔式中、

A<sub>r</sub>は、所望によりXで示される基のパラ位がフッ素もしくは塩素により置換されていてもよい、そして/または所望によりXで示される基のメタ位がフッ素、塩素もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキルにより置換されていてもよいフェニルであり；

R<sup>1</sup>は、水素、または所望によりヒドロキシにより置換されていてもよいC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>～シクロアルキルであるか、あるいはR<sup>3</sup>は、5～11個の環原子（そのうちの1～4個は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。）または原子を有する複素環基、好ましくは5個の原子（そのうちの1～4個は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子である。）を有し、そしてC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルキルおよびC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>～シクロアルキルから選択される1または2個の置換基により置換された複素環であるか、あるいはR<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>～アルコキシにより置換されたフェニルであり；

Xは、-O-、-CH<sub>2</sub>-または-C(=O)-であり；

Yは、OまたはSであり；そして

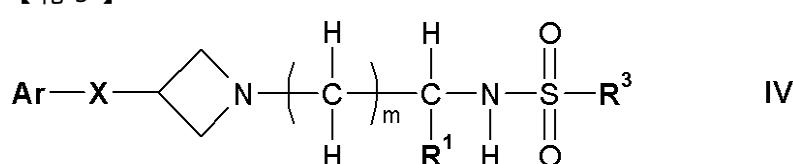
mは、1または2である。】

で示される化合物。

【0036】

(5) 式IV

【化5】



50

〔式中、

Arは、フッ素および塩素から選択される1または2個の置換基により置換されたフェニルであり、当該置換基の1つは、Xで示される基のパラ位であり；

R<sup>1</sup>は、水素、またはヒドロキシもしくはC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルコキシにより置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、所望によりハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルまたはシアノにより置換されていてもよいフェニルであるか、あるいはR<sup>3</sup>は、5~10個の環原子を有する芳香族N - またはS - 複素環基であるか、あるいはR<sup>3</sup>は、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルであり；

Xは、-O-であり；そして

mは、2または3である。〕

10

で示される化合物。

【0037】

式Iにより表される化合物は、酸付加塩、特に医薬上許容される酸付加塩を形成することができる。式Iの化合物の医薬上許容される酸付加塩としては、無機酸、たとえば、ハロゲン化水素酸、たとえばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸の；ならびに有機酸、たとえば脂肪族モノカルボン酸、たとえばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸および酪酸、脂肪族ヒドロキシ酸、たとえば乳酸、クエン酸、酒石酸またはリンゴ酸、ジカルボン酸、たとえばマレイン酸またはコハク酸、芳香族カルボン酸、たとえば安息香酸、p - クロロ安息香酸、ジフェニル酢酸またはトリフェニル酢酸、芳香族ヒドロキシ酸、たとえばo - ヒドロキシ安息香酸、p - ヒドロキシ安息香酸、1 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸または3 - ヒドロキシナフタレン - 2 - カルボン酸、およびスルホン酸、たとえばメタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸の酸付加塩が挙げられる。これらの塩は、既知の塩形成手順により式Iの化合物から製造され得る。

20

【0038】

酸性基、たとえばカルボキシル基を含む式Iの化合物は、また、塩基、特に当分野において周知のもののような医薬上許容される塩基と塩を形成することができる；かかる適当な塩としては、金属塩、特にアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、たとえばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム塩、あるいはアンモニアまたは医薬上許容される有機アミンまたは複素環塩基、たとえばエタノールアミン、ベンジルアミンまたはピリジンとの塩が挙げられる。これらの塩は、既知の塩形成手順により式Iの化合物から製造され得る。

30

【0039】

R<sup>1</sup>が水素ではない場合、式IにおけるR<sup>1</sup>が結合している炭素原子は不斉であり、その場合には、当該化合物は、個々の光学活性異性体形態で、またはそれらの混合物として、たとえばラセミまたはジアステレオ混合物として存在する。本発明は、個々の光学活性なRおよびS異性体のそれならびに混合物、たとえばそのラセミ体またはジアステレオ混合物を包含する。

【0040】

特にとりわけ好適な本発明の化合物は、後記の実施例において記載したものである。

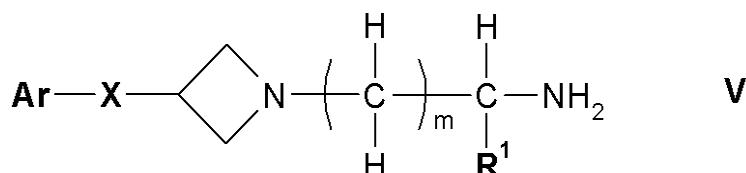
40

【0041】

本発明は、また、式Iの化合物の製造方法であって、

(i) (A) nが1であり、pが1であり、qが0であり、そしてR<sup>2</sup>が水素である式Iの化合物の製造のために、式V：

【化6】



50

[式中、Ar、X、mおよびR<sup>1</sup>は、上で定義したとおりである。]

で示される化合物を、式V I :

【化7】

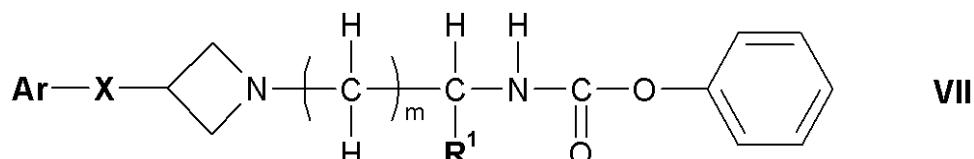


[式中、YおよびR<sup>3</sup>は、上で定義したとおりである。]

で示される化合物と、R<sup>1</sup>が反応性官能基を含む場合には、それは保護された形態であってもよいことを条件として反応させること、ならびに生成物中のR<sup>1</sup>が、保護された官能基を含む場合、当該保護基を水素により置換すること；

(B) nが1であり、pが1であり、qが0であり、そしてR<sup>2</sup>が水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-アルキルである式Iの化合物の製造のために、式V I I :

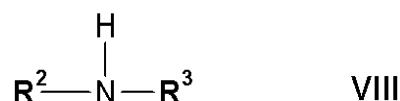
【化8】



[式中、Ar、X、mおよびR<sup>1</sup>は、上で定義したとおりである。]

で示される化合物を、式V I I I :

【化9】



[式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、上で定義したとおりである。]

で示される化合物と反応させること、

またはならびに、生成物中のR<sup>1</sup>が、保護された官能基を含む場合、当該保護基を水素により置換すること；

(C) nが1であり、pが1であり、qが0であり、そしてR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、複素環基を示す式Iの化合物の製造のために、式I X :

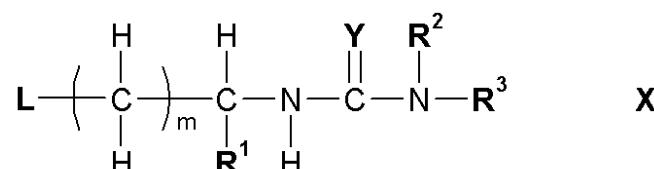
【化10】



[式中、ArおよびXは、上で定義したとおりである。]

で示される化合物を、式X :

【化11】



[式中、m、R<sup>1</sup>およびYは、上で定義したとおりであり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5~10個の環原子（そのうちの1、2または3個は、ヘテロ原子である。）を有する複素環基を示し、そしてLはハロゲン、好ましくは臭素である。]

で示される化合物と反応させること、

(D) nが1であり、pが0であり、qが0であり、そしてYが酸素である式Iの化合物の製造のために、ArおよびXが上で定義したとおりである式IXの化合物を、式X I

10

20

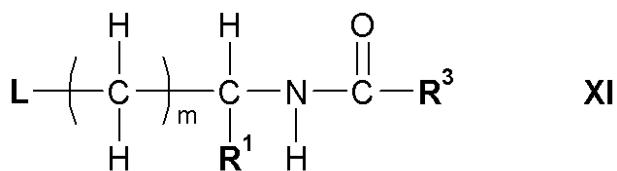
30

40

50

:

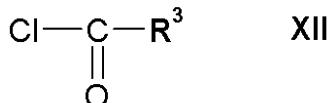
## 【化12】

〔式中、L、m、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は、上で定義したとおりである。〕

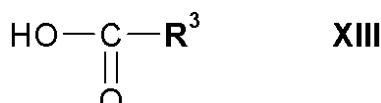
で示される化合物と反応させること;

(E) nが1であり、pが0であり、qが0であり、そしてYが酸素である式Iの化合物の製造のために、Ar、X、mおよびR<sup>1</sup>が上で定義したとおりである式Vの化合物を、式XII:

## 【化13】

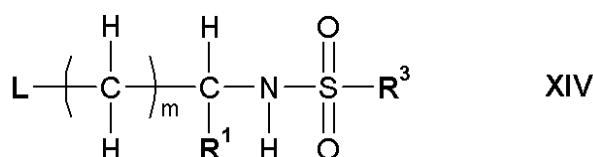
〔式中、R<sup>3</sup>は、上で定義したとおりである。〕で示される化合物と反応させ、そして、生成物中のR<sup>1</sup>が、保護された官能基を含む場合、当該保護基を水素により置換すること;(F) nが1であり、pが0であり、qが0であり、R<sup>2</sup>が水素であり、そしてYが酸素である式Iの化合物の製造のために、Ar、X、mおよびR<sup>1</sup>が上で定義したとおりである式Vの化合物を、式XIII:

## 【化14】

〔式中、R<sup>3</sup>は、上で定義したとおりである。〕で示される化合物と反応させること、ならびに、生成物中のR<sup>1</sup>が、保護された官能基を含む場合、当該保護基を水素により置換すること;

(G) nが0であり、pが0であり、そしてqが1である式Iの化合物の製造のために、ArおよびXが塩酸塩の形態で上で定義された式IXの化合物を、式XIV:

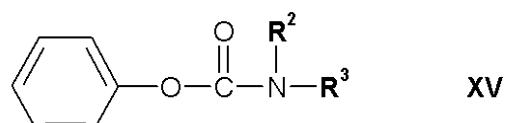
## 【化15】

〔式中、L、m、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>は、上で定義したとおりである。〕

で示される化合物と反応させること;

(H) nが1であり、pが1であり、qが0であり、そしてYが酸素である式Iの化合物の製造のために、Ar、X、mおよびR<sup>1</sup>は、上で定義したとおりである式Vの化合物を、式XV:

## 【化16】

〔式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、上で定義したとおりである。〕

10

20

30

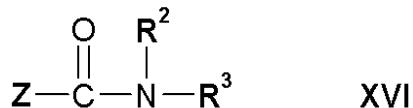
40

50

で示される化合物と反応させること；あるいは

(I)  $n$  が 1 であり、 $p$  が 0 であり、 $q$  が 0 であり、 $Y$  が酸素であり、そして  $R^2$  が  $C_1 - C_8$  - アルキルまたは  $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキルである式 I の化合物の製造のために、 $A_r$ 、 $X$ 、 $m$  および  $R^1$  は、上で定義したとおりである式 V の化合物を、式 X VI :

【化 17】



10

[式中、 $R^2$  は、 $C_1 - C_8$  - アルキルまたは  $C_3 - C_{10}$  - シクロアルキルであり、 $R^3$  は、上で定義したとおりであり、そして  $Z$  は、ハロゲンである。]

で示される化合物と、 $R^1$  が反応性官能基を含む場合には、それは保護された形態であってもよいことを条件として反応させること、ならびに生成物中の  $R^1$  が、保護された官能基を含む場合、当該保護基を水素により置換すること；ならびに

(i i) 遊離または塩の形態で生成物を回収すること、

を含んでなる方法を提供する。

【0042】

方法 (A) は、アミンとイソシアナートとの反応について既知の手順を用いて、またはたとえば実施例において後記したのと同様に行われ得る。該反応は、簡便には有機溶媒、たとえばハロ炭化水素、たとえばジクロロメタン (DCM) またはエーテル、たとえばジオキサン中で行われる。反応温度は、たとえば 0 ~ 100、簡便には周囲温度であり得る。

20

【0043】

方法 (B) は、カルバミン酸 フェニルエステルとアミンの反応について既知の反応を用いて、またはたとえば実施例において後記したのと同様に行われ得る。該反応は、簡便には有機溶媒、たとえばジメチルスルホキシド (DMSO) 中で行われる。反応温度は、たとえば 0 ~ 100、簡便には周囲温度であり得る。

【0044】

方法 (C) は、複素環第 2 級アミンとハロアルキルウレアの反応について既知の手順を用いて、またはたとえば実施例において後記したのと同様に行われ得る。当該反応は、通常、第 3 級アミンの存在下にて式 IX の化合物の塩酸塩と式 X の化合物との間で行われる。当該反応は、簡便には有機溶媒、たとえばハロ炭化水素、たとえば DCM 中で行われる。反応温度は、たとえば 0 ~ 100、簡便には周囲温度であり得る。

30

【0045】

方法 (D) は、複素環第 2 級アミンと  $N$  - (ハロアルキル) アミドとの反応について既知の手順を用いて、またはたとえば実施例において後記したのと同様に行われ得る。当該反応は、通常、第 3 級アミンの存在下にて式 IX の化合物と式 XI の化合物の間で行われる。反応は、簡便には有機溶媒、たとえばアセトニトリル中で行われる。反応温度は、たとえば 0 ~ 100、簡便には周囲温度であり得る。

40

【0046】

方法 (E) は、アミンと酸ハライドのアミド形成反応について既知の手順を用いて、または同様に行われ得る。

【0047】

方法 (F) は、アミド形成について既知の手順を用いて、たとえば第 3 級アミンおよびペプチドカップリング剤の存在下での反応により、簡便には有機溶媒、たとえばハロ炭化水素、たとえば DCM 中で行われ得る。反応温度は、たとえば 0 ~ 40、簡便には周囲温度であり得る。

【0048】

方法 (G) は、複素環第 2 級アミンと  $N$  - (ハロアルキル) スルホンアミドの反応につ

50

いて既知の手順を用いて、またはたとえば実施例において後記したのと同様に行われ得る。当該反応は、通常、第3級アミンの存在下にて、簡便には有機溶媒、たとえばアセトニトリル中で行われる。反応温度は、たとえば0～100、簡便には周囲温度であり得る。

【0049】

方法(H)は、アミンとカルバミン酸フェニルエステルの反応について既知の手順を用いて、またはたとえば実施例において後記したのと同様に行われ得る。当該反応は、簡便には有機溶媒、たとえばジメチルスルホキシド(DMSO)において行われる。反応温度は、たとえば20～100、簡便には周囲温度であり得る。

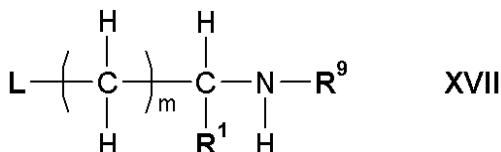
【0050】

方法(I)は、アミンとハロ-ホルムアミドのアミド形成反応について既知の手順を用いて、またはたとえば実施例において後記したのと同様に行われ得る。反応温度は、たとえば0～40、簡便には周囲温度であり得る。

【0051】

式Vの化合物は、式IXの化合物を式XVII：

【化18】



〔式中、R<sup>1</sup>、Lおよびmは、上で定義したとおりである。〕

で示される化合物と、R<sup>1</sup>がヒドロキシ基のような反応性官能基を含む場合に、当該反応基は、保護された形態、たとえばtert-ブトキシ基のように保護されたヒドロキシ基であり得、そしてR<sup>9</sup>は、水素またはアミン-保護基、たとえばtert-ブトキカルボニル基であることを条件として反応させること、ならびに、R<sup>9</sup>が保護基である場合に、生成物中のR<sup>9</sup>を水素により置換すること、ならびに、生成物中のR<sup>1</sup>が、保護された官能基を含む場合、当該保護基を水素により置換することにより製造され得る。R<sup>9</sup>が水素である場合、式XVIIの化合物と式IXの化合物の塩との間の反応は、US 4559349に記載された手順により行われ得る。R<sup>9</sup>が保護基である場合、式XVIIの化合物と式IXの化合物との間の反応は、既知の方法を用いて、たとえば第3級有機塩基、たとえばトリエチルアミンまたは1,8-ジアザ-ビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)の存在下にて、簡便には不活性有機溶媒、たとえば極性溶媒、たとえばジメチルホルムアミド中で行われ得る。反応温度は、適当には、0～40、好ましくは周囲温度である。水素による保護基R<sup>9</sup>の置換は、既知の手順を用いて；たとえば、R<sup>9</sup>がtert-ブトキカルボニルである場合には、カルボン酸、たとえばトリフルオロ酢酸での処理により行われ得る。R<sup>1</sup>における保護基の置換は、既知の手順を用いて、たとえば、R<sup>1</sup>がエーテル基のように保護されたヒドロキシ基、たとえばtert-ブトキシを含む場合に、カルボン酸、たとえば酢酸中のHBrでの処置により行われ得る；R<sup>9</sup>が保護基である場合、この処理は、またはR<sup>9</sup>を水素により置き換える。

【0052】

本明細書において保護化された官能基または保護基という場合、その保護基は、官能基の性質にしたがって、たとえば、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene および P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, Second Edition, 1991(この文献は、また、水素による保護基の置換に適した手順も記載している。)に記載されたように選択され得る。

【0053】

式VIの化合物は、商品として入手可能であるか、または既知の方法により製造され得る。

10

20

30

40

50

## 【0054】

式VIIIの化合物は、塩基、たとえば第3級アミンの存在下で、式Vの化合物をフェニルクロロホルメートと、たとえば実施例において後記したように反応させることにより製造され得る。

## 【0055】

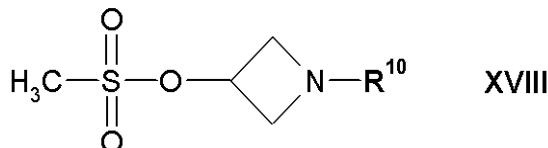
式VIIIの化合物は、商品として入手可能であるか、または既知の方法により製造され得る。

## 【0056】

Xが-O-である式IXの化合物は、式XVIII：

## 【化19】

10



で示される化合物を、Ar-OHで示される化合物〔ここで、Arは上で定義したとおりであり、そしてR<sup>10</sup>は保護基である。〕と、水素化ナトリウムの存在下で反応させること、ならびに生成物中のR<sup>10</sup>を水素により置換することにより製造される。当該反応は、不活性溶媒、たとえばDMF中で行われ得る。適当な反応温度は、20～150、簡便には50～70であり得る。水素によるR<sup>10</sup>の置換は、既知の手順を用いて、たとえばR<sup>10</sup>がベンズヒドリルである場合、式XVIIの化合物およびAr<sup>1</sup>-OHの反応生成物を、1-クロロエチルクロロホルメートと反応させることにより行われ得る。適当な反応温度は、10～30、簡便には室温である。

