

(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 I

C O 7 D 205/04 (2006.01) C O 7 D 205/04 C S P
C O 7 D 401/12 (2006.01) C O 7 D 401/12
C O 7 D 403/12 (2006.01) C O 7 D 403/12
C O 7 D 405/12 (2006.01) C O 7 D 405/12
C O 7 D 409/12 (2006.01) C O 7 D 409/12

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) 国際出願番号 PCT/EP2003/002715
 (87) 国際公開番号 W02003/077907
 (87) 国際公開日 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) 優先権主張国 英国 (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) 優先権主張国 英国 (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
 ユトラーセ 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (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

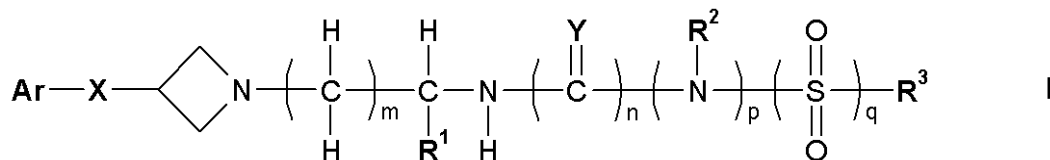
(54) 【発明の名称】 CCR-3 レセプターアンタゴニストとしてのアゼチジン誘導体

(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 C₁ - C₄ - 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；

R¹ は、水素、所望によりヒドロキシまたは C₁ - C₄ - アルコキシにより置換されていてもよい C₁ - C₄ - 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 - C₁ - C₄ - 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 C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - 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 C₁ - C₄ - アルキル、もしくはナフチルにより置換された C₁ - C₄ - アルキルであり；

R² は、水素、または C₁ - C₄ - アルキルであり、そして

R³ は、フェニルまたはフェノキシにより置換された C₁ - C₄ - アルキル、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る。）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 $C_1 - C_4$ - アルキルであるか、あるいは R^3 は、所望によりベンゾ基が縮合している $C_5 - C_8$ - 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る複素環基（この複素環基は、所望によりハロゲン、 $C_1 - C_4$ - アルコキシにより置換されている $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $-SO_2 - C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル、フェニル、フェニル - $C_1 - C_4$ - アルキルおよび $C_2 - C_4$ - アルキニルから選択される基により置換されている。）、もしくはフェニル、フェノキシまたはナフチルであり、

10

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、 $-SO_2NH_2$ 、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、 $-SO_2 - C_1 - C_8$ - アルキル、 $-C_1 - C_8$ - アルコキシカルボニル、所望により窒素原子上で $C_1 - C_8$ - アルキルにより置換されている $C_1 - C_8$ - アシルアミノ、アミノカルボニル、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノ - カルボニル、ジ（ $C_1 - C_4$ - アルキル）アミノおよびジ（ $C_1 - C_8$ - 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る、

20

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る N - 複素環を有する複素環基（この複素環基は、所望により $C_1 - C_8$ - アルキル、 $C_1 - C_8$ - アルコキシ、 $C_3 - C_{10}$ - 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る。）を示し；

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；

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。]