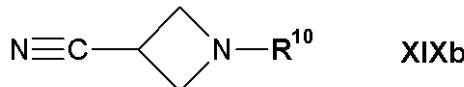
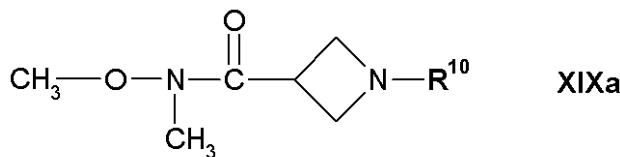
20

## 【0057】

Xが-C(=O)-である式IXの化合物は、式IXaまたは式IXb：

## 【化20】

30



で示される化合物を、式XX：

## 【化21】

Ar=MgBr            XX

40

〔式中、ArおよびR<sup>10</sup>は、上で定義したとおりである。〕

で示される化合物と反応させること、ならびに生成物中のR<sup>10</sup>を水素により置換することにより製造され得る。式IXa/bの化合物と式XXの化合物との反応は、不活性有機溶媒、たとえばエーテル、たとえばTHFおよび/またはジエチルエーテル中で行われ得る；適当な反応温度は、-10～10、簡便には-5～5であり得る。水素による生成物中のR<sup>10</sup>の置換は、前記のように行われ得る。

## 【0058】

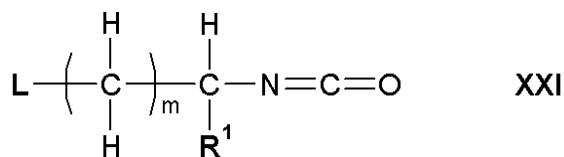
Xが-CH<sub>2</sub>-である式IXの化合物は新規であり、そしてXが-C(=O)-である式IXの化合物の還元により、たとえば既知の還元手順を用いて製造され得る。これは、好ましくは、対応するアルコールへの還元、ヨウ素への変換、次いで還元を含む。

50

## 【0059】

式Xの化合物は、式XXI：

## 【化22】



で示される化合物を、式H-N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>

[式中、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、式Xにおいて定義したとおりである。]

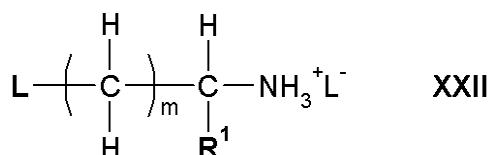
10

で示される化合物と反応させることにより、たとえば実施例において後記したように製造され得る。

## 【0060】

式XIの化合物は、式XXII：

## 【化23】



20

で示される化合物を、式XIの化合物と反応させることにより、たとえば実施例において後記したように製造され得る。

## 【0061】

式XIの化合物および式XIの化合物は既知であるか、または既知の手順により製造され得る。

## 【0062】

式XIVの化合物は、式XXIIの化合物を、式R<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>Clの化合物と、たとえば実施例において後記したように反応させることにより製造され得る。

30

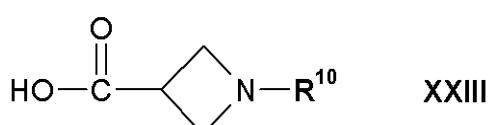
## 【0063】

式XV、XVI、XVII、XVIIIの化合物は既知であるか、または既知の手順により製造され得る。

## 【0064】

式XIXaの化合物は、式XXIII：

## 【化24】



で示される化合物を、O,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と、ペプチドカップリング剤、たとえばジ-イミダゾール-1-イル-メタノンの存在下にて、簡便には不活性有機溶媒、たとえばTHF中で、適当には還流温度にて反応させることにより製造され得る。

40

## 【0065】

式XIXb、XX、XXI、XXIIおよびXXIIIの化合物は既知であるか、または既知の手順を用いて製造され得る。

## 【0066】

遊離の形態の式Iの化合物は、慣用的方法で塩の形態に変換され得、そしてその逆もあり得る。遊離または塩の形態の化合物は、水和物または結晶化に用いた溶媒を含む溶媒和物の形態で得られ得る。式Iの化合物は、慣用的方法で反応混合物から回収され、そして精製され得る。異性体、たとえばエナンチオマーは、慣用的方法、たとえば分別晶出によ

50

り、または相当するように不斉に置換された、たとえば光学活性の出発物質からの不斉合成により得られ得る。

【0067】

遊離または医薬上許容される塩の形態の式Iの化合物（あるいは、以下、本明細書において「本発明の剤」と呼ばれる）は医薬として有用である。したがって、本発明は、また、医薬として使用するための遊離または医薬上許容される塩の形態の式Iの化合物を提供する。本発明の剤は、CCR-3レセプターアンタゴニストとして作用し、それにより炎症性細胞、特に好酸球の湿潤および活性化を阻害し、アレルギー反応を阻害する。本発明の医薬の阻害特性は下記のアッセイで示され得る：

【0068】

CCR-3結合アッセイ

本アッセイにおいて、ヒトCCR-3に対するヒトエオタキシンの結合に関する本発明の剤の効果が測定される。ヒトCCR-3を発現している組換え細胞を、WGAと細胞表面上の糖タンパク質の炭水化物残基との間の特異的な相互作用を介して、小麦麦芽（WGA）ポリビニルトルイデン（PVT）SPAビーズ（Amershamから入手可能）に結合させる。[<sup>1-2-5</sup>I]-ヒトエオタキシン（Amershamから入手可能）は、該SPAビーズに近接して[<sup>1-2-5</sup>I]-ヒトエオタキシンを保持しているCCR-3レセプターに特異的に結合する。[<sup>1-2-5</sup>I]-ヒトエオタキシンから放出された粒子は、近接しているビーズ中のフルオロフォア（fluorophore）を励起し、そして光を産生する。溶液中の遊離の[<sup>1-2-5</sup>I]-ヒトエオタキシンは、シンチラント（scintillant）に接近していないので、光を産生しない。したがって、シンチレーション・カウントは、試験化合物がCCR-3へのエオタキシンの結合を阻害する程度の測定である。

【0069】

アッセイ用緩衝液の調製：5.96gのHEPESおよび7.0gの塩化ナトリウムを蒸留水に溶かし、そして1M水性CaCl<sub>2</sub>（1ml）および1M水性MgCl<sub>2</sub>（5ml）を加える。pHを、NaOHを用いて7.6に調節し、そして蒸留水を用いて該溶液の最終的な体積を1Lとする。次いで、5gのウシ血清アルブミンおよび0.1gのアジ化ナトリウムを溶液に溶かし、そして得られた緩衝液を4℃で貯蔵する。使用する日に、50mlの緩衝液につき1個のComplete（商標）プロテアーゼ・インヒビター・カクテル・タブレット（Boehringerから入手可能）を添加する。

【0070】

ホモジナイズ用緩衝液の調製：トリス塩基（2.42g）を蒸留水中に溶かし、塩酸を用いて溶液のpHを7.6に調節し、そして溶液を蒸留水で希釈して最終的な体積を1Lとする。得られた緩衝液を4℃で貯蔵する。使用する日に、50mlの緩衝液につき1個のComplete（商標）プロテアーゼ・インヒビター・カクテル・タブレット（Boehringerから入手可能）を添加する。

【0071】

膜の調製：CCR3を安定して発現しているコンフルエントラット好塩基性白血球（RBL-2H3）を、酵素フリーの解離用緩衝液を用いて組織培養フラスコから取り除き、そしてリン酸緩衝性生理食塩水中に再懸濁させる。細胞を遠心分離（800g、5分）し、ペレットを、細胞1グラムにつき1mlのホモジナイズ用緩衝液を用いて、氷冷ホモジナイズ用緩衝液中に再懸濁させ、そして氷上で30分間インキュベートする。細胞を、ガラス性の乳鉢と乳棒を用いて10ストローク（stroke）にて氷上でホモジナイズする。ホモゲネートを遠心分離（800g、5分、4℃）し、上清をさらに遠心分離（48000g、30分、4℃）し、そして10%（v/v）グリセロールを含むホモジナイズ用緩衝液中にペレットを再溶解させる。膜調製物のタンパク含有量を、Bradfordの方法（Anal. Biochem. (1976) 72: 248）により評価し、そしてアリコートを急速冷凍（snap frozen）し、-80℃で貯蔵する。

【0072】

10

20

30

40

50

本アッセイを、Optiplate(商標)マイクロプレート(たとえばCanberra Packard)のウェルあたり $250\mu\text{l}$ の最終体積中で行う。Optiplate(商標)の選択されたウェルに、5%DMSO(0.01nMから $10\mu\text{M}$ の濃度)を含有するアッセイ用緩衝液中の試験化合物の $50\mu\text{l}$ の溶液を添加する。総合的な結合を測定するために、5%DMSOを含有する $50\mu\text{l}$ のアッセイ用緩衝液を、他の選択されたウェルに添加する。非特異的な結合を測定するために、5%DMSOを含有するアッセイ用緩衝液中の $50\mu\text{l}$ の $100\text{nM}$ ヒトエオタキシン(たとえばR&D Systems)を、さらなる選択されたウェルに加える。すべてウェルに、 $250\text{pM}$ (各ウェルあたり $50\text{pM}$ の最終濃度とする)の濃度で、5%DMSOを含有するアッセイ用緩衝液中の $50\mu\text{l}$ の[ $^{125}\text{I}$ ] - ヒトエオタキシン(たとえばAmersham)、アッセイ用緩衝液中 $50\mu\text{l}$ のWGA - PVT SPAビーズ(各ウェルあたり $1.0\text{mg}$ ビーズの最終濃度とする)およびアッセイ用緩衝液中 $100\mu\text{g}$ のタンパク質の濃度の $100\mu\text{l}$ の膜調製物(各ウェルあたり $10\mu\text{g}$ のタンパク質の最終濃度とする)を添加する。次いで、プレートを室温にて4時間インキュベートする。プレートを、製造者の指示にしたがってTopSeal - S(商標)シーリングテープ(たとえばCanberra Packard)を用いて密封する。得られたシンチレーションを、Canberra Packard TopCount(商標)シンチレーション・カウンターを用いて計数する(各ウェルは、1分間計数される)。50%の阻害が起こる試験化合物の濃度( $\text{IC}_{50}$ )を、慣用的方法で濃度 - 阻害曲線から決定する。

## 【0073】

10

下記の実施例の化合物は、一般に、上記のアッセイにおいて $1\mu\text{M}$ 以下の $\text{IC}_{50}$ 値を有する。たとえば、実施例16、26、37、45、83、88、99、122、134、190および195の化合物は、それぞれ、 $0.103\mu\text{M}$ 、 $0.007\mu\text{M}$ 、 $0.018\mu\text{M}$ 、 $0.011\mu\text{M}$ 、 $0.005\mu\text{M}$ 、 $0.006\mu\text{M}$ 、 $0.007\mu\text{M}$ 、 $0.022\mu\text{M}$ 、 $0.012\mu\text{M}$ 、 $0.011\mu\text{M}$ 、および $0.002\mu\text{M}$ の $\text{IC}_{50}$ 値を有する。

## 【0074】

20

実施例のたいていの化合物は、1アドレナリンレセプターの結合の阻害と比較してCCR - 3結合の阻害に選択性を示す。いくつかの化合物、たとえば実施例190の化合物は、また、ヒスタミンH1アンタゴニストでもある。1アドレナリンレセプターの結合に対する本発明の剤の阻害特性は、下記のアッセイで測定され得る:

30

## 【0075】

雄Sprague - Dawleyラット( $175 - 200\text{g}$ )由来の大脳皮質を切開し、そしてガラス / テフロン(登録商標)・ホモジナイザーを用いて $10\text{容積部}$ の氷冷 $0.32\text{M}$ スクロース( $1\text{mM MgCl}_2$ 二水和物および $1\text{mM K}_2\text{HPO}_4$ 含有)中でホモジナイズする。膜を $1000 \times g$ にて15分間遠心分離し、ペレットを捨て、そして遠心分離を繰り返す。上清をプールし、そして $18000 \times g$ にて15分間遠心分離する。ペレットに $10\text{容積部}$ の水で浸透性の衝撃を与え、そして氷上で30分間維持する。懸濁液を $39000 \times g$ にて20分間遠心分離し、 $20\text{mM}$ トリスを含有するKrebs - Henseleit緩衝液pH7.4( $1.17\text{mM MgSO}_4$ 無水物、 $4.69\text{mM KCl}$ 、 $0.7\text{mM K}_2\text{HPO}_4$ 無水物、 $0.11\text{M NaCl}$ 、 $11\text{mM D - グルコース}$ および $25\text{mM NaHCO}_3$ )中で再懸濁させ、そして-20で2日間維持する。次いで膜を $20 - 23$ で解凍し、 $18000 \times g$ にて15分間遠心分離することによりKrebs - Henseleit緩衝液を用いて3回洗浄し、4にて一夜放置し、そして再び3回洗浄する。最終的なペレットを同じ緩衝液中で $125\text{mL} / 100\text{膜}$ 中でガラス / テフロン(登録商標)・ホモジナイザーを用いて再懸濁させる。試料を、タンパク質濃度を測定するために採取し(標準としてガンマグロブリンの入ったBradford Assayを用いる)、そして残りを分割して-80にて貯蔵する。

40

## 【0076】

得られる膜をラジオリガンド結合アッセイにかける。本アッセイを、[ $^{125}\text{I}$ ] - H

50

E A T ( A m e r s h a m ) ( 4 0 p M 、  $K_d$  : 5 8 . 9 ± 1 8 . 7 p M ) を含有する 9 6 ウエル・プレート、非標識の試験化合物および膜 ( 5 7 . 1  $\mu$  g / m l ) を用いてトリプリケートで行うと、2 5 0  $\mu$  l ( 5 0 mM トリス塩基および 0 . 9 % ( w / v ) N a C l 、 pH 7 . 4 を含有するアッセイ用緩衝液) の最終容積を得る。プレートを 3 7 で 6 0 分間インキュベートし、その後、W h a t m a n ( 商標 ) G F / C 9 6 ウエル・フィルター・プレートで急速真空濾過 ( r a p i d v a c u u m f i l t r a t i o n ) を行う。次いで各プレートを、B r a n d e l C e l l ハーベスター ( G a i t h e r s b u r g 、 M D ) を用いて 1 0 m l の氷冷アッセイ用緩衝液で 3 回洗浄する。続いてプレートを 5 0 にて 3 時間乾燥し、4 0  $\mu$  l の M i c r o s c i n t 2 0 を各ウェルに添加し、プレートを室温にてさらに 2 0 分間インキュベートし、そして保持された放射活性 ( r a d i o a c t i v i t y ) を P a c k a r d T o p c o u n t N X T ( 商標 ) シンチレーション・カウンターで定量する。 10

## 【 0 0 7 7 】

最初に試験化合物のストック溶液を 1 0 0 % D M S O 中に溶かし、そしてアッセイ用緩衝液を用いて必要な濃度まで希釈して 1 % ( v / v ) D M S O を得る。

## 【 0 0 7 8 】

5 0 % の阻害が起こる試験化合物の濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を、慣用的方法で濃度 - 阻害曲線から決定する。

## 【 0 0 7 9 】

それらの C C R - 3 の結合阻害に関し、本発明の剤は C C R - 3 により仲介される病状、特に炎症性またはアレルギー性病状の処置において有用である。本発明の処置は症候的または予防的であり得る。 20

## 【 0 0 8 0 】

したがって、本発明の剤は、炎症性または閉塞性気道疾患の処置において有用であり、その結果、たとえば、組織の損傷、気管支の活動亢進、リモデリングまたは疾患の進行が減少する。本発明が適用可能である炎症性または閉塞性気道疾患には、内因性 ( 非アレルギー性 ) 喘息および外因性 ( アレルギー性 ) 喘息、軽症喘息、中等症喘息、重症喘息、気管支喘息、運動誘発喘息、職業性喘息および細菌またはウイルス感染後に誘発される喘息を含むあらゆる種類または起源の喘息が含まれる。喘息の処置は、また、喘鳴徵候を示し、「幼児喘鳴 ( w h e e z y i n f a n t ) 」と診断されるかまたは診断することができる、4 または 5 歳未満の対象の処置を包含するものと理解され、「幼児喘鳴」は、確立されたよくある疾患の患者カテゴリーであり、現在では、しばしば、初期または早期喘息患者とみなされる ( 便宜上、この特定の喘息病状を、「幼児喘鳴症候群 ( w h e e z y i n f a n t s y n d r o m e ) 」と呼ぶ )。 30

## 【 0 0 8 1 】

喘息の処置における予防の有効性は、症状の発作、たとえば、急性の喘息もしくは気管支収縮発作の頻度もしくは重症度の軽減、肺機能の改善または気道活動亢進の改善によって証明される。それは、さらに、他の対症治療、すなわち、症状の発作が起こった場合にそれを軽減または阻止するための治療、たとえば抗炎症薬 ( たとえばコルチコステロイド ) または気管支拡張薬の需要の減少によって証明される。喘息における予防の利点は、特に、「モーニング・ディップ」の傾向にある患者において明らかであり得る。「モーニング・ディップ ( m o r n i n g d i p p i n g ) 」は、認知された喘息症候群であり、かなりの割合の喘息患者に共通であり、そして、たとえば、だいたい午前 4 時から 6 時の間、すなわち前に投与された対症的な喘息治療からかなり離れた時間の喘息発作を特徴とする。 40

## 【 0 0 8 2 】

本発明が適用され得る他の炎症性または閉塞性気道疾患および病状は、急性肺損傷 ( A L I ) 、急性 / 成人呼吸窮迫症候群 ( A R D S ) 、慢性閉塞性肺、気道または肺疾患 ( C O P D 、 C O A D または C O L D ) を含み、それに伴う慢性気管支炎または呼吸困難、肺気腫ならびに他の薬物治療、特に他の吸入薬治療の結果として生ずる気道の活動亢進の増 50

悪を含む。本発明は、また、たとえば、急性、アラキドン酸性、カタル性、クループ性、慢性もしくはフチノイド (p h t h i n o i d ) 性の気管支炎を含む、いかなる種類または起源の気管支炎の処置にも適用可能である。本発明が適用され得るさらなる炎症性または閉塞性気道疾患としては、急性もしくは慢性のいずれでも、たとえば、アルミニウム症、炭粉症、石綿症、石肺症、チローシス (p t i l o s i s ) 、鉄症、珪肺症、タバコ症および綿繊維肺沈着症を含む、塵肺（炎症性、一般に職業上の、粉塵の反復吸入により引き起こされる肺の疾病）が挙げられる。

#### 【 0 0 8 3 】

抗炎症性活性に関し、特に好酸球活性の阻害に関し、本発明の剤は、また、好酸球関連障害、たとえば好酸球増加症、特に気道の好酸球関連障害（たとえば、肺組織の病的な好酸球の湿潤に関するもの）、ならびに、たとえば、レフラー症候群 (L o e f f l e r ' s syndrome) 、好酸球増殖性肺炎、寄生虫（特に後生動物）の侵入（熱帯性好酸球増加症を含む）、気管支肺のアルペルギルス症、結節性多発動脈炎 (C h u r g - S t r a u s s 症候群を含む）、好酸球増加性肉芽腫、および薬物反応により起こる気道に作用する好酸球関連障害の後に起こるかまたは付随して起こる気道の好酸球関連障害の処置においても有用である。10

#### 【 0 0 8 4 】

本発明の剤は、また、皮膚の炎症性またはアレルギー性の病状、たとえば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形紅斑、ヘルペス性皮膚炎、硬皮症、白斑、過敏性脈管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症 (e p i d e r m o l y s i s b u l l o s a a c q u i s i t a ) 、および皮膚の他の炎症性またはアレルギー性病状の処置において有用である。20

#### 【 0 0 8 5 】

本発明の剤は、また、他の疾患または病状、特に炎症性要素を有する疾患または病状の処置、たとえば結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎のような目の疾患および病状、アレルギー性鼻炎、たとえば萎縮性、慢性または季節性鼻炎を含む鼻に影響する疾患、消化管の炎症性の病状、たとえば潰瘍性大腸炎およびクロhn病のような炎症性腸疾患、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および全身性硬化症を含む骨および関節の疾患、ならびに、多発性硬化症、(I型) 糖尿病、重症筋無力症、高 Ig E 症候群ならびにたとえば心臓、腎臓、肝臓、肺または骨髄移植後の急性および慢性移植変拒絶のような他の疾患の処置にも使用され得る。30

#### 【 0 0 8 6 】

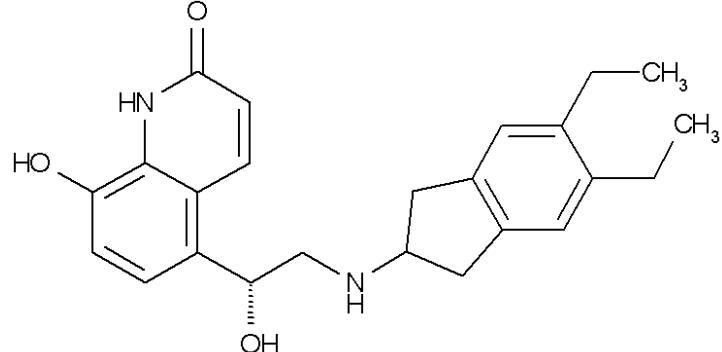
炎症性の病状、たとえば炎症性気道疾患を阻害することにおける本発明の剤の有効性は、動物モデル、たとえばマウスまたはラットモデルの気道の炎症性病状または他の炎症性の病状により例示され得、たとえばSzarka et al., J. Immunol. Methods (1997) 202: 49 - 57; Renzi et al., Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148: 932 - 939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96: 2924 - 2931; およびCernadas et al. (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20: 1 - 8 に記載されている。40

#### 【 0 0 8 7 】

本発明の剤は、また、特に前記のような閉塞性または炎症性の気道疾患の処置において、抗炎症薬、気管支拡張薬または抗ヒスタミン薬のような他の医薬物質と組合せて使用するための共治療剤として、たとえば、このような医薬の治療活性の強化剤として、またはこのような医薬の必要とされる投与量もしくは起こり得る副作用を減少させる手段として有用であり得る。本発明の剤は、一定の医薬組成物中に他の医薬物質とともに混合され得るか、または、他の医薬物質と別個に、前もって、同時に、もしくは後に投与され得る。このような抗炎症薬には、ステロイド、特にブデソニド、ベクラメタゾン、フルチカゾン、シクレソニドまたはモメタゾンのようなグルココルチコステロイド、U S 5 4 5 1 7 50

00に記載されたようなLTB4アンタゴニスト、モンテルカストおよびザフィルルカストのようなLTD4アンタゴニスト、カベルゴリン、プロモクリプチン、ロピニロールおよび4-ヒドロキシ-7-[2-[[2-[[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル]エチル]-アミノ]エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロンならびに医薬上許容されるそれらの塩(その塩酸塩は、Vi oz an(登録商標)-AstraZenecaである。)のようなドパミンレセプターAGニスト、ならびにArifllo(登録商標)(G l a x o S m i t h K l i n e)、R o f l u m i l a s t (B y k G u l d e n)、V-11294A(Napp)、B A Y 1 9 - 8 0 0 4 (B a y e r)、S C H - 3 5 1 5 9 1 (S c h e r i n g - P l o u g h)、A r o f y l l i n e (A l m i r a l l P r o d e s f a r m a)およびP D 1 8 9 6 5 9 (P a r k e - D a v i s)のようなPDE4インヒビターが含まれる。このような気管支拡張薬には、抗コリン薬または抗ムスカリーン薬、特に臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウムおよび臭化チオトロピウム、ならびにサルブタモール、テルブタリン、サルメテロールおよび、とりわけ、ホルモテロールおよび医薬上許容されるそれらの塩のような2アドレナリンレセプターAGニスト、ならびにP C T国際公開番号第W O 0 0 / 7 5 1 1 4号(当該文献を、出典明示により本明細書の一部とする。)の(遊離または塩または溶媒和物の形態の)式Iの化合物、好ましくはその実施例の化合物、とりわけ式

## 【化25】



の化合物および医薬上許容されるその塩が含まれる。共治療用抗ヒスタミン薬には、塩酸セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン(promethazine)、ロラチジン、デスロラチジン、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジンが含まれる。本発明の剤とステロイド、2アゴニスト、PDE4インヒビターまたはLTD4アンタゴニストとの組合せは、たとえばCOPD、または特に喘息の処置において使用され得る。本発明の剤と抗コリン薬または抗ムスカリーン薬、PDE4インヒビター、ドパミンレセプターAGニストまたはLTB4アンタゴニストとの組合せは、たとえば、喘息、または特にCOPDの処置において使用され得る。

## 【0088】

本発明の剤と抗炎症薬との他の有用な組合せは、ケモカインレセプター、たとえばCCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特にScherling-PloughのアンタゴニストのSCH-351125、SCH-55700およびSCH-DのようなCCR-5アンタゴニスト、N-[[4-[[6,7-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]フェニル]-メチル]テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2H-ピラン-4-アミニウムクロライド(TAK-770)のようなTakedaのアンタゴニスト、ならびにU S 6 1 6 6 0 3 7(特に、請求項18および19)、W O 0 0 / 6 6 5 5 8(特に、請求項8)、およびW O 0 0 / 6 6 5 5 9(特に、請求項9)に記載されたCCR-5アンタゴニスト、といったアンタゴニストと組合せたものである。

## 【0089】

10

20

30

40

50

前記にしたがって、本発明は、また、CCR-3により介在される病状、たとえば炎症性またはアレルギー性の病状、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置方法であって、それを必要とする対象、特にヒトの対象に、前記の遊離または医薬上許容される塩の形態の有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。別の態様において、本発明は、CCR-3により介在される疾患、たとえば炎症性またはアレルギー性の病状、特に炎症性または閉塞性気道疾患の処置のための医薬の製造に関して前記したような、遊離または医薬上許容される塩の形態の式Iの化合物の使用を提供する。

#### 【0090】

本発明の剤は、任意の適当な経路、たとえば経口的に、たとえば錠剤またはカプセル剤の形態で；非経腸的に、たとえば静脈内に；吸入により、たとえば炎症性または閉塞性気道疾患の処置において；経鼻的に、たとえばアレルギー性鼻炎の処置において；皮膚に局所的に、たとえばアトピー性皮膚炎の処置において；または経直腸内に、たとえば炎症性腸疾患の処置において、投与され得る。

#### 【0091】

さらなる態様において、本発明は、また、所望により医薬上許容される希釈剤または担体とともに、遊離または医薬上許容される塩の形態の式Iの化合物を活性成分として含んでなる医薬組成物を提供する。該組成物は、抗炎症薬または気管支拡張薬のような共治療薬を含有し得る。このような組成物は、慣用的な希釈剤または賦形剤およびガレヌス分野(galenic art)において既知の技術を用いて製造され得る。したがって、経口投与形態には、錠剤およびカプセル剤が含まれ得る。局所投与のための製剤は、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤または経皮送達システム(transdermal delivery systems)、たとえばパッチ剤の形態をとり得る。吸入のための組成物は、エアロソルまたは他の噴霧可能な製剤またはドライパウダー製剤を含み得る。

#### 【0092】

組成物がエアロゾル製剤を含んでなる場合には、組成物は、好ましくはたとえばヒドロフルオロアルカン(HFA)プロペラント、たとえばHFA134aまたはHFA227またはその混合物を含有し、そして当業者に既知の共溶媒(たとえばエタノール(20重量%まで))の1種またはそれ以上および/または界面活性剤(たとえばオレイン酸またはソルビタントリオレエート)の1種またはそれ以上および/または增量剤(たとえば乳糖)の1種またはそれ以上を含有し得る。組成物がドライパウダー製剤を含んでなる場合には、組成物は、好ましくは、所望により希釈剤または担体(たとえば所望の粒径分布を持つ乳糖および湿気による生成物劣化を防ぐ化合物)とともに、たとえば粒径10ミクロンまでの式Iで示される化合物を含有する。組成物がネブライザー製剤(nebulized formulation)を含んでなる場合には、組成物は、好ましくはたとえば水を含むビヒクル、共溶媒(たとえばエタノールまたはプロピレングリコール)および界面活性剤であってもよい安定化剤に溶解または懸濁した式Iで示される化合物を含有する。

#### 【0093】

本発明は、(A)吸入可能な、たとえばエアロゾルまたは他の噴霧可能な組成物または吸入可能な粒子の、たとえば微粉化された形態の本発明の剤、(B)吸入可能な形態の本発明の剤を含んでなる吸入可能な医薬；(C)吸入デバイスとともに吸入可能なこのようないくつかの本発明の剤を含んでなる医薬製剤；および(D)吸入可能な形態の本発明の剤を含有する吸入デバイスを含む。

#### 【0094】

本発明の実施において使用される本発明の剤の用量は、もちろん、たとえば、処置されるべき特定の病状、所望の効果および投与様式に依存して変動する。一般に、吸入による適当な1日投与量は、0.01~30mg/kgのオーダーであり、一方、適当な1日経口投与量は、0.01~100mg/kgのオーダーである。

#### 【0095】

本発明を、以下の実施例により説明する。

10

20

30

40

50

## 【0096】

## 実施例 1 ~ 19

式 I I の化合物を以下の表において示し、その製造方法を以下に記載する。該表は、また、特徴的な質量分析データも示している。実施例 7 以外では、X は O であり、実施例 7 においては、X は C = O である。式 I I における m の値は 2 である。化合物は、すべて遊離の形態である。

## 【0097】

## 【表 1】

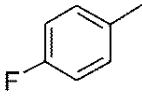
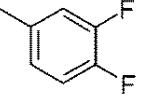
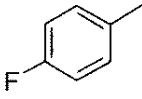
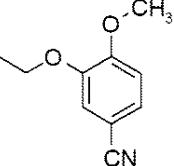
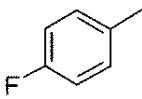
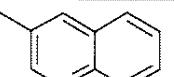
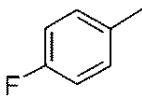
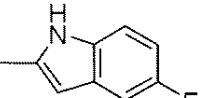
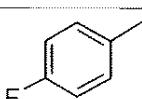
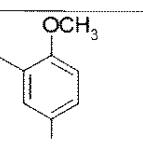
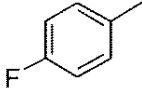
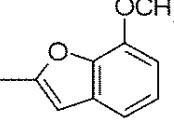
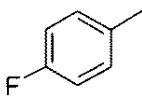
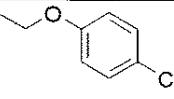
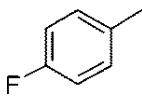
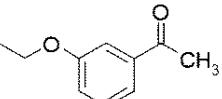
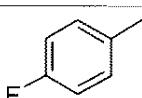
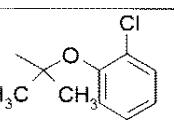
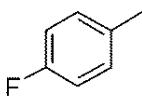
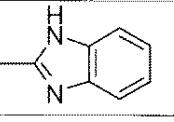
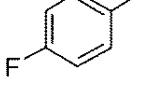
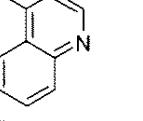
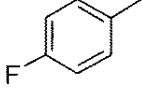
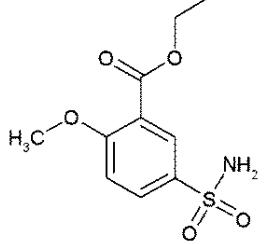
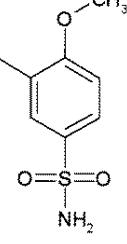
実施例	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	MS [M + H]
1				505.3
2				449.1

10

20

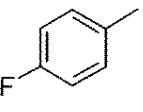
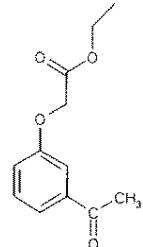
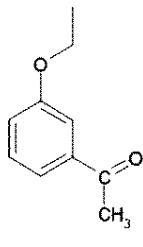
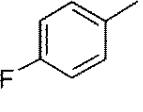
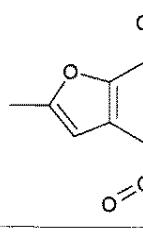
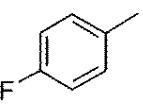
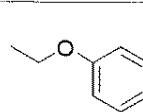
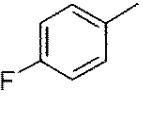
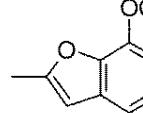
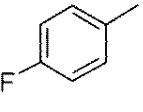
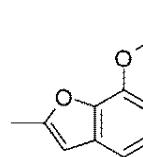
## 【0098】

【表2】

3					
4		H		4 1 4 . 1	
5		H		3 8 0 . 1	10
6		H		3 8 6 . 1	
7		H		4 0 5 . 0	
8		H		3 9 9 . 1	20
9		H		3 9 3 . 1	
10		H		4 0 1 . 1	
11		H		4 2 1 . 1	30
12		H		3 6 9 . 1	
13		H		3 8 0 . 0	
14				6 8 1 . 4	40

【0099】

【表3】

15				607.3
16		H		442.2
17		HO		431.2
18		HO		428.8
19		H		412.5 [M+]

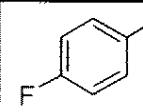
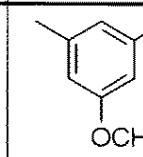
## 【0100】

## 実施例20～57

式IIIの化合物を以下の表において示し、その製造方法を以下に記載する。該表は、また、特徴的な質量分析データも示している。実施例34、37および49を除いてXはOであり、実施例34、37および49においては、XはC=Oである。実施例54以外においては、R<sup>2</sup>は水素であり、実施例54においては、R<sup>2</sup>はCH<sub>3</sub>であり、そして実施例55において、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は窒素原子と一体となって、R<sup>3</sup>の欄に記載された基を示す。式IIIにおけるmの値は、実施例20～56に関して2であり、そして実施例57に関して3である。実施例24～25、27、29～33および36は、トリフルオロ酢酸塩の形態であり；他のものは遊離の形態である。

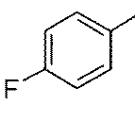
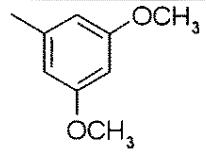
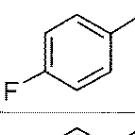
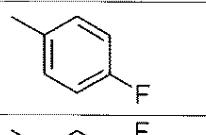
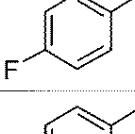
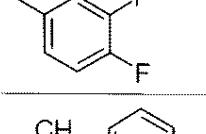
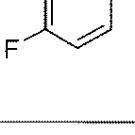
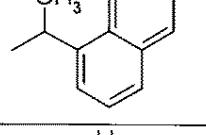
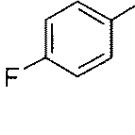
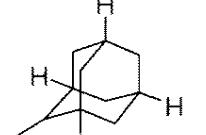
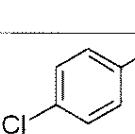
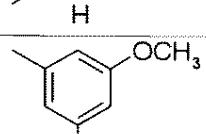
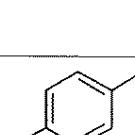
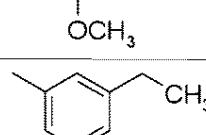
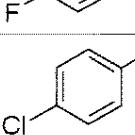
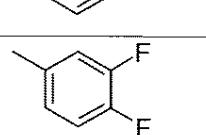
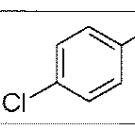
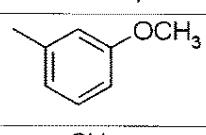
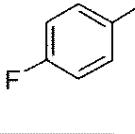
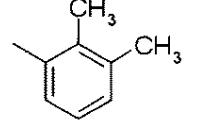
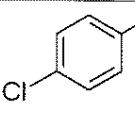
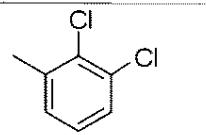
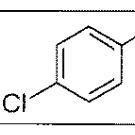
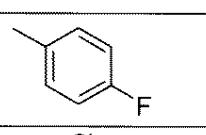
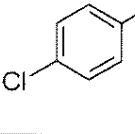
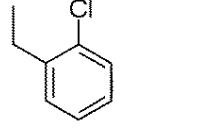
## 【0101】