30

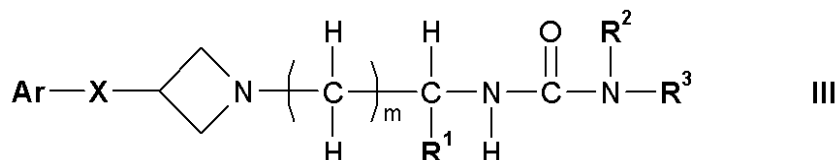
で示される化合物。

【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

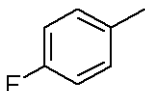
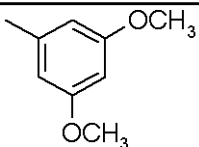
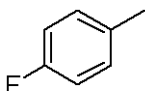
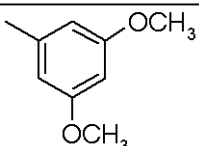
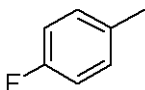
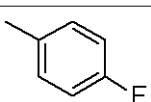
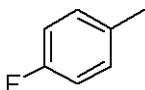
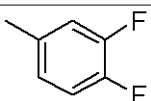
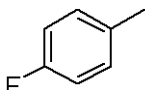
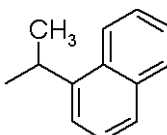
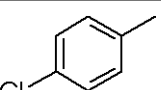
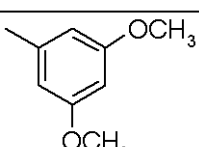
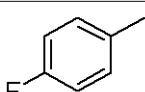
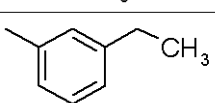
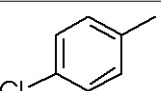
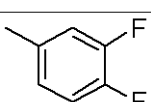
【化2】



40

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

【表 1】

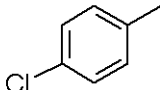
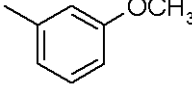
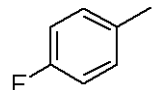
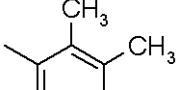
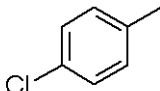
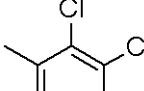
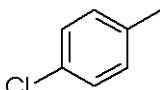
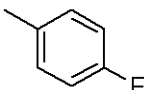
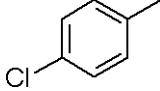

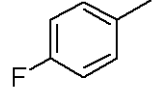
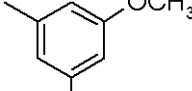
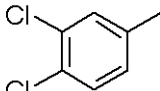
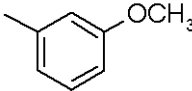
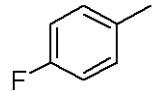
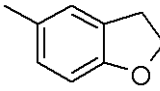
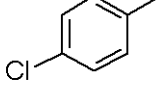
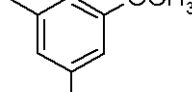
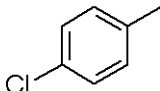
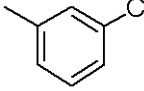
A r	X	m	R ¹	R ²	R ³
	—O—	2	H	—H	
	—O—	2	CH ₂ OH	—H	
	—O—	2	H	—H	
	—O—	2	H	—H	
	—O—	2	H	—H	
	—O—	2	CH ₂ OH	—H	
	—O—	2	H	—H	
	—O—	2	CH ₂ OH	—H	

10

20

30

【表 2】

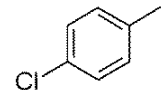
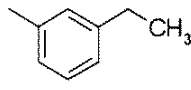
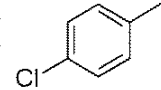
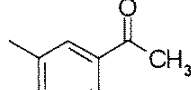
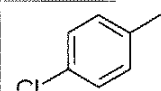
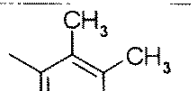
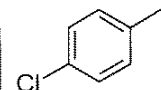
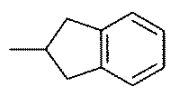
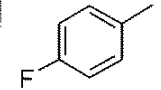
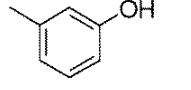
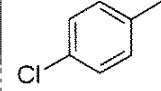
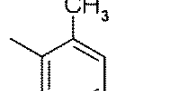
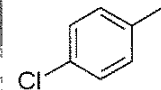
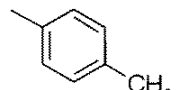
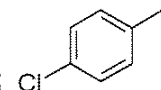
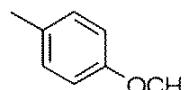
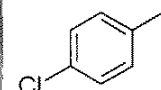
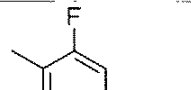
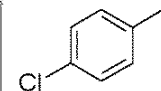
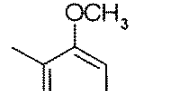
	—O—	2	CH ₂ OH	—H	
	—O—	2	H	—H	
	—O—	2	CH ₂ OH	—H	
	—O—	2	CH ₂ OH	—H	
	—O—	2	CH ₂ OH	—H	
	—C (=O) —	2	CH ₂ OH	—H	
	—O—	2	CH ₂ OH	—H	
	—O—	2	H	—H	
	—C (=O) —	2	CH ₂ OH	—H	
	—O—	2	CH ₂ OH	—H	

10

20

30

【表 3】

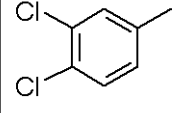
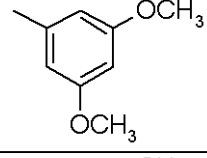
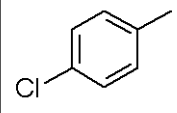
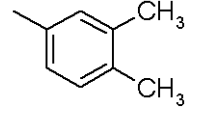
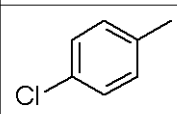
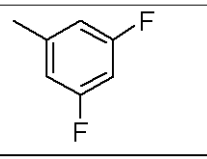
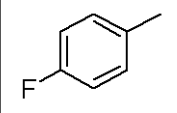
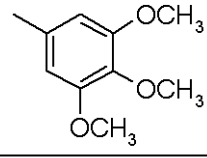
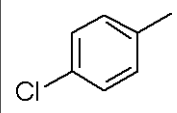
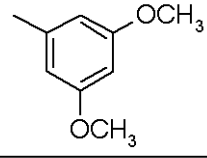
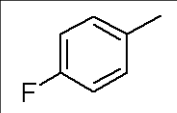
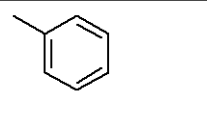
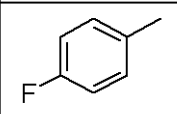
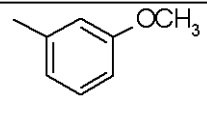
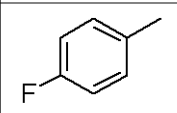
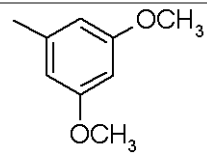
	- O -	2	CH ₂ OH	- H	
	- O -	2	CH ₂ OH	- H	
	- O -	2	CH ₂ OH	- H	
	- O -	2	CH ₂ OH	- H	
	- O -	2	H	- H	
	- O -	2	CH ₂ OH	- H	
	- O -	2	CH ₂ OH	- H	
	- O -	2	CH ₂ OH	- H	
	- O -	2	CH ₂ OH	- H	
	- O -	2	CH ₂ OH	- H	

10

20

30

【表 4】

	$-\text{C} (= \text{O}) -$	2	CH_2OH	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	CH_2OH	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	CH_2OH	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	CH_2OH	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	H	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	2	H	$-\text{CH}_3$	
	$-\text{O}-$	2	H	$-\text{H}$	
	$-\text{O}-$	3	H	$-\text{H}$	