【表4】

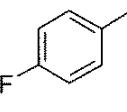
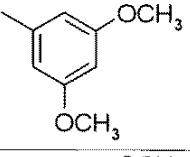
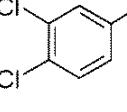
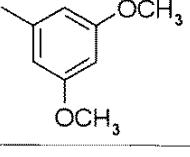
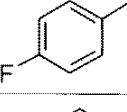
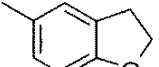
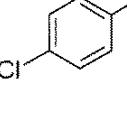
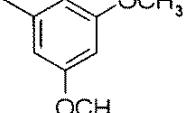
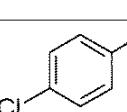
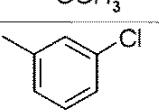
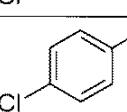
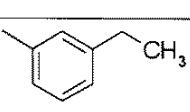
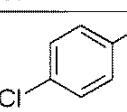
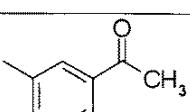
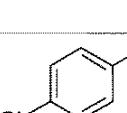
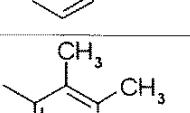
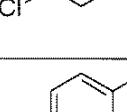
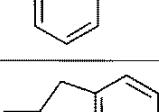
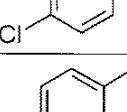
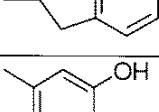
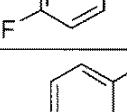
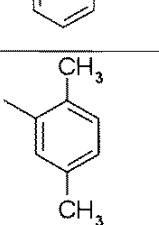
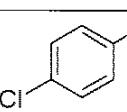
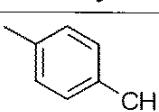
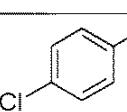
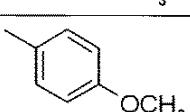
実施例	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	MS [M+H]
20		H		404.1

## 【0102】

【表5】

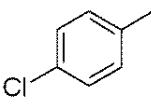
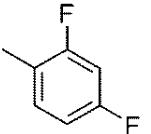
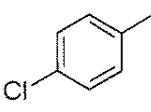
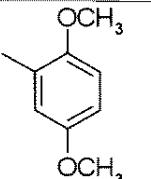
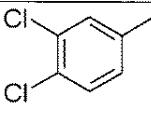
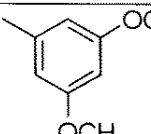
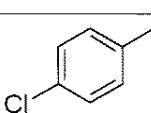
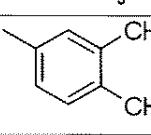
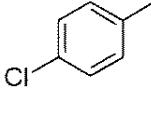
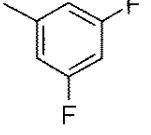
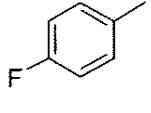
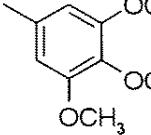
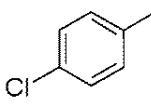
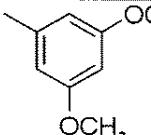
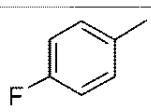
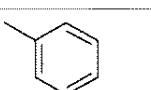
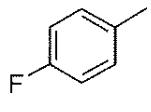
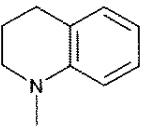
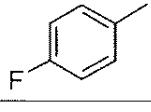
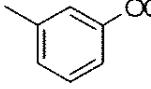
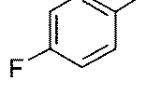
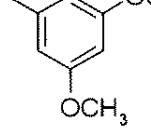
2 1		C H <sub>2</sub> O H		4 3 4 . 1
2 2		H		3 6 2 . 1
2 3		H		3 8 0 . 1
2 4		H		4 2 2 . 1
2 5		H		4 0 2 . 2
2 6		C H <sub>2</sub> O H		4 5 0 . 0
2 7		H		3 7 2 . 2
2 8		C H <sub>2</sub> O H		4 2 6 . 2
2 9		C H <sub>2</sub> O H		4 2 0 . 2
3 0		H		3 7 2 . 2
3 1		C H <sub>2</sub> O H		4 5 8 . 2
3 2		C H <sub>2</sub> O H		4 0 8 . 2
3 3		C H <sub>2</sub> O H		4 3 8 . 2

【表6】

3 4		CH <sub>2</sub> OH		4 4 6 . 1	
3 5		CH <sub>2</sub> OH		4 8 4 . 0	
3 6		H		3 8 6 . 1	10
3 7		CH <sub>2</sub> OH		4 6 1 . 8	
3 8		CH <sub>2</sub> OH		4 2 3 . 6	
3 9		CH <sub>2</sub> OH		4 1 7 . 5	20
4 0		CH <sub>2</sub> OH		4 3 1 . 7	
4 1		CH <sub>2</sub> OH		4 1 8 . 0	
4 2		CH <sub>2</sub> OH		4 2 9 . 9	30
4 3		H		3 6 0 . 1	
4 4		CH <sub>2</sub> OH		4 1 8 . 0	
4 5		CH <sub>2</sub> OH		4 0 3 . 6	40
4 6		CH <sub>2</sub> OH		4 1 9 . 8	

【0104】

【表7】

4 7		C H <sub>2</sub> O H		4 2 5 . 5	
4 8		C H <sub>2</sub> O H		4 4 9 . 9	10
4 9		C H <sub>2</sub> O H		4 9 5 . 6	
5 0		C H <sub>2</sub> O H		4 1 7 . 8	
5 1		C H <sub>2</sub> O H		4 2 5 . 7	20
5 2		C H <sub>2</sub> O H		4 6 4 . 2	
5 3		H		4 2 0 . 1	
5 4		H		3 6 4 . 0	30
5 5		H		3 8 4 . 1	
5 6		H		3 7 4 . 0	
5 7		H		4 1 7 . 5	40

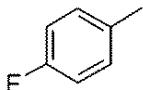
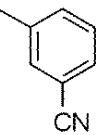
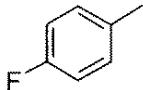
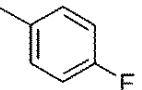
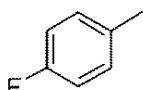
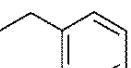
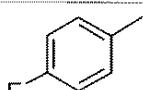
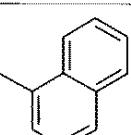
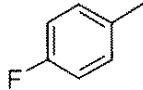
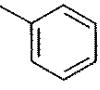
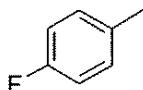
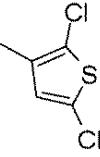
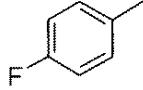
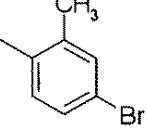
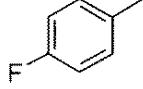
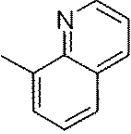
## 【0105】

## 実施例5 8 ~ 6 5

式 I V の化合物を以下の表において示し、その製造方法を以下に記載する。該表は、また、特徴的な融点および/または質量分析データを示している。式 I V におけるmの値は、これらすべての実施例において2であり、R<sup>1</sup>は水素であり、そしてXはOである。これらの化合物は、すべて遊離の形態である。

【0106】

【表8】

実施例	Ar	R <sup>3</sup>	MS [M+H]
58			390.0
59			383.0
60			379.0
61			415.1
62			365.0
63			440.7
64			457.37
65			415.49

【0107】

実施例 66 ~ 128

R<sup>2</sup> が水素であり、そしてmが2である式IIIの化合物を以下の表において示し、その製造方法を以下に記載する。該表は、また、特徴的な融点および/または質量分析データを示している。実施例77および92は、トリフルオロ酢酸塩の形態であり、他のものは遊離の形態である。

【0108】

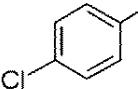
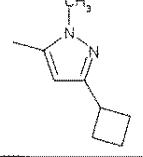
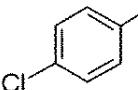
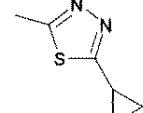
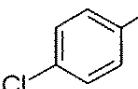
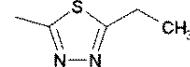
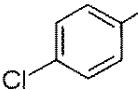
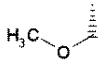
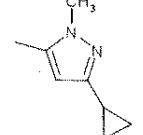
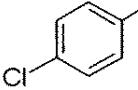
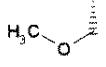
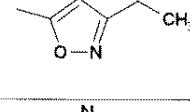
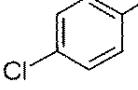
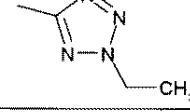
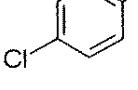
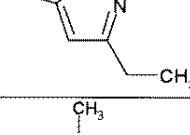
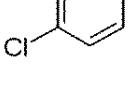
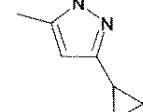
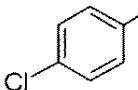
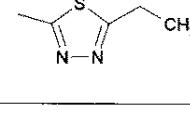
10

20

30

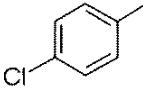
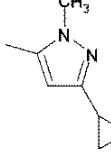
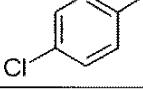
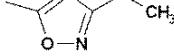
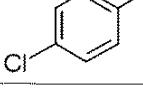
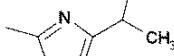
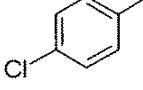
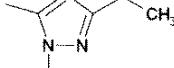
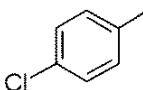
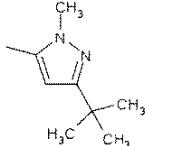
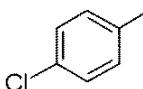
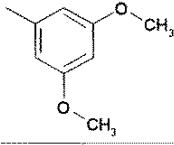
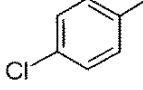
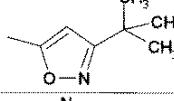
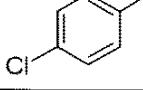
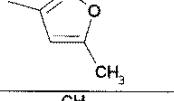
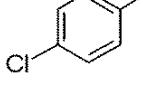
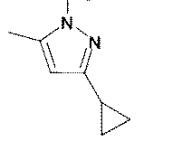
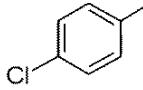
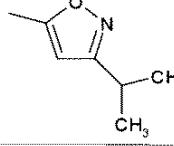
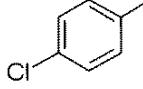
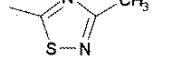
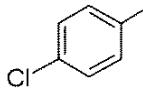
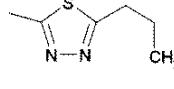
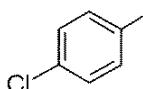
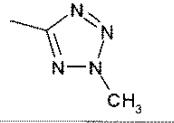
40

【表9】

実施例	Ar	X	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	MS [M+H]
6 6		-O-			448.4
6 7		-O-			438.3
6 8		-O-	-H		396.2
6 9		-CH <sub>2</sub> -			446.3 4
7 0		-CH <sub>2</sub> -			421.3
7 1		-CH <sub>2</sub> -			408.3
7 2		-CH <sub>2</sub> -			407.3
7 3		-CH <sub>2</sub> -			432.4
7 4		-CH <sub>2</sub> -			424.3

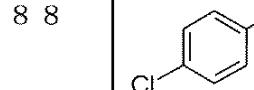
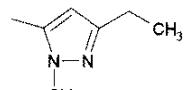
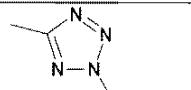
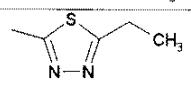
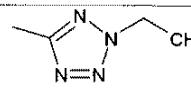
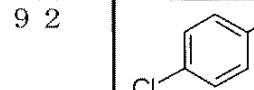
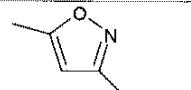
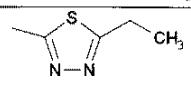
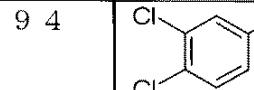
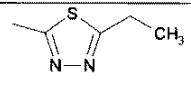
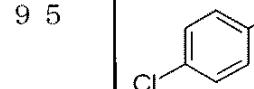
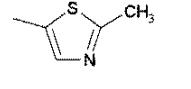
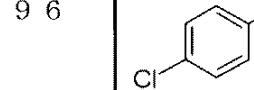
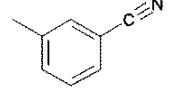
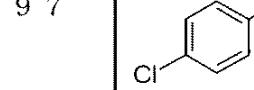
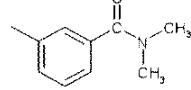
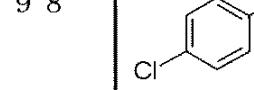
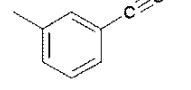
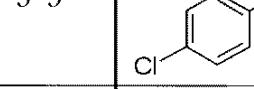
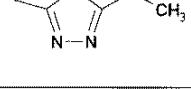
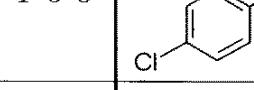
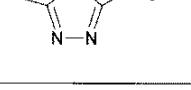
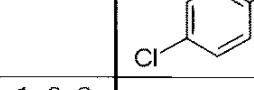
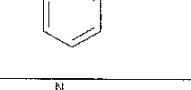
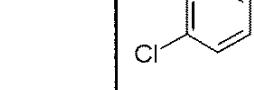
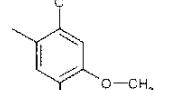
【0109】

【表10】

7 5		- O -			4 4 8 . 3	
7 6		- O -			4 2 3 . 3	
7 7		- O -			4 4 0 . 3	10
7 8		- O -			4 3 6 . 4	
7 9		- O -			4 5 0 . 4	
8 0		- C H <sub>2</sub> -			4 6 2 . 3	20
8 1		- O -			4 3 7 . 3	
8 2		- O -			3 9 5 . 2	
8 3		- O -			4 3 4 . 3	30
8 4		- O -			4 2 3 . 3	
8 5		- O -			4 1 2 . 3	
8 6		- O -			4 4 0 . 3	40
8 7		- O -			3 9 6 . 3	

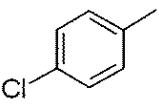
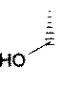
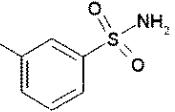
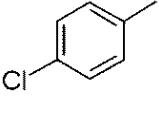
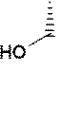
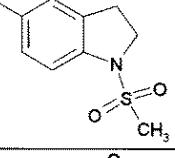
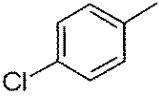
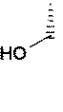
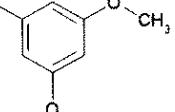
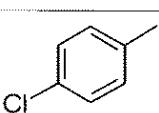
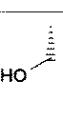
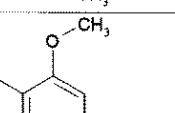
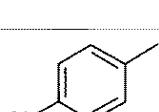
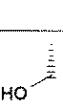
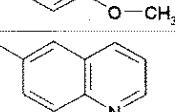
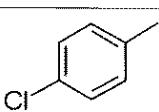
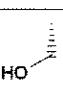
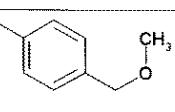
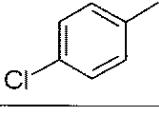
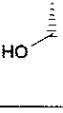
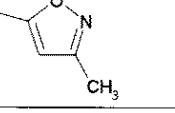
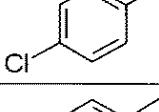
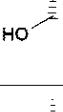
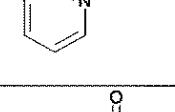
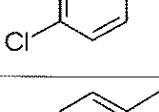
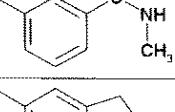
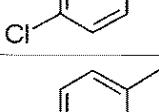
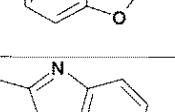
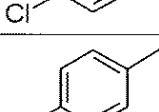
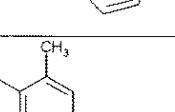
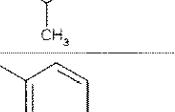
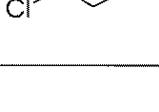
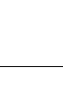
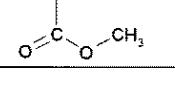
【0110】

【表 1-1】

8 8		—O—			4 2 2. 3
8 9		—O—			4 2 4. 3
9 0		—C=O			4 3 8. 3
9 1		—O—			4 1 0. 3
9 2		—O—			4 0 9. 3
9 3		—O—			4 4 0. 3
9 4		—O—			4 6 0. 2
9 5		—O—			4 1 1. 2
9 6		—O—			4 1 5. 3
9 7		—O—			4 6 1. 2
9 8		—O—			4 1 4. 2
9 9		—O—			4 2 6. 2
1 0 0		—O—			4 1 2. 2
1 0 1		—O—			3 9 0. 2
1 0 2		—O—			4 7 5. 2

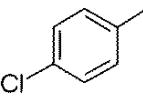
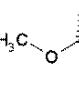
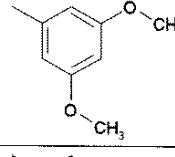
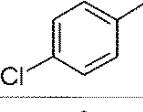
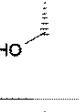
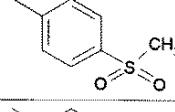
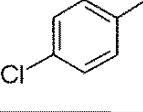
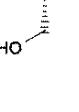
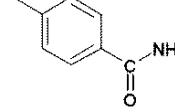
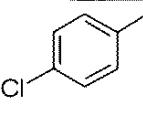
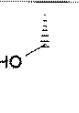
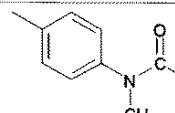
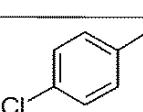
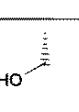
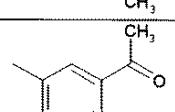
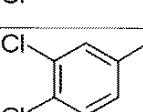
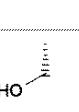
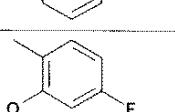
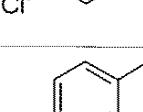
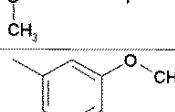
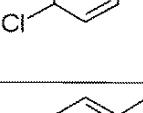
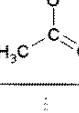
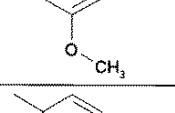
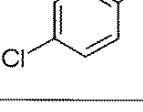
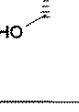
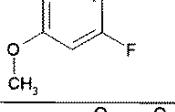
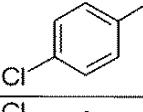
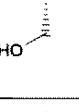
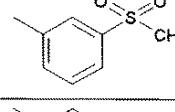
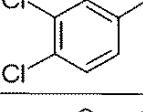
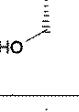
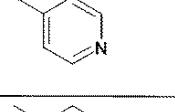
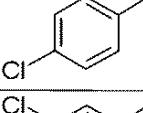
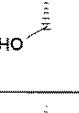
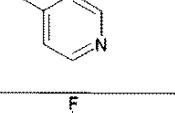
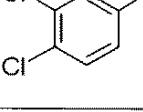
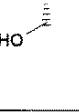
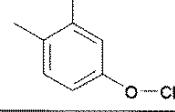
【0 1 1 1】

【表 1 2】

103		-O-			469.2	10
104		-O-			509.2	
105		-CH <sub>2</sub> -			448.1	10
106		-O-			450.1	
107		-O-			441.1	
108		-O-			434.1	20
109		-O-			395.1	
110		-O-			391.1	
111		-O-			447.1	30
112		-O-			432.1	
113		-O-			447.0	
114		=O-			430.1	40
115		-O-			448.1	

【0112】

【表13】

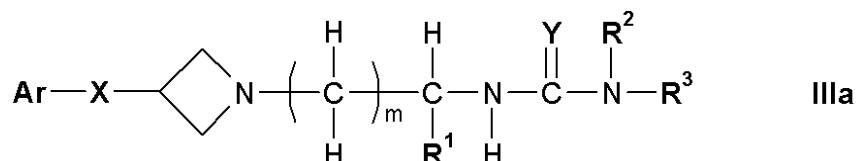
116		-O-			464.1
117		-O-			468.0
118		-O-			433.0
119		-O-			461.1
120		-O-C=O			444.1
121		-O-			472.4
122		-O-			492.1
123		-O-			437.9
124		-O-			468.0
125		-O-			425.2
126		-O-			390.9
127		-O-			472.4
128		-O-			437.9

【0113】

実施例129~203

式IIIa

## 【化26】



〔式中、mは、2である(mが1である実施例129を除く)。〕

の化合物を以下の表において示し、その製造方法を以下に記載する。該表は、また、特徴的な融点および/または質量分析データを示している。すべての化合物は遊離の形態である。

10

## 【0114】

## 【表14】

実施例	Ar	X	R <sup>1</sup>	Y	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	MS [M+H]
129		-O-		O	H		412.3
130		-O-		O	-C H <sub>3</sub>		463.5
131		-O-		S	H		435.6
132		-O-		S	H		411.5
133		-O-		S	H		436.2
134		-O-		O	H		468.2
135		-O-		O	H		-
136		-O-		O	H		-

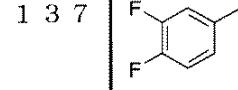
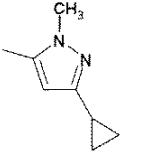
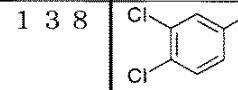
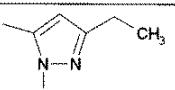
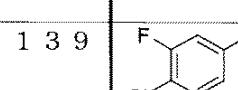
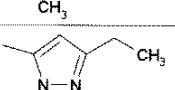
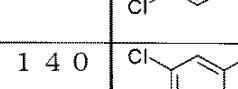
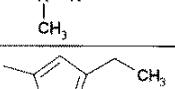
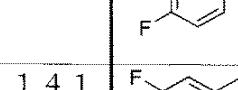
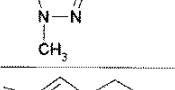
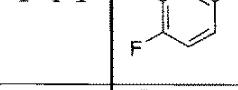
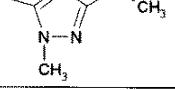
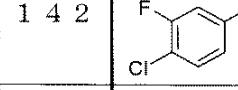
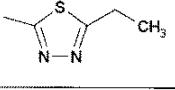
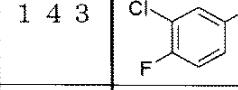
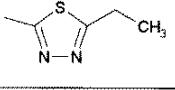
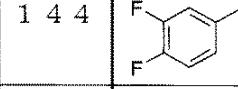
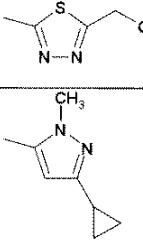
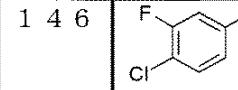
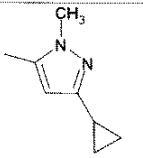
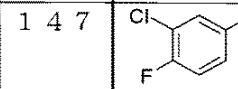
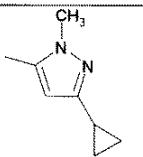
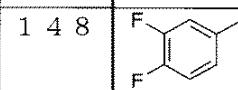
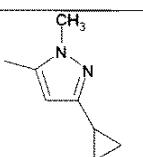
## 【0115】

20

30

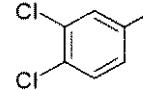
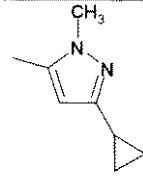
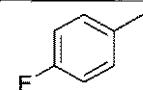
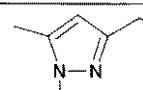
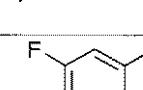
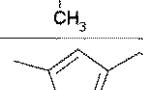
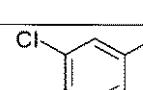
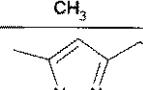
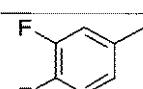
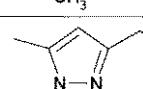
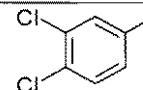
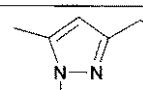
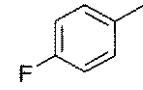
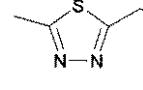
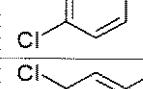
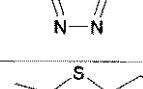
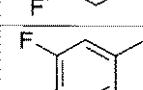
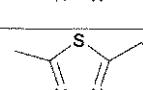
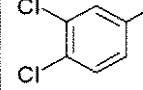
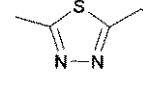
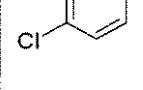
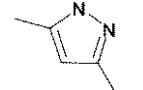
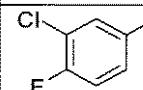
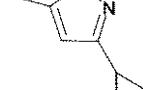
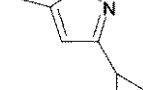
40

【表15】

137		-O-		O	H			
138		-O-		O	H		456.2	10
139		-O-		O	H		—	
140		-O-		O	H		—	
141		-O-		O	H		—	
142		-O-		O	H		—	
143		-O-		O	H		—	20
144		-O-		O	H		—	
145		-CH <sub>2</sub> -		O	H		—	
146		-CH <sub>2</sub> -		O	H		—	30
147		-CH <sub>2</sub> -		O	H		—	
148		-CH <sub>2</sub> -		O	H		—	40

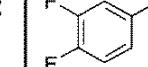
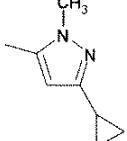
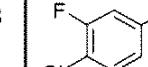
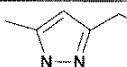
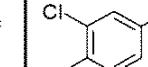
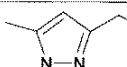
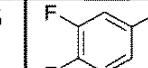
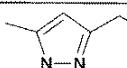
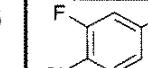
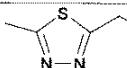
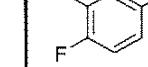
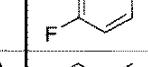
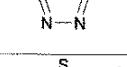
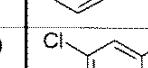
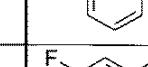
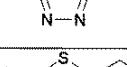
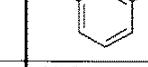
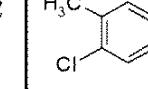
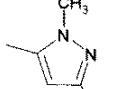
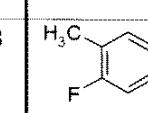
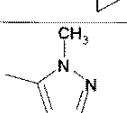
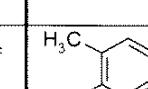
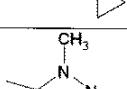
【0116】

【表 16】

149		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
150		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
151		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
152		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
153		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
154		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
155		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
156		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
157		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
158		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
159		—CH <sub>2</sub> —		O	H		—
160				O	H		—
161				O	H		—

【0117】

【表17】

162				O	H		—
163				O	H		—
164				O	H		—
165				O	H		—
166				O	H		—
167				O	H		—
168				O	H		—
169				O	H		392.2
170				O	H		426.2
171				O	H		—
172				O	H		—
173				O	H		—
174				O	H		—

【0118】

【表18】

175		$-\text{CH}_2-$		O	H		
176		$-\text{C}(=\text{O})-$		O	H		10
177		$-\text{C}(=\text{O})-$		O	H		
178		$-\text{O}-$		O	H		
179		$-\text{O}-$		O	H		20
180		$-\text{CH}_2-$		O	H		
181		$-\text{CH}_2-$		O	H		
182		$-\text{C}(=\text{O})-$		O	H		30
183		$-\text{C}(=\text{O})-$		O	H		
184		$-\text{O}-$		O	H		
185		$-\text{O}-$		O	H		
186		$-\text{CH}_2-$		O	H		40
187		$-\text{CH}_2-$		O	H		
188		$-\text{C}(=\text{O})-$		O	H		

【0119】

【表19】

189				O	H		—
190				O	H		394.1
191				O	H		394.1
192				O	H		409.2
193				O	H		450.2
194				O	H		436.2
195				O	H		464.3
196				O	H		410.2
197				O	H		410.2

10

20

【表20】

198				O	H		—
199				O	H		—
200				O	H		410.2
201				O	H		430.1
202				O	H		409.3
203				O	H		382.3

30

40

【0120】

出発化合物の製造

(S)-2-アミノ-4-[3-[4-(クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-ブタン-1-オール

50

{ ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フエノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - カルバミン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルエステル ( 0 . 4 6 g, 1 . 2 4 m m o l ) のジクロロメタン ( 6 m l ) 溶液をトリフルオロ酢酸 ( 2 m l ) で処理し、そして反応混合物を周囲温度にて 1 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残渣を水に溶かす。得られた水溶液を、飽和水性 N a H C O 3 で塩基性化し、そしてジクロロメタンで抽出する。そのジクロロメタンを M g S O 4 で乾燥し、そして蒸発させると、透明のオイルとして ( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フエノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オールを得る。 [ M H ] + 2 7 1 . 0 。

## 【 0 1 2 1 】

{ 1 - [ ( S ) - 3 - アミノ - 4 - ( *t* *e* *r* *t* - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ ) - ブチル ] - アゼチジン - 3 - イル } - ( 4 - フルオロ - フエニル ) - メタノン { ( S ) - 1 - ( *t* *e* *r* *t* - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - カルバミン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルエステル ( 0 . 1 8 8 g, 0 . 3 2 1 m m o l ) のジクロロメタン ( 5 m l ) 溶液を、トリフルオロ酢酸で処理し、そして周囲温度にて 0 . 5 時間攪拌する。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そして水および飽和水性 N a H C O 3 で洗浄する。有機相を M g S O 4 で乾燥し、そして蒸発させると、 { 1 - [ ( S ) - 3 - アミノ - 4 - ( *t* *e* *r* *t* - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシ ) - ブチル ] - アゼチジン - 3 - イル } - ( 4 - フルオロ - フエニル ) - メタノンを得る。 [ M H ] + 5 0 5 . 2 。

## 【 0 1 2 2 】

アゼチジン - 3 - イル - ( 4 - クロロ - フエニル ) - メタノン塩酸塩 - 4 に冷却した ( 1 - ベンズヒドリル - アゼチジン - 3 - イル ) - ( 4 - クロロ - フエニル ) - メタノン ( 1 9 . 8 g, 5 4 . 8 m m o l ) のジクロロメタン ( 2 5 0 m l ) 溶液を、1 - クロロエチルクロロホルメート ( 8 . 0 m l, 7 3 . 8 m m o l ) で処理し、そして周囲温度まで加温する。反応混合物を 1 8 時間攪拌し、次いで蒸発させる。残渣をメタノール ( 2 2 0 m l ) に溶かし、そして周囲温度にて 3 . 5 時間攪拌する。溶液をメタノール濃縮し、そして生成物をジエチルエーテルの添加により沈澱させる。沈澱を濾過により集め、そして高度の真空下で乾燥すると、アゼチジン - 3 - イル - ( 4 - クロロ - フエニル ) - メタノン塩酸塩を得る。 [ M H ] + 1 9 5 . 9 5 。

## 【 0 1 2 3 】

他の置換ベンゾイルアゼチジン化合物は、同様に製造される。

## 【 0 1 2 4 】

( 1 - ベンズヒドリル - アゼチジン - 3 - イル ) - ( 4 - クロロ - フエニル ) - メタノン 1 - ベンズヒドリル - アゼチジン - 3 - カルボニトリル ( 2 3 . 6 g, 9 5 m m o l ) のクロロベンゼン ( 2 5 0 m l ) 溶液を、窒素下で、温度が 3 0 を超えないことを確実にしながら、ジエチルエーテル中 1 . 0 M 4 - クロロフェニルマグネシウムプロマイドの溶液 ( 1 0 0 m l, 1 0 0 m m o l ) で 1 時間かけて処理する。攪拌された反応混合物を 6 0 で 1 時間加熱し、次いで周囲温度に戻し、そして塩化アンモニアの飽和水溶液 ( 2 5 0 m l ) でクエンチする。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると黄色のオイルとなる。このオイルをメタノール ( 3 0 0 m l ) に溶かし、濃塩酸 ( 2 5 m l ) で処理し、そして周囲温度にて 1 8 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残渣を酢酸エチル ( 2 5 0 m l ) および飽和炭酸水素ナトリウム溶液 ( 2 5 0 m l ) の間で分液する。水相をさらなる酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機層を硫酸マグネシウムおよび木炭 ( c h a r c o a l ) で処理し、濾過し、そして蒸発させると、 ( 1 - ベンズヒドリル - アゼチジン - 3 - イル ) - ( 4 - クロロ - フエニル ) - メタノンを得る。 [ M H ] + 3 6 1 . 9 9 。

## 【 0 1 2 5 】

1 - ベンズヒドリル - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フエノキシ ) - アゼチジン

3 , 4 - ジクロロフェノール ( 4 . 1 2 g, 2 5 . 3 m m o l ) の D M F ( 1 5 0 m l )

10

20

30

40

50

) 溶液を、アルゴン下で、鉱物油中 60 % 分散水素化ナトリウム (40.4 mmol) で処理し、そして反応混合物を 10 分間攪拌する。メタンスルホン酸 1-ベンズヒドリル-アゼチジン-3-イルエステル (7.27 g, 22.96 mmol) の D M F (50 ml) 溶液を添加し、そして反応混合物を 60 ℃ にて 20 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の間で分液する。有機相を水 (×2) で洗浄し、硫酸マグネシウムを乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (1:4 酢酸エチル / イソヘキサンで溶出) により精製すると、1-ベンズヒドリル-3-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-アゼチジンを得る。[M + H] 383.8。

## 【0126】

N-(3-ブロモ-プロピル)-3-シアノ-ベンゼンスルホンアミド 10  
 ブロモプロピルアミン 臭化水素酸塩 (0.219 g, 1 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 懸濁液を、ジメチルアミノピリジン (0.004 g) のジクロロメタン (0.5 ml) 溶液で処理し、続いて 3-シアノ-ベンゼンスルホニルクロライド (0.2 g, 1.0 mmol) のジクロロ-メタン (0.5 ml) 溶液を添加する。トリエチルアミン (0.3 ml, 2.16 mmol) を添加し、そして反応混合物を周囲温度にて 2 時間攪拌し、次いで水および飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> でクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出する。有機相を水性 1 M HCl 溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして蒸発させると、粗製 N-(3-ブロモ-プロピル)-3-シアノ-ベンゼンスルホンアミドを得る (¹³C NMR, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 30.2, 32.6, 41.9, 114.3, 117.5, 130.7, 130.9, 131.1, 136.3, 142.1)。

## 【0127】

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-4-オキソ-酪酸 ベンジルエステル (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-コハク酸 1-ベンジルエステル (5.0 g, 13.99 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (7.51 ml, 41.97 mmol) および 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチル-ウロニウム テトラフルオロボレート (4.49 g, 13.99 mmol) で処理する。反応混合物に、3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン塩酸塩 (3.06 g, 13.99 mmol) を添加し、そして攪拌を 3 時間継続する。ジクロロメタンを蒸発させ、そして残渣を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液の間で分液する。酢酸エチル相を 1 M HCl 溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (1:1 酢酸エチル / ヘキサンで溶出) により精製し、(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-4-オキソ-酪酸 ベンジルエステルを得る。[M - BOC] 389.0。

。

## 【0128】

(S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヨード-酪酸 ベンジルエステル 40  
 ポリマー結合トリフェニルホスフィン (18.25 g, 54.76 mmol) の DCM (100 ml) 懸濁液を、ヨウ素 (12.2 g, 48.1 mmol) で処理し、そして反応混合物を周囲温度にて 15 分間攪拌する。イミダゾール (3.72 g, 54.7 mmol) を添加し、そして反応混合物をさらに 15 分間攪拌する。 (S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-酪酸 ベンジルエステル (6.76 g, 21.9 mmol) の DCM (100 ml) 溶液を添加する。懸濁液を加熱還流しながら 1.5 時間攪拌し、次いでセライト (Celite) (商標) フィルター材を通して濾過し、DCM で洗浄する。合わせた有機相を 10 % チオ硫酸ナトリウムの水溶液、水およびブラインで洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、溶離液としてイソヘキサン中 8 % 酢酸エチルを用いるフラッシュシリカクロマトグラフィーに

より精製すると、(S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヨード-酪酸ベンジルエステルを得る。[M-BOC] 320.12。

【0129】

(S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシ-酪酸 ベンジルエステル

(S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-酪酸 ベンジルエステル(31.4g、101mmol)(Rodriguez, Marc; Linares, Muriel; Doulut, Sylvie; Heitz, Annie; Martinez, Jean; Tetrahedron Lett. (1991), 32(7), 923-6の方法を用いて製造した)のジクロロメタン(280ml)溶液を、-20に冷却し、そしてテトラフルオロホウ酸の48%水溶液(13.3ml、101mmol)を添加する。激しく攪拌しながら、ヘキサン中の2.0Mトリメチルシリルジアゾメタン(50.8ml、101mmol)の溶液を35分かけて滴下する。さらに30分間攪拌後、トリメチルシリルジアゾメタンの第2のアリコート(12.7ml、25mmol)をゆっくりと10分間かけて添加する。-20にてさらに30分間攪拌後、トリメチルシリル-ジアゾメタン(12.7ml、25mmol)のさらなるアリコートを10分間かけて添加する。総計127mlのトリメチルシリルジアゾメタン溶液(254mmol)が添加されるまで、このパターンを繰り返す。最後の添加後、反応混合物を-20にて1.5時間攪拌する。次いで、反応混合物を水でクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー(2:8 酢酸エチル/ヘキサンで溶出)により精製すると、透明のオイルとして(S)-3-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-4-メトキシ-酪酸 ベンジルエステルを得る。[M-BOC] 224.19。