10

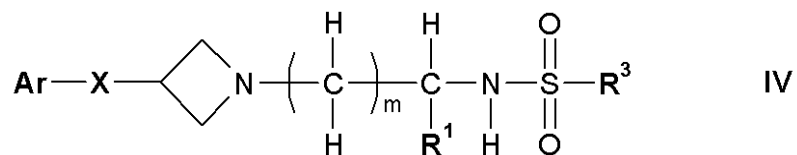
20

30

で示される化合物；

(i i) 式 I V

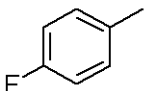
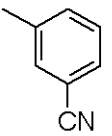
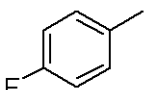
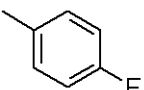
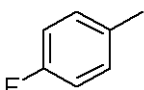
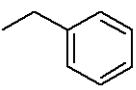
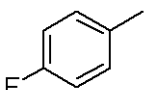
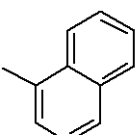
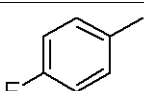
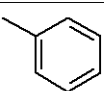
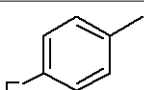
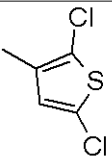
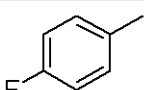
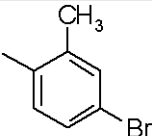
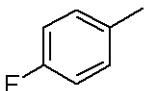
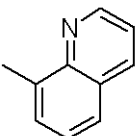
【化 3】



40

[式中、mは2であり、XはOであり、R¹は水素であり、そしてArおよびR³は、以下の表に示すとおりである。]

【表 5】

A r	R ³
	
	
	
	
	
	
	
	

10

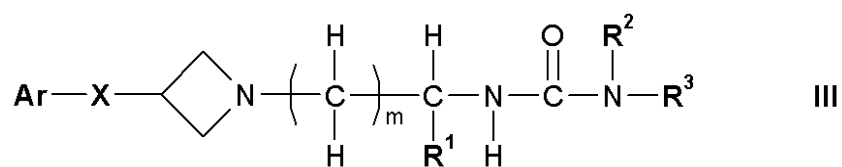
20

30

で示される化合物；

(i i i) 式 I I I

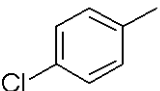

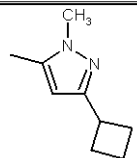
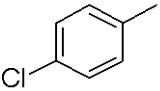

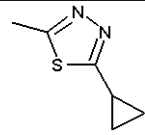
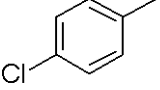
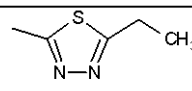
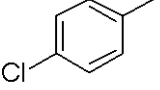

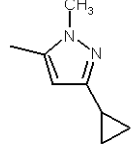
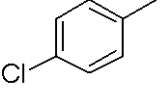

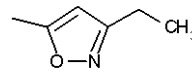
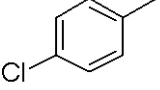

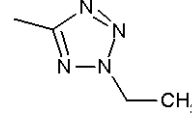
【化 4】



40

[式中、mは2であり、R²は水素であり、そしてA r、X、R¹およびR³は、以下の表に示すとおりである。]

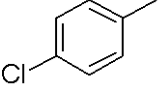

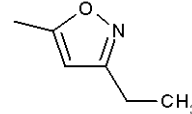
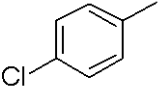

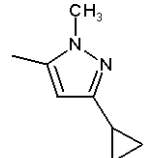
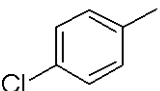

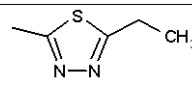
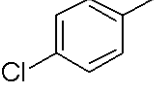

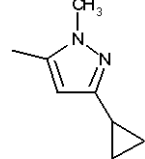
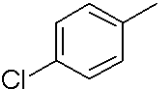

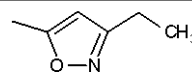
【表 6】

A r	X	R ¹	R ³
	—O—		
	—O—		
	—O—	—H	
	—CH ₂ —		
	—CH ₂ —		
	—CH ₂ —		

10

20

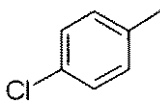

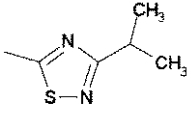
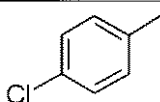