【0130】

(S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-酪酸 ベンジルエステル

(S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-酪酸 ベンジルエステル(1.34g、4.37mmol)(Rodriguez, Marc; Linares, Muriel; Doulut, Sylvie; Heitz, Annie; Martinez, Jean; Tetrahedron Lett. (1991), 32(7), 923-6の方法を用いて製造した)およびイミダゾール(0.88g、13.01mmol)のジメチルホルムアミド(7ml)溶液を、tert-ブチルジフェニルシリル クロライド(1.69ml、6.5mmol)で処理する。反応混合物を、室温にて1時間攪拌し、次いで水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(1:1 酢酸エチル/ヘキサンで溶出)により精製すると、(S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシ)-酪酸 ベンジルエステルを得る。[M-BOC] 448.0。

【0131】

(S)-1-tert-ブトキシメチル-3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピルアミン

炭素担持10%パラジウム(66mg)を含有する{(S)-1-tert-ブトキシメチル-3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-カルバミン酸 ベンジルエステル(0.2g、0.45mmol)のメタノール溶液を水素雰囲気下で3時間攪拌し、次いでセライト(celite)(商標)フィルターを通して濾過する。濾液を蒸発させ、そして残渣を酢酸エチルに溶かし、水性NaHCO<sub>3</sub>溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させると、(S)-1-tert-ブトキシメチル-3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピルアミンを得る。

【0132】

10

20

30

40

50

{ ( S ) - 1 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル

4 - フルオロベンゾイル - アゼチジン塩酸塩 ( 0 . 1 9 2 g, 0 . 8 9 2 m m o l ) 、トリエチルアミン ( 0 . 2 5 2 m l, 3 . 2 4 m m o l ) および [ ( S ) - 1 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - ヨード - プロピル ] - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル ( 0 . 4 4 8 g, 0 . 8 1 1 m m o l ) のジメチルホルムアミド ( 3 m l ) 溶液を、周囲温度にて 1 8 時間攪拌し、次いで、酢酸エチルおよび水の間で分液する。酢酸エチル相を M g S O 4 で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッショナリカラムトグラフィー ( 1 : 9 9 メタノール / ジクロロメタンで溶出 ) により精製すると、 { ( S ) - 1 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - カルバミン酸 t e r t - プチルエステルを得る。 [ M H ] + 6 0 5 . 2 。

【 0 1 3 3 】

1 - { ( S ) - 1 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - ウレア

1 - [ ( S ) - 3 - アミノ - 4 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシ ) - プチル ] - アゼチジン - 3 - イル } - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - メタノン ( 0 . 1 5 2 g, 0 . 3 0 1 m m o l ) および 3 , 5 - ジメトキシフェニルイソシアナート ( 0 . 0 5 4 g, 0 . 3 0 1 m m o l ) のジクロロメタン ( 3 m l ) 溶液を、周囲温度にて 1 8 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして粗生成物をフラッショナリカラムトグラフィー ( 2 : 9 8 メタノール / ジクロロメタンで溶出 ) により精製すると、 1 - { ( S ) - 1 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - ウレアを得る。 [ M H ] + 6 8 4 . 1 。

【 0 1 3 4 】

[ ( S ) - 1 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - ヒドロキシ - プロピル ] - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル

( S ) - 3 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 4 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシ ) - 酯酸 ベンジルエステル ( 2 . 3 7 g, 4 . 3 3 m m o l ) の乾燥ジエチルエーテル ( 2 5 m l ) 溶液を、 0 °C にて T H F 中 2 M 水素化ホウ素リチウムの溶液 ( 4 . 3 3 m l ) で処理する。反応混合物を周囲温度まで加温し、そしてアルゴン下で 3 時間攪拌し、次いで水 ( 1 0 m l ) および 0 . 5 M 水性クエン酸溶液 ( 2 0 m l ) の添加によりクエンチする。このエーテルを分離し、そして水相をさらなるエーテルで抽出する。合わせたエーテル層を M g S O 4 で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、バイオタージ ( b i o t a g e ) カラム ( 9 0 g ) でのフラッショナリカラムトグラフィー ( 1 : 3 酢酸エチル / ヘキサン、次いでメタノールで溶出 ) により精製すると、 [ ( S ) - 1 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - ヒドロキシ - プロピル ] - カルバミン酸 t e r t - プチルエステルを得る。 [ M - B O C ] 3 4 4 . 1 。

【 0 1 3 5 】

[ ( S ) - 1 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - ヨード - プロピル ] - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル

ポリスチレン樹脂結合トリフェニルホスフィン ( 2 . 3 3 g, 3 m m o l / g ) の乾燥ジクロロメタン ( 2 5 m l ) の懸濁液を、ヨウ素 ( 1 . 5 6 g, 6 . 1 6 m m o l ) で処理し、そしてアルゴン下で 1 5 分間攪拌する。イミダゾール ( 0 . 4 7 7 g, 7 . 0 m m o l ) を添加し、そして反応混合物を室温にてさらに 1 5 分間攪拌する。次いで、反応混合物を [ ( S ) - 1 - ( t e r t - プチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - ヒドロキシ - プロピル ] - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル ( 1 . 2 4 g, 2 . 5 0

8 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液で処理する。反応混合物を、アルゴン下で2時間加熱還流し、次いでセライト (celite) (商標) フィルターパッドを通して濾過し、ジクロロメタンで洗浄する。濾液を5%水性チオ硫酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー (1:99 メタノール/ジクロロメタンで溶出) により精製すると、[(S)-1-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-ヨード-プロピル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得る。[M-BOC] 453.9。

## 【0136】

3-(4-クロロ-ベンゾイル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 10

アゼチジン-3-イル-(4-クロロ-フェニル)-メタノン塩酸塩 (50g、210 mmol) のジオキサン:水 1:1 溶液 (800ml) に、粉末炭酸水素ナトリウム (61.7g、730mmol) を添加し、そして反応混合物 10 にまで冷却する。ジ-tert-ブチル-ジカーボネート (52.6g、240mmol) を分割して添加し、そして反応混合物を1.5時間攪拌しながら室温まで加温する。反応混合物を水 (1500ml) に注ぎ、そして得られた白色の沈澱を濾取し、そして真空下で乾燥すると、3-(4-クロロ-ベンゾイル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得る。

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1.45 (9H), 4.10 (1H), 4.20 (4H), 7.47 (2H), 7.80 (2H)。 20

## 【0137】

3-(4-クロロ-ベンジル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

3-[ (4-クロロ-フェニル)-ヨード-メチル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (58g、140mmol) のジメチルスルホキシド (450ml) 溶液を、冷却しながら水素化ホウ素ナトリウムで処理する。反応混合物を室温にて20時間攪拌し、次いで水 (1000ml) のゆっくりとした添加によりクエンチする。水性混合物を、酢酸エチルで抽出し、そして酢酸エチル相を飽和ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、バイオタージ (biotage) 75カラム (溶出液、グラジエント イソヘキサン:酢酸エチル 9:1 から 85:1 5) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、3-(4-クロロ-ベンジル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得る。 30

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1.35 (9H), 2.70 (1H), 2.80 (2H), 3.55 (2H), 3.90 (2H), 6.97 (2H), 7.17 (2H)。

## 【0138】

{3-[3-(4-クロロ-ベンジル)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

3-(4-クロロ-ベンジル)-アゼチジン (1.0g、5.50mmol)、(3-ブロモ-プロピル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.31g、5.50mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.91ml、11.0mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を、周囲温度にて18時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の間で分液する。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、溶出液としてジクロロメタン中5%メタノールを用いるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製すると、{3-[3-(4-クロロ-ベンジル)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得る。[M+H] 339.15。 40

## 【0139】

3-[3-(4-クロロ-ベンジル)-アゼチジン-1-イル]-プロピルアミン

50

{ 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル ( 0 . 4 8 g, 1 . 4 3 m m o l ) の D C M ( 5 m l ) 溶液を、トリフルオロ酢酸 ( 2 m l ) で処理し、そして反応混合物を 1 . 2 5 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして粗生成物を 1 M 水酸化ナトリウム溶液および D C M 中 2 0 % イソプロパノールの間で分液する。有機相を蒸発させると、3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピルアミンを得る。 [ M + H ] 2 3 9 . 1 3 。

## 【 0 1 4 0 】

3 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - アゼチジニウム トリフルオロ酢酸塩 10  
 3 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - アゼチジン - 1 - カルボン酸 *t e r t* - ブチルエステル ( 1 . 6 1 g, 5 . 7 1 m m o l ) のジクロロメタン ( 2 0 m l ) 溶液をトリフルオロ酢酸 ( 2 0 m l ) で処理し、そして周囲温度にて 1 時間攪拌する。反応混合物を蒸発させ、次いでトルエンに再懸濁させ、そして蒸発乾固させると 3 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - アゼチジニウム トリフルオロ酢酸塩を得る。 [ M H ] + 1 8 2 . 1 2 ( 遊離塩基 ) 。

## 【 0 1 4 1 】

他のすべての置換ベンジルアゼチジン化合物は、同様に製造される。

## 【 0 1 4 2 】

{ ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル 20  
 ( S ) - 2 - *t e r t* - プトキシカルボニルアミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 4 - オキソ - 酪酸 ベンジルエステル ( 1 . 0 g, 2 . 0 4 m m o l ) の乾燥 T H F ( 1 0 m l ) 溶液を、氷 - 水浴を用いて、 2 0 ~ 3 0 の間の温度を維持しながら、水素化リチウムアルミニウム ( 5 . 1 m l ) の 1 M 溶液で処理する。反応混合物を、周囲温度にてアルゴン下で 2 時間攪拌し、次いで飽和水性 N a 2 S O 4 の添加によりクエンチし、そしてセライト ( c e l i t e ) ( 商標 ) フィルターを通して濾過する。濾液を酢酸エチルおよび飽和ブラインの間で分液する。酢酸エチル相を M g S O 4 で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー ( 5 : 9 5 メタノール / ジクロロメタンで溶出 ) により精製すると、{ ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステルを得る。 [ M H ] + 3 7 1 . 0 。

## 【 0 1 4 3 】

( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - メトキシメチル - プロピル } - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル  
 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン塩酸塩 ( 0 . 6 6 9 g, 3 . 0 4 m m o l ) 、トリエチルアミン ( 1 . 7 m l, 1 2 . 1 6 m m o l ) および ( ( S ) - 3 - ヨード - 1 - メトキシメチル - プロピル ) - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル ( 1 . 0 g, 3 . 0 4 m m o l ) のジメチルホルムアミド ( 1 0 m l ) 溶液を、周囲温度にて 1 8 時間攪拌し、次いで酢酸エチルおよび水の間で分液する。酢酸エチル相を飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、 M g S O 4 で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー ( 5 : 9 5 メタノール / ジクロロメタンで溶出 ) により精製すると、透明のオイルとして { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - メトキシメチル - プロピル } - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステルを得る。 [ M H ] + 3 8 5 . 2 5 。

## 【 0 1 4 4 】

( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - メトキシメチル - プロピルアミン  
 { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - メトキシメチル - プロピル } - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル ( 0 . 8 7 g, 2 50

. 26 mmol) のジクロロメタン (7 ml) 溶液をトリフルオロ酢酸 (2 ml) で処理し、そして周囲温度にて 18 時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残渣を水に溶かし、4.0 M 水性水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、そしてジクロロメタンで抽出する。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして蒸発させると (S)-3-[3-(4-クロロフェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-メトキシメチル-プロピルアミンを得る。  
[M+H]<sup>+</sup> 285.20。

## 【0145】

{(R)-3-[3-(4-クロロフェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-メチル-プロピル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

((R)-3-ヨード-1-メチル-プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (0.038 mg, 0.13 mmol)、3-(4-クロロフェノキシ)-アゼチジン塩酸塩 (0.030 g, 0.13 mmol) およびトリエチルアミン (0.073 ml, 0.52 mmol) の DMF (1 ml) 溶液を、室温にて 18 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび炭酸水素ナトリウムの飽和溶液の間で分液する。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、溶出液として 1:1 酢酸エチル:ヘキサンを用いるフラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製すると、{(R)-3-[3-(4-クロロフェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-メチル-プロピル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを得る。  
[M+H]<sup>+</sup> 355.33。

## 【0146】

(R)-3-[3-(4-クロロフェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-メチル-プロピルアミン

{(R)-3-[3-(4-クロロフェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-メチル-プロピル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (0.019 mg, 0.053 mmol) の DCM (1 ml) 溶液を、トリフルオロ酢酸 (0.042 ml) で処理し、そして室温にて一夜攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残渣を DCM および 1 M 水酸化ナトリウム溶液の間で分液する。水相をさらなる DCM (x 3) で抽出し、そして合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、(R)-3-[3-(4-クロロフェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-メチル-プロピルアミンを得る。  
[M+H]<sup>+</sup> 255.22。

## 【0147】

3-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

10 に冷却した 3-(4-クロロベンゾイル)-アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (62.5 g, 210 mmol) のエタノール (1000 ml) を、水素化ホウ素ナトリウム (9.5 g, 250 mmol) で処理する。反応混合物を室温まで加温し、そして 2 時間攪拌する。反応混合物を水に加え、そして沈澱を濾過により集め、そして真空下で乾燥すると、3-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを得る。融点 123~125。

3-[(4-クロロフェニル)-ヨード-メチル]-アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

## 【0148】

ポリマー担持トリフェニルホスフィン (125 g, 370 mmol) をテトラヒドロフラン:アセトニトリル 9:1 (1000 ml) に懸濁させ、そしてヨウ素 (95.2 g, 370 mmol) で処理し、続いて 15 分間攪拌する。イミダゾール (25.5 g, 370 mmol)、続いて 3-[(4-クロロフェニル)-ヒドロキシ-メチル]-アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (44.7 g, 150 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液を添加し、そして反応混合物を周囲温度にて 20 時間攪拌する。反応混合物を、セライト (celite) (商標) フィルター材を通して

10

20

30

40

50

濾過しそして濾液を蒸発させる。残渣をクロロホルムに溶かし、そしてチオ硫酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗浄する。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、3-[ (4-クロロ-フェニル)-ヨード-メチル]-アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを得る。

<sup>1</sup>H NMR 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 1.35 (9H), 3.21 (1H), 3.37 (1H), 3.60 (2H), 4.05 (1H), 5.12 (1H), 7.20 (4H)。

【0149】

(5-シクロブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 フエニルエステル

0に冷却した5-シクロブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(0.156g、1.03mmol)のジメチルホルムアミド(3ml)溶液を、フェニルクロロホルメート(0.13ml、1.03mmol)の滴下により処理し、そして0にて1時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび1.0M塩酸溶液の間で分液し、そして有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、(5-シクロブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 フエニルエステルを得る。[M+H] 272.22。

【0150】

(5-エチル-2-イソプロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 フエニルエステル、(2-*tert*-ブチル-5-エチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 フエニルエステルおよび(2,5-ジエチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 フエニルエステルは、適当な出発物質を用いて同様に製造される。

【0151】

5-シクロブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン  
これは、3-オキソ-ペンタンニトリルの代わりに3-シクロブチル-3-オキソプロピオニトリルを用いること以外は、5-エチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミンと同様の方法で合成される。

【0152】

(5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 フエニルエステル  
5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン(3.0g、2.2mmol)(6.5ml)および炭酸水素ナトリウム(2g、2.4mmol)のTHF溶液を0に冷却する。フェニルクロロホルメート(3.4g、2.2mmol)を15分間かけて滴下する。反応混合物を周囲温度まで加温し、そして5時間攪拌し、次いで濾過し、そして濾液を酢酸エチルおよび水との間で分液する。有機相を水、5%水性クエン酸溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させると、(5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 フエニルエステルを得る。[M+H] 258.17。

【0153】

3-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-アゼチジン塩酸塩  
1-ベンズヒドリル-3-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-アゼチジン(2.14g、6.4mmol)の乾燥ジクロロメタン(2.0ml)溶液を、攪拌しながら、1-クロロエチルクロロホルメート(0.832ml、7.7mmol)で4時間処理する。溶媒を蒸発させ、そして残渣をメタノールに溶かし、そして18時間加熱還流する。メタノールを飽和溶液となるまで蒸発させ、次いでジエチルエーテルで処理する。得られる沈澱を濾過し、そして真空下で乾燥すると、3-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-アゼチジン塩酸塩を得る。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>6</sub> DMSO, 400 MHz) 9.5 (2H, br s)、7.6 (1H, d)、7.2 (1H, s)、6.9 (1H, d)、5.1 (1H, m)、4.4

10

20

30

40

50

( 2 H , m ) , 3 . 9 5 ( 2 H , m ) 。

【 0 1 5 4 】

他のすべての置換フェノキシアゼチジン塩酸塩化合物は同様に製造される。

【 0 1 5 5 】

( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - メチル - カルバモイルクロライド

ホスゲン ( 1 1 . 6 mmol ) のトルエン ( 6 ml ) 溶液をジクロロメタン ( 1 5 ml ) で希釈し、そして 0 に冷却する。これに、( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - メチル - アミン ( 1 . 6 7 g, 1 0 mmol ) およびトリエチルアミン ( 1 . 7 8 ml, 1 4 . 0 mmol ) のジクロロメタン ( 5 ml ) 溶液を 3 0 分間かけてゆっくりと加え、そして反応混合物を攪拌しながら 2 時間かけて周囲温度まで加温する。周囲温度にてさらに 2 時間攪拌後、反応混合物をエーテルおよび 1 M 塩酸溶液の間で分液する。エーテル相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、白色の固体として ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - メチル - カルバモイルクロライドを得る。 10

【 0 1 5 6 】

( 2 - エチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ) - アセトニトリル

3 - オキソ - ペンタンニトリル ( 1 . 5 8 2 g, 1 6 . 4 9 mmol ) 、エチレングリコール ( 1 . 0 2 6 ml, 8 4 . 5 9 mmol ) および触媒量の p - トルエンスルホン酸 ( 8 mg ) のトルエン ( 1 0 ml ) 溶液を、Dean - Stark 装置を用いて、 1 5 0 にて 2 日間加熱還流する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させると、( 2 - エチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ) - アセトニトリルを得る。 20

1 H NMR ( 4 0 0 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) d 4 . 1 5 ( 2 H , m ) , 4 . 0 5 ( 2 H , m ) , 2 . 6 5 ( 2 H , s ) , 1 . 8 0 ( 2 H , q ) , 0 . 9 5 ( 3 H , t ) 。

【 0 1 5 7 】

2 - ( 2 - エチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシ - アセトアミジン

氷浴中で 0 に冷却した NaOH ( 1 . 1 7 g, 2 9 . 3 mmol ) の水 / メタノール ( 1 : 1 ) ( 1 8 ml ) 溶液を、攪拌しながらヒドロキシリルアミン塩酸塩 ( 1 . 5 8 g, 2 2 . 7 8 mmol ) で 5 分間処理する。 ( 2 - エチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ) - アセトニトリル ( 1 . 4 2 g, 1 0 . 1 2 5 mmol ) を添加し、そして反応混合物を室温にて 1 8 時間攪拌し、次いでさらに 2 時間加熱還流する。反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルおよび水の間で分液する。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させると、2 - ( 2 - エチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシ - アセトアミジンを得る。 [ M + H ] 1 7 5 . 2 1 。 30

【 0 1 5 8 】

5 - エチル - イソキサゾール - 3 - イルアミン

濃塩酸溶液で pH 1 にまで酸性化した 2 - ( 2 - エチル - [ 1 , 3 ] ジオキソラン - 2 - イル ) - N - ヒドロキシ - アセトアミジン ( 1 . 4 9 g, 8 . 5 6 4 mmol ) のエタノール ( 4 9 ml ) 溶液を、 5 0 にて 3 日間加熱還流する。溶媒を蒸発させ、そして粗生成物を水に溶かし、そして酢酸エチル ( × 2 ) で抽出する。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして蒸発させると、5 - エチル - イソキサゾール - 3 - イルアミンを得る。 [ M + H ] 1 1 3 . 0 2 。 40

【 0 1 5 9 】

( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - カルバミン酸 フェニルエステル

5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン ( 1 0 g, 7 9 . 8 mmol ) ( 5 0 0 ml ) および炭酸カリウムの THF ( 1 2 . 1 4 g, 8 7 . 8 mmol ) 溶液を 0 に冷却する。フェニルクロロホルメート ( 1 0 . 1 5 ml, 8 0 . 6 mmol ) を 2 0 分間かけて滴下する。反応混合物を 0 にて 4 0 分間攪拌し、次いで周囲温度にまで加温し、そしてさらに 2 . 5 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の間で 50

分液する。有機相を5%水性クエン酸溶液およびブラインで洗浄する。有機相をMgSO<sub>4</sub>で処理し、次いで木炭(charcoal)で濾過し、そして蒸発させると(5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸フェニルエステルを得る。[M+H] 246.21。

## 【0160】

5-エチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミン  
3-オキソ-ペンタンニトリル(0.5g、5.15mmol)およびメチルヒドラジン(0.24g、5.15mmol)のエタノール(5ml)溶液を1.5時間加熱還流する。溶媒を蒸発させ、そして残渣を酢酸エチルおよびブラインの間で分液する。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させると、5-エチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミンを得る。

## 【0161】

(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-カルバミン酸フェニルエステル  
2-エチル-2H-テトラゾール-5-イルアミン(0.1g、0.88mmol)の乾燥THF(2ml)溶液を、ピリジン(0.09ml、1.10mmol)、続いてフェニルクロロホルメート(0.11ml、0.911mmol)のTHF(1ml)溶液で処理する。反応混合物を周囲温度にて1.5時間攪拌し、次いで酢酸エチルおよび水の間で分液する。酢酸エチル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、白色の固体として(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-カルバミン酸フェニルエステルを得る。

1H NMR(CDC13, 400MHz), 7.90(1H, brs), 7.30(2H, m), 7.15(3H, m), 4.60(2H, q), 1.60(3H, t)。

## 【0162】

(3-エチニル-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル、(3-ジメチルカルバモイル-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル、(3-メチルカルバモイル-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル、ベンゾチアゾール-2-イル-カルバミン酸フェニルエステル、(4-メタンスルホニル-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル、(5-プロピル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-カルバミン酸フェニルエステル、(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)-カルバミン酸フェニルエステル、(3-スルファモイル-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル、(1-メタンスルホニル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-カルバミン酸フェニルエステル、キノリン-6-イル-カルバミン酸フェニルエステル、(5-シクロ-プロピル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-カルバミン酸フェニルエステル、(2,4-ジメトキシ-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル、(4-メトキシメチル-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル、(4-カルバモイル-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル、[4-(アセチル-メチル-アミノ)-フェニル]-カルバミン酸フェニルエステル、(3-イソプロピル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-カルバミン酸フェニルエステル、(3-tert-ブチル-イソキサゾール-5-イル)-カルバミン酸フェニルエステル、(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-カルバミン酸フェニルエステル、(3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-カルバミン酸フェニルエステル、(2-シアノ-4,5-ジメトキシ-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル、(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステルおよび(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステルはすべて、適当な出発物質を用いて、同様に製造される。

## 【0163】

(5-エチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-カルバミン酸フェニルエステル  
5-エチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルアミン(2.5g、19.4mmol)およびピリジン(1.72ml、21.3mmol)のジクロロメタン(70ml)

10

20

30

40

50

1) の溶液を、-70に冷却し、そしてフェニルクロロホルメート(2.45ml、19.6mmol)のジクロロメタン(10ml)溶液の滴下で処理する。反応混合物を周囲温度にまで加温し、そして3時間搅拌すると、沈澱が形成される。沈澱を濾過により集め、そして真空下で乾燥すると、白色の固体として(5-エチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-カルバミン酸フェニルエステルを得る。[M+H] 250.15。

## 【0164】

{3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-カルバミン酸フェニルエステル

3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピルアミン(0.05g、0.223mmol)、フェニルクロロホルメート(0.056ml、0.446mmol)およびジメチルアミノピリジン(0.027g、0.223mmol)のジクロロメタン(4ml)溶液を周囲温度にて24時間搅拌する。反応混合物を蒸発させ、そして粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出液 5:95 メタノール/ジクロロメタン)により精製すると、3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-カルバミン酸フェニルエステルを得る。[M+H]+ 344.9。

## 【0165】

{3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン塩酸塩(2.0g、9.85mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(4.28ml、24mmol)および(3-ブロモ-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.84g、12mmol)のアセトニトリル(20ml)溶液を、周囲温度にて3日間搅拌する。反応混合物をジクロロメタンおよび水の間で分液し、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(5:95 メタノール/ジクロロメタンで溶出)により精製すると、3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得る。[M+H]+ 325.1。

## 【0166】

3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピルアミン  
3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.4g、7.4mmol)のジクロロメタン(10ml)溶液を、搅拌しながら、周囲温度にてジオキサン中4M HCl(5.7ml)で処理する。溶媒を蒸発させ、そして残渣をジクロロメタンおよび4M NaOH溶液の間で分液する。ジクロロメタン相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させると、3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピルアミンを得る。[M+H]+ 225.0。

## 【0167】

((S)-3-ヒドロキシ-1-メトキシメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

0に冷却した(S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシ-酪酸ベンジルエステル(10.4g、32.3mmol)の乾燥ジエチルエーテル(70ml)溶液をゆっくりとTHF中2.0M LiBH<sub>4</sub>溶液(32.2ml、64.4mmol)で処理する。反応混合物を周囲温度にまで加温し、次いで搅拌する。6時間後、反応混合物を0.5Mクエン酸水溶液の添加によりクエンチし、そしてエーテルで抽出する。エーテル相を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(グラジエント3:7から6:4 酢酸エチル/ヘキサンで溶出)により精製すると、透明のオイルとして((S)-3-ヒドロキシ-1-メトキシメチル-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得る。[M-BOC] 50

120.13。

【0168】

((R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

0 に冷却した (S)-3-*tert*-ブトキカルボニルアミノ-4-ヨード-酪酸ベンジルエステル (0.2 g, 0.477 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (3 ml) 溶液を、アルゴン下で、THF 中 2.0 M 水素化ホウ素リチウムの溶液 (0.95 ml, 1.9 mmol) で処理する。反応混合物を、攪拌しながら周囲温度まで 18 時間加温する。反応を、水の添加によりクエンチし、そして酢酸エチルおよび 10% クエン酸溶液の間で分液する。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、溶出液として DCM 中 1% メタノールを用いて、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製すると、((R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを得る。

【0169】

((S)-3-ヨード-1-メトキシメチル-プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

ポリスチレン樹脂結合トリフェニルホスフィン (18.645 g, 3 mmol/g) の乾燥ジクロロメタン (250 ml) 懸濁液をヨウ素 (12.5 g, 49.22 mmol) で処理し、そしてアルゴン下で 15 分間攪拌する。イミダゾール (3.87 g, 55.94 mmol) を添加し、そして反応混合物を室温にてさらに 15 分間攪拌する。次いで、反応混合物を ((S)-3-ヒドロキシ-1-メトキシメチル-プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (4.9 g, 22.37 mmol) のジクロロメタン (30 ml) 溶液で処理し、そしてアルゴン下で 1.5 時間加熱還流する。樹脂を、ジクロロメタンで洗浄しながら、セライト (celite) パッドを通過させる濾過により除去する。濾液を 5% 水性チオ硫酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして蒸発させると、粗製オイルとして ((S)-3-ヨード-1-メトキシメチル-プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを得る。[M-BOC] 230.06。

【0170】

((R)-3-ヨード-1-メチル-プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

ポリマー結合トリフェニルホスフィン (0.200 g, 0.595 mmol) の DCM (2 ml) 懸濁液をヨウ素 (0.133 g, 0.523 mmol) で処理し、そして反応混合物を周囲温度にて 15 分間攪拌する。イミダゾール (39 mg, 0.57 mmol) を添加し、そして反応混合物をさらに 15 分間攪拌する。((R)-3-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (0.045 g, 0.238 mmol) の DCM (2 ml) 溶液を添加する。懸濁液を攪拌しながら 2.5 時間加熱還流し、次いで DCM で洗浄しながら、セライト (Celite) (商標) フィルター材を通過させて濾過する。合わせた有機相を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、((R)-3-ヨード-1-メチル-プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを得る。[M+H] 285.05。

【0171】

ピリジン-4-イル-カルバミン酸 フェニルエステル

4-アミノピリジン (0.6 g, 6.37 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を、トリエチルアミン (0.89 ml, 6.37 mmol)、続いてフェニルクロロホルメート (0.80 ml, 6.37 mmol) で処理し、次いで室温にて 3 日間攪拌する。反応混合物をジクロロメタンおよび水性炭酸水素ナトリウムの間で分液する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、ピリジン-4-イル-カルバミン酸 フェニルエステルを得る。

10

20

30

40

50

## 【0172】

(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-カルバミン酸 フェニルエステル、(2-メチル-チアゾール-5-イル)-カルバミン酸 フェニルエステル、(3-メチル-イソキサゾール-5-イル)-カルバミン酸 フェニルエステル、ピリジン-3-イル-カルバミン酸 フェニルエステルおよび(3-イソプロピル-イソキサゾール-5-イル)-カルバミン酸 フェニルエステルはすべて、適当な出発物質を用いて同様に製造される。

## 【0173】

キノリン-3-カルボン酸(3-ブロモ-プロピル)-アミド  
キノリン-3-カルボン酸(0.1g、0.57mmol)のジクロロメタン(1.5mL)懸濁液をジメチルホルムアミド(0.02mL)、次いで塩化オキサリル(0.1mL、1.15mmol)で処理する。反応混合物をアルゴン下で周囲温度にて1.6時間攪拌し、次いで蒸発させると、粗製淡黄色固体としてキノリン-3-カルボニルクロライドを得る。粗製物質をジクロロメタン(2.0mL)に懸濁させ、そしてブロモプロピルアミン塩酸塩(0.125g、0.57mmol)およびトリエチルアミン(0.42mL、3mmol)で処理する。反応混合物を、周囲温度にて3.25時間攪拌し、次いで水でクエンチし、そして水性NaHCO<sub>3</sub>溶液およびジクロロメタンの間で分液する。有機相をNaHCO<sub>3</sub>溶液およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出液 酢酸エチル)により精製すると、キノリン-3-カルボン酸(3-ブロモ-プロピル)-アミドを得る。[MH]<sup>+</sup> 292.9。 [10]

## 【0174】

## 最終化合物の製造

N-{(S)-1-tert-ブトキシメチル-3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-3,4,5-トリメトキシ-ベンズアミド  
- 実施例1

3,4,5-トリメトキシ-安息香酸(0.246g、1.16mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.62mL、3.47mmol)の乾燥ジメチルホルムアミド(10mL)溶液を、[(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-ジメチルアミノメチレン]-ジメチル-アンモニウム；テトラフルオロボレート(0.32g、1.0mmol)で処理する。反応混合物を周囲温度にて5分間攪拌し、次いで(S)-1-tert-ブトキシメチル-3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピルアミン(0.968mmol)を添加し、そして反応混合物を20時間攪拌する。ジメチルホルムアミドを蒸発させ、そして残渣を酢酸エチルおよび飽和水性NaHCO<sub>3</sub>の間で分液する。酢酸エチル相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出液 50%酢酸エチル/ヘキサンから100%酢酸エチル)により精製すると、N-{(S)-1-tert-ブトキシメチル-3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-3,4,5-トリメトキシ-ベンズアミドを得る。[MH]<sup>+</sup> 505.3。 [30]

## 【0175】

N-{(S)-3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-ヒドロキシメチル-プロピル}-3,4,5-トリメトキシ-ベンズアミド - 実施例2

N-{(S)-1-tert-ブトキシメチル-3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-3,4,5-トリメトキシ-ベンズアミド(実施例1、0.066g、0.130mmol)のジクロロメタン(2mL)溶液をトリフルオロ酢酸(0.11mL、0.65mmol)で処理し、そして反応混合物を20時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして残渣を酢酸エチルおよび飽和水性NaHCO<sub>3</sub>の間で分液する。酢酸エチル相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸 [40]

発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー（溶出液 100% 酢酸エチル、次いで 5:95 メタノール/ジクロロメタン）により精製すると、N-[3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-ヒドロキシメチル-プロピル]-3,4,5-トリメトキシ-ベンズアミドを得る。[MH]<sup>+</sup> 449.1。

## 【0176】

実施例 3 は同様に製造される。

## 【0177】

実施例 14、15、17 および 18 の化合物は、ヒドロキシ鎖が保護されていないことを除いて同様に製造され、そして実施例 17 および 18 に関して、得られるエステルは、アルカリ、たとえば水酸化ナトリウム溶液での処理により切断される。

## 【0178】

キノリン-3-カルボン酸 {3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-アミド - 実施例 5

これは、2-(3-アセチル-フェノキシ)-N-(3-プロモプロピル)-アセトアミドの代わりにキノリン-3-カルボン酸(3-プロモ-プロピル)-アミドを用いて、以下の実施例 10 と同様に製造される。

## 【0179】

2-(3-アセチル-フェノキシ)-N-{3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-アセトアミド - 実施例 10

(3-アセチル-フェノキシ)-酢酸(0.194g、1.0mmol) およびジイソプロピルエチルアミン(0.38g、3mmol) の乾燥 DMF(3ml) 溶液を [ジメチルアミノ-([1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-メチレン]-ジメチル-アンモニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.38g、1.0mmol) で処理する。5分間の攪拌後、3-プロモ-プロピルアミン臭化水素酸塩(0.26g、1.2mmol) を添加し、そしてさらに40分間攪拌を継続する。溶媒を蒸発させ、そして粗製混合物を酢酸エチルおよび飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> の間で分液する。酢酸エチル相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして蒸発させると、2-(3-アセチル-フェノキシ)-N-(3-プロモ-プロピル)-アセトアミドを得る。この粗製物質をアセトニトリル(3ml) に溶かし、そしてトリエチルアミン(0.38g、3mmol) および 3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン塩酸塩(0.11g、1.2mmol) で処理する。反応混合物を周囲温度にて20時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、そして粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出液 10:90 メタノール/ジクロロメタン) により精製すると、2-(3-アセチル-フェノキシ)-N-{3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-アセトアミドを得る。[MH]<sup>+</sup> 401.14。

## 【0180】

実施例 4、6~13、16 および 19 は同様に製造される。

## 【0181】

1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-3-{3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-ウレア - 実施例 23

3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピルアミン(0.04g、0.178mmol) および 3,4-ジフルオロフェニルイソシアナート(0.020ml、0.178mmol) のジクロロメタン(1ml) 溶液を室温にて5時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、そして粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー(溶出液 グラジエント 3:97 から 5:95 メタノール/ジクロロメタン) により精製すると、1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-3-{3-[3-(4-フルオロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル}-ウレアを得る。[MH]<sup>+</sup> 379.9。

## 【0182】

10

20

30

40

50

実施例22は同様に製造される。

【0183】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フエノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - ウレア - 実施例26

( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フエノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オール ( 0 . 2 g, 0 . 74 mmol ) のジクロロメタン ( 6 ml ) 溶液を、3 , 5 - ジメトキシ - フェニル - イソシアナート ( 0 . 12 g, 0 . 667 mmol ) で処理する。反応混合物を周囲温度にて24時間攪拌し、次いで蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー ( 溶出液 グラジエント 3 : 97 から 7 : 93 メタノール / ヒドロキシメタン ) により精製すると、1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フエノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - ウレアを得る。 [ MH ] + 449 . 9 。

【0184】

実施例21、24、25、27~33、36、38~42、44~48、50~53、57、96、101、105、112、196および203は同様に製造される。実施例43は、ベンジル基が脱保護されること以外は同様に製造される。

【0185】

1 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - ウレア - 実施例34

1 - { ( S ) - 1 - ( tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - ウレア ( 0 . 862 g, 0 . 126 mmol ) の THF ( 3 ml ) 溶液を、テトラブチル アンモニウムフルオライドの1M溶液 ( TBAF, 0 . 126 ml ) で処理し、そして反応混合物を周囲温度にて2時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液の間で分液する。酢酸エチル相を水およびブランジンで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー ( 5 : 95 メタノール / ヒドロキシメタンで溶出 ) により精製すると、1 - ( 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - 3 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - ベンゾイル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - ウレアを得る。

【0186】

実施例35、37、49、90、114および120は同様に製造される。

【0187】

1 - シクロヘキシル - 3 - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フエノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 1 - メチル - ウレア - 実施例54

3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フエノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - カルバミン酸 フェニルエステル ( 0 . 035 g, 0 . 101 mmol ) およびN - メチルシクロヘキシルアミン ( 0 . 02 ml, 0 . 15 mmol ) のジメチルスルホキシド ( 1 ml ) 溶液を、周囲温度にて2日間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の間で分液し、有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー ( 溶出液 5 : 95 メタノール / ヒドロキシメタン ) により精製すると、1 - シクロヘキシル - 3 - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フエノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 1 - メチル - ウレアを得る。