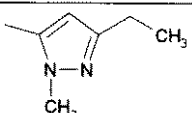
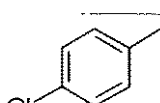

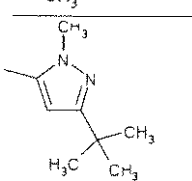
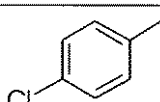

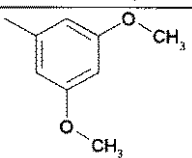
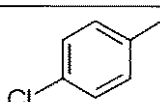

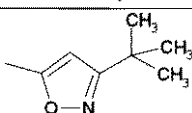
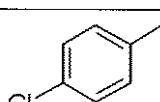

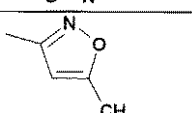
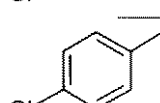

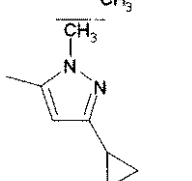
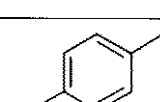

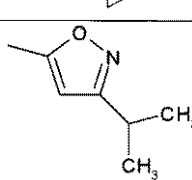
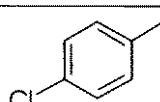

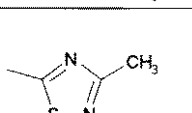
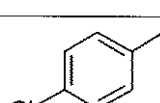

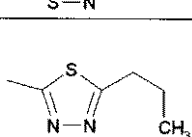
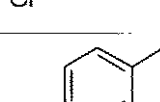

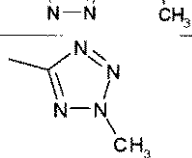
【表 7】

	—CH ₂ —		
	—CH ₂ —		
	—CH ₂ —		
	—O—		
	—O—		

30

40

【表 8】

	-O-		
	-O-		
	-O-		
	-CH ₂ -		
	-O-		
	-O-		
	-O-		
	-O-		
	-O-		
	-O-		
	-O-		

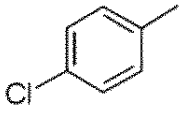

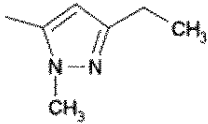
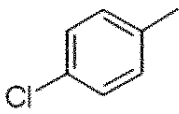
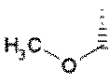
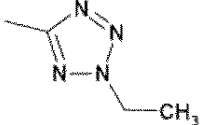
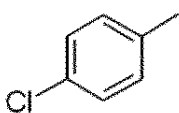
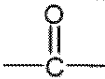

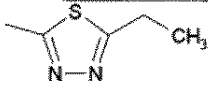
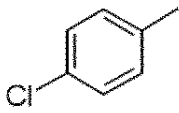

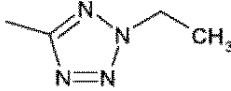
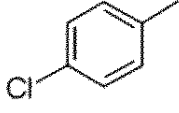

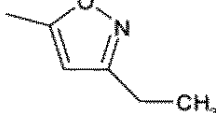
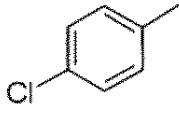
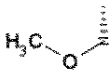
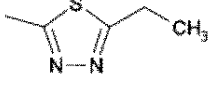
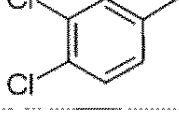

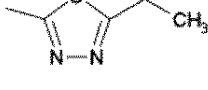
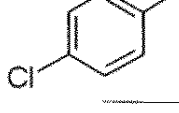


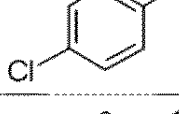

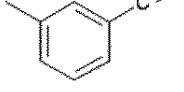
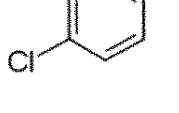

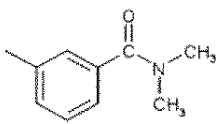
10

20

30

40

【表 9】

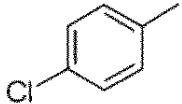

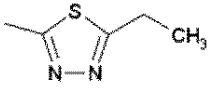
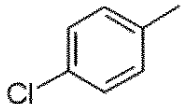

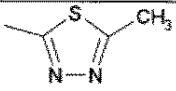
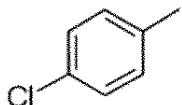

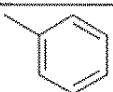
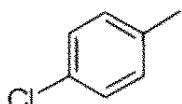

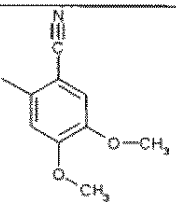
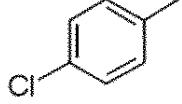

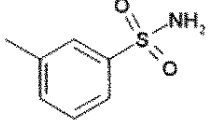
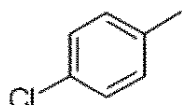

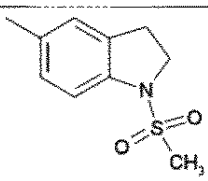
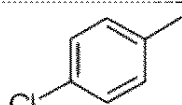

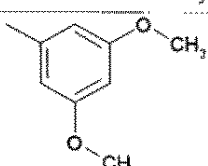
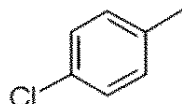

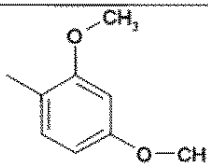
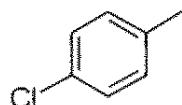

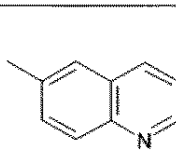
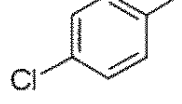

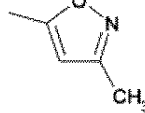
	—O—		
	—O—		
			
	—O—		
	—O—		
	—O—		
	—O—		
	—O—		
	—O—		
	—O—		

10

20

30

【表 10】

	- O -		
	- O -		
	- O -		
	- O -		
	- O -		
	- O -		
	- CH ₂ -		
	- O -		
	- O -		
	- O -		

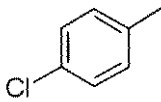


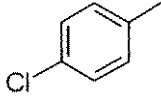

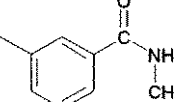
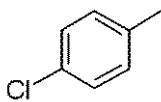

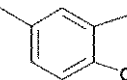
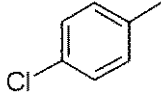

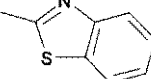
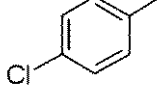


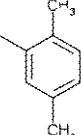
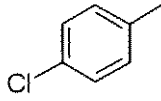

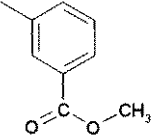
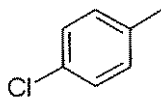

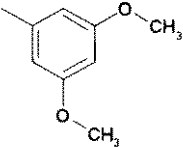
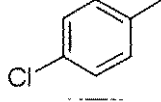

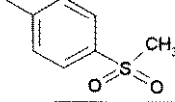
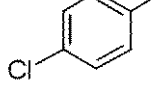

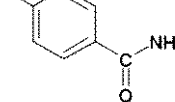
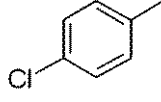

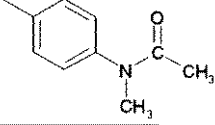
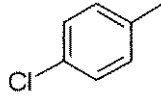


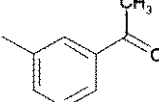
10

20

30

40

【表 1 1】

	-O-	HO- 	
	-O-	HO- 	
	-O-	HO- 	
	-O-	HO- 	
		HO- 	
	-O-	HO- 	
	-O-	H ₃ C-O- 	
	-O-	HO- 	
	-O-	HO- 	
	-O-	HO- 	
		HO- 	

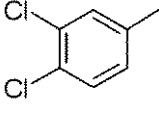

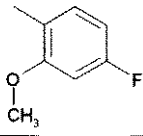
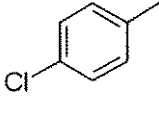
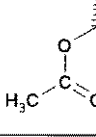
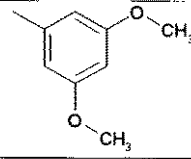
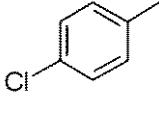

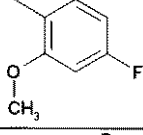
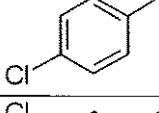

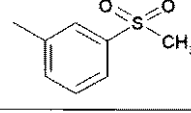
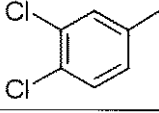

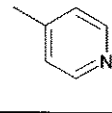
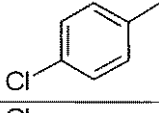

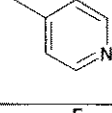
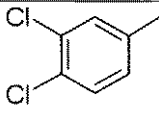

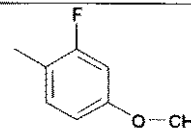
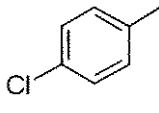

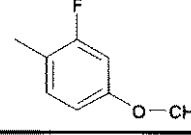
10

20

30

40

【表 1 2】

	—O—		
	—O—		
	—O—		
	—O—		
	—O—		
	—O—		
	—O—		
	—O—		

10

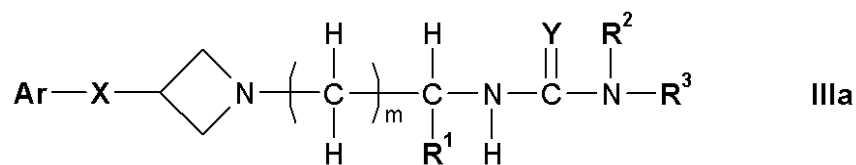
20

30

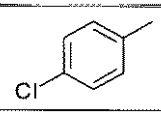

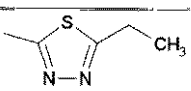
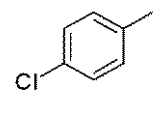

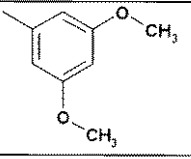
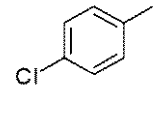

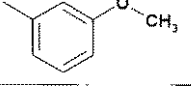
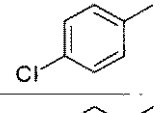

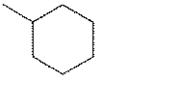
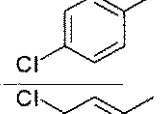

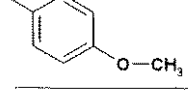
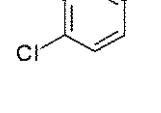

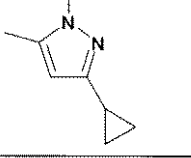
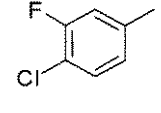

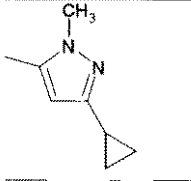
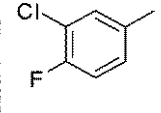