【0188】

3 , 4 - ジヒドロ - 2H - キノリン - 1 - カルボン酸 { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フエノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - アミド - 実施例55

1 - プロモ - 3 - イソシアナート - プロパン ( 0 . 164 g, 1 . 0 mmol ) のアセトニトリル溶液を1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン ( 0 . 133 g, 1 . 0 mm 50

○ 1 ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 2 m l 、 1 . 2 m m o l ) とともに攪拌する。反応混合物を周囲温度にて 2 時間攪拌し、次いで溶媒を除去する。粗生成物をアセトニトリル ( 4 m l ) に溶かし、そしてジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 2 m l 、 1 . 2 m m o l ) および 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン塩酸塩 ( 0 . 1 1 g 、 1 . 0 m m o l ) を添加する。反応混合物を周囲温度にて 1 8 時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、そして粗生成物を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液の間で分液する。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー ( 溶出液 グラジエント酢酸エチル、次いで 5 : 9 5 メタノール / ジクロロメタン ) により精製すると、 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸 { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - アミドを得る。 [ M H ] + 4 4 4 . 2 。 10

## 【 0 1 8 9 】

1 - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 3 メトキシ - フェニル ) - ウレア - 実施例 5 6  
 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピルアミン ( 0 . 0 7 g 、 0 . 3 1 m m o l ) および 1 - イソシアナート - 3 - メトキシ - ベンゼン ( 0 . 0 4 1 g 、 0 . 3 1 m m o l ) のジオキサン ( 1 5 m l ) 溶液を 1 0 0 で 3 時間加熱する。反応混合物を蒸発させ、そして粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー ( 1 : 9 メタノール / ジクロロメタンで溶出 ) により精製すると、 1 - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 3 メトキシ - フェニル ) - ウレアを得る。 [ M H ] + 3 7 4 . 0 。 20

## 【 0 1 9 0 】

実施例 2 0 は同様に製造される。

## 【 0 1 9 1 】

3 - シアノ - N - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - ベンゼンスルホンアミド - 実施例 5 8  
 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン塩酸塩 ( 0 . 0 4 9 g 、 0 . 2 4 m m o l ) のアセトニトリル ( 1 . 0 m l ) 懸濁液をアセトニトリル ( 1 . 0 m l ) およびトリエチルアミン ( 0 . 1 m l 、 0 . 7 2 m m o l ) 中の粗製 N - ( 3 - ブロモ - プロピル ) - 3 - シアノ - ベンゼンスルホンアミド ( 0 . 0 7 2 g ) で処理する。得られる均一な反応混合物を周囲温度にて 7 0 時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、そして残渣を酢酸エチルおよび水性 N a H C O 3 溶液の間で分液する。酢酸エチル相をブラインで洗浄し、 M g S O 4 で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、フラッシュシリカクロマトグラフィー ( 溶出液 酢酸エチル ) により精製すると、 3 - シアノ - N - { 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - ベンゼンスルホンアミドを得る。 [ M H ] + 3 9 0 。 30

## 【 0 1 9 2 】

実施例 5 9 ~ 6 5 は同様に製造される。

## 【 0 1 9 3 】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - メトキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレア - 実施例 7 8  
 ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - メトキシメチル - プロピルアミン ( 1 . 6 g 、 5 . 6 m m o l ) および ( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - カルバミン酸 フェニルエステル ( 1 . 6 5 g 、 6 . 7 m m o l 、 以下の製造を参照 ) の D M S O ( 7 m l ) 溶液を周囲温度にて 4 時間攪拌し、次いで水および酢酸エチルの間で分液する。有機相を水で再び洗浄し、 M g S O 4 で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィー ( 5 : 9 5 メタノール / ジクロロメタンで溶出 ) により精製すると、 1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - メトキシメチル - プロピル 50

} - 3 - ( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレアを得る。 [ M + H ] 436.37。

【0194】

実施例 69、70、75、76、80、89、93 および 116 は同様に製造される。

【0195】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレア - 実施例 83

( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オール ( 0.158 g, 0.58 mmol ) および ( 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - カルバミン酸 フェニルエステル ( 0.150 g, 0.58 mmol ) の DMSO ( 3 ml ) 溶液を、周囲温度にて 6 時間攪拌し、次いで水および酢酸エチルの間で分液する。有機相を水で再び洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物をフラッショナリカラムトグラフィー ( 10 : 90 メタノール / ジクロロメタンで溶出 ) により精製すると、1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレアを得る。 [ M + H ] 434.33。

【0196】

実施例 66、67、71~74、77、79、81~88、91、92、94、95、97、98、100、102、103、104、106~111、113、115、117~119、121 および 123~128 の化合物は、適当なカルバミン酸 フェニルエステルを用いて同様に製造される。

【0197】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレア - 実施例 88

( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オール ( 0.45 g, 2 mmol ) および ( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - カルバミン酸 フェニルエステル ( 0.49 g, 1.66 mmol ) の DMSO ( 5 ml ) 溶液を周囲温度にて 1 時間攪拌し、次いで水および酢酸エチルの間で分液する。有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を熱い酢酸エチルからの再結晶により精製すると、1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレアを得る。

【0198】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) - ウレア - 実施例 99

( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オール 塩酸塩 ( 1.04 g, 2.82 mmol ) 、 ( 5 - エチル - [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) - カルバミン酸 フェニルエステル ( 0.70 g, 2.82 mmol ) および トリエチルアミン ( 1.6 ml, 11.28 mmol ) の DMSO ( 70 ml ) 溶液を、周囲温度にて 18 時間攪拌し、次いで酢酸エチルおよび飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液の間で分液する。有機相をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を熱い酢酸エチルからの再結晶により精製すると、1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - [ 1, 3, 4 ] - チアジアゾール - 2 - イル ) - ウレアを得る。 [ M + H ] 426.18。

【0199】

10

20

30

40

50

実施例 129 の化合物は、(S)-2-アミノ-4-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-ブタン-1-オールの代わりに(S)-2-アミノ-4-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1-オールを用いて、同様に製造される。ここで、(S)-2-アミノ-4-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1-オールは、(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-コハク酸の代わりにN B O C - D セリンを用いること以外は(S)-2-アミノ-4-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-ブタン-1-オールと同様に製造される。

## 【0200】

酢酸(S)-4-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-2-[3-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-ウレイド]-ブチルエステル - 実施例 1  
22

1 - { (S)-3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-ヒドロキシメチル-プロピル} - 3 - (3,5-ジメトキシ-フェニル)-ウレア (0.05 g, 0.111 mmol) およびトリエチルアミン (0.031 ml, 0.222 mmol) のDCM (3 ml) 溶液を、無水酢酸で処理し、そして室温にて3時間攪拌する。反応混合物をDCMおよび水の間で分液する。有機相を炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させると、酢酸(S)-4-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-2-[3-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-ウレイド]-ブチルエステルを得る。[M+H] 492.08。 20

## 【0201】

3 - { (S)-3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-ヒドロキシメチル-プロピル} - 1 - (3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-ウレア - 実施例 130

## 【0202】

1 - { (S)-1-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル} - 3 - (3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-ウレア (S)-1-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピルアミン (0.1 g, 0.196 mmol)、(3,5-ジメトキシ-フェニル)-メチル-カルバモイルクロライド (45 mg, 0.19 mmol) およびトリエチルアミン (0.027 ml, 0.19 mmol) のジクロロメタン (2 ml) の溶液を室温にて2日間攪拌する。反応混合物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。溶出液として酢酸エチルを用いて、粗生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーにかけると、1 - { (S)-1-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル} - 3 - (3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-ウレアを得る。[M+H] 702.3。 30

## 【0203】

3 - { (S)-3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-ヒドロキシメチル-プロピル} - 1 - (3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-ウレア

1 - { (S)-1-(tert-ブチル-ジフェニル-シラニルオキシメチル)-3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-プロピル} - 3 - (3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-ウレアを、実施例 34 における 1 - (3,5-ジメトキシ-フェニル)-3 - { (S)-3-[3-(4-フルオロ-ベンゾイル)-アゼチジン-1-イル]-1-ヒドロキシメチル-プロピル} - ウレアと同じ方法で脱保護すると、3 - { (S)-3-[3-(4-クロロ-フェノキシ)-アゼチジン-1-イル]-1-ヒドロキシメチル-プロピル} - 1 - (3,5-ジメトキシ-フェニル)-1-メチル-ウレアを得る。[M+H] 463.5。 50

## 【0204】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 3 - メトキシ - フェニル ) - チオウレア - 実施例 131

この化合物は、最終工程においてイソシアナートが適当なイソチオシアナートと置き換えられること以外は、実施例 26 において 1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 3, 5 - ジメトキシ - フェニル ) - ウレアを製造するために使用したのと同様の方法で製造される。

## 【0205】

実施例 132 および 133 の化合物は同様に製造される。 10

## 【0206】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 3, 4 - ジクロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - シクロ - プロピル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレア - 実施例 134

この化合物は、( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オールの代わりに ( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 3, 4 - ジクロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オールを用いること以外は、実施例 83 における 1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレアと同様に製造される。 20

## 【0207】

実施例 135 ~ 137 の化合物は、適当なハロ - 置換フェノキシ - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

## 【0208】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 3, 4 - ジクロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレア - 実施例 138

この化合物は、( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに ( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 3, 4 - ジクロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は実施例 88 において 1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレアを製造するために使用したのと同様の方法で製造される。 30

## 【0209】

実施例 139 ~ 141 の化合物は、適当なハロ - 置換フェノキシ - アゼチジン化合物を用いて、同様に製造される。

## 【0210】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) - ウレア - 実施例 142 40

この化合物は、( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに ( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、実施例 99 における 1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - [ 1, 3, 4 ] - チアジアゾール - 2 - イル ) - ウレアと同様に製造される。 50

## 【0211】

実施例 143 および 144 の化合物は、適当なハロ - 置換フェノキシ - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

【0212】

1 - { (S) - 3 - [ 3 - (4 - フルオロ - ベンジル) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - (5 - シクロ - プロピル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例 145

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オールの代わりに (S) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - (4 - フルオロ - ベンジル) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オールを用いること以外は、実施例 83 において 1 - { (S) - 3 - [ 3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - (5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレアを製造するために使用したのと同様の方法で製造される。

【0213】

実施例 146 ~ 149 の化合物は、適当なハロ - 置換フェノキシ - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

【0214】

1 - { (S) - 3 - [ 3 - (4 - フルオロ - ベンジル) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - (5 - エチル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例 150

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに (S) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - (4 - フルオロ - ベンジル) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、実施例 88 における 1 - { (S) - 3 - [ 3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - (5 - エチル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【0215】

実施例 151 ~ 154 の化合物は、適当なハロ - 置換フェノキシ - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

【0216】

1 - { (S) - 3 - [ 3 - (4 - フルオロ - ベンジル) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - (5 - エチル - [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 2 - イル) - ウレア - 実施例 155

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに (S) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - (4 - フルオロ - ベンジル) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、実施例 99 における 1 - { (S) - 3 - [ 3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - (5 - エチル - [ 1, 3, 4 ] - チアジアゾール - 2 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【0217】

実施例 156 ~ 159 の化合物は、適当なハロ - 置換フェノキシ - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

【0218】

1 - { (S) - 3 - [ 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンゾイル) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - (5 - シクロ - プロピル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例 160

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オールの代わりに (S) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンジル) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オールを用いること以外は、実施例 83 における 1 - { (S) - 3 - [ 3 - (4 - クロロ - フェノ

10

20

30

40

50

キシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【0219】

実施例161および162の化合物は、適当なハロ - 置換ベンゾイル - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンゾイル) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例163

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンゾイル) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、実施例88における1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【0220】

実施例164および165の化合物は、適当なハロ - 置換ベンゾイル - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

【0221】

1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンゾイル) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ウレア - 実施例166

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - ベンゾイル) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、実施例99における1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] - チアジアゾール - 2 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【0222】

実施例167および168の化合物は、適当なハロ - 置換ベンゾイル - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

【0223】

1 - { (S) - 3 - [3 - フェノキシ - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ウレア - 実施例169

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - フェノキシ - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] - チアジアゾール - 2 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【0224】

1 - { (S) - 3 - [3 - (3 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ウレア - 実施例170

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (3 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、実施例99における1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノ

10

20

30

40

50

キシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] - チアジアゾール - 2 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【0225】

実施例171の化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (3 - フルオロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いて同様に製造される。

【0226】

1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - シクロ - プロピル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例172

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オールの代わりに(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オールを用いること以外は、実施例83における1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【0227】

実施例173～177の化合物は、適当なメチルおよびハロ - 置換フェノキシ / ベンジル / ベンゾイル - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

【0228】

1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例178

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、実施例88における1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【0229】

実施例179および183の化合物は、適当なメチルおよびハロ - 置換フェノキシ / ベンジル / ベンゾイル - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

【0230】

1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ウレア - 実施例184

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、実施例99における1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] - チアジアゾール - 2 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【0231】

実施例185～189の化合物は、適当なメチルおよびハロ - 置換フェノキシ / ベンジル / ベンゾイル - アゼチジン化合物を用いて同様に製造される。

【0232】

1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - ベンジル) - アゼチジン - 1 - イル] - プロ

50

ピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ウレア - 実施例 190

3 - [3 - (4 - クロロ - ベンジル) - アゼチジン - 1 - イル] - プロピルアミン (0.100 mg, 0.418 mmol) および (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 フェニルエステル (0.11 mg, 0.439 mmol) の DMSO 溶液を室温にて 18 時間攪拌し、次いで、酢酸エチルおよび水で分液する。有機相をブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を、溶出液として DCM 中 5% メタノールを用いて、フラッシュシリカクロマトグラフィーにより精製すると、1 - {3 - [3 - (4 - クロロ - ベンジル) - アゼチジン - 1 - イル] - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ウレアを得る。 [M + H] 394.1。 10

【0233】

1 - { (R) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - メチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ウレア - 実施例 191

(R) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - メチル - プロピルアミン (0.145 mg, 0.569 mmol) および (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - カルバミン酸 フェニルエステル (0.142 mg, 0.569 mmol) の DMSO 溶液を室温にて 4 時間攪拌し、次いで酢酸エチルおよび水の間で分液する。有機相をブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥し、そして蒸発させる。粗生成物を熱い酢酸エチルから再結晶すると、1 - { (R) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - メチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ウレアを得る。 [M + H] 410.14。 20

【0234】

1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - イソキサゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例 192

この化合物は、(5 - エチル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - カルバミン酸 フェニルエステルの代わりに (5 - エチル - イソキサゾール - 3 - イル) - カルバミン酸 フェニルエステルを用いること以外は、実施例 88 と同様に製造される。 30

【0235】

実施例 193 ~ 195 の化合物は、適当なカルバミン酸 フェニルエステルを用いて同様に製造される。個々の場合において、関連するヘテロ環は、メチル ヒドラジンを適当なアルキル - ヒドラジンに置き換えること以外は、5 - エチル - 2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イルアミンを製造するために使用したのと同様の方法で製造される。

【0236】

1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - シクロヘプチル - ウレア - 実施例 196

この化合物は、実施例 26 と同様に製造される。 40

【0237】

1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - ウレア - 実施例 197

この化合物は、(S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに (S) - 2 - アミノ - 4 - [3 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、実施例 99 における 1 - { (S) - 3 - [3 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル} - 3 - (5 - エチル - [1, 3, 4] - チアジアゾール - 2 - イル) - ウレアと同様に製造される。 50

## 【0238】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - シクロ - プロピル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレア - 実施例 198

この化合物は、( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オールの代わりに ( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オールを用いること以外は、実施例 83 における 1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレアと同様に製造される。 10

## 【0239】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレア - 実施例 199

この化合物は、( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オール塩酸塩の代わりに ( S ) - 2 - アミノ - 4 - [ 3 - ( 4 - フルオロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - ブタン - 1 - オール塩酸塩を用いること以外は、実施例 88 における 1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - ウレアと同様に製造される。 20

## 【0240】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - メチル - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) - ウレア - 実施例 200

この実施例の化合物は、3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピルアミンの代わりに 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 3 - メチル - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピルアミンを用いること以外は、実施例 192 において 1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) - ウレアを製造するために使用したのと同様の方法で製造される。 [ M + H ] 410 . 2。 30

## 【0241】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) - ウレア - 実施例 201

この化合物は、3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピルアミンの代わりに 3 - [ 3 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピルアミンを用いること以外は、実施例 192 における { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - アゼチジン - 1 - イル ] - プロピル } - 3 - ( 5 - エチル - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) - ウレアと同様に製造される。 [ M + H ] 430 . 1。 40

## 【0242】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1 - ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イル - メチル ) - ウレア - 実施例 202

この化合物は、( 5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル ) - カルバミン酸 フェニルエステルの代わりに ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イル - メチル ) - カルバミン酸 フェニルエステルを用いること以外は、実施例 88 と同様に製造される。

## 【0243】

1 - { ( S ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロ - フェノキシ ) - アゼチジン - 1 - イル ] - 1

50

- ヒドロキシメチル - プロピル } - 3 - シクロペンチル - ウレア - 実施例 203  
この化合物は、実施例 26 と同様に製造される。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	A 6 1 K 31/397
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/4427	(2006.01)	A 6 1 K 31/4427
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/08
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ダーレン・マーク・レ・グランド  
 英国アールエイチ12・5エイピー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ワインブルハースト・  
 ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

(72)発明者 クライブ・マッカーシー  
 スイス国、4056バーゼル、リヒトシュトラーセ35、ノバルティス アクチングゼルシ  
 ャフト

(72)発明者 クライブ・ピクター・ウォーカー  
 英国アールエイチ12・5エフアール、ホーシャム、ルーク・ウェイ31番

(72)発明者 ジョン・ジェイムズ・ウッズ  
 英国アールエイチ12・5エイピー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ワインブルハースト・  
 ロード、ノバルティス・ホーシャム・リサーチ・センター

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第99/004794(WO, A1)  
 国際公開第02/012187(WO, A1)  
 特開平11-147872(JP, A)  
 国際公開第00/038680(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 205/00  
 C07D 401/00  
 C07D 403/00  
 C07D 405/00  
 C07D 409/00  
 C07D 413/00  
 C07D 417/00  
 A61K 31/33-33/44  
 A61P 1/00-43/00

(89)

JP 4332433 B2 2009.9.16

CAPLUS/REGISTRY/MARPAT(STN)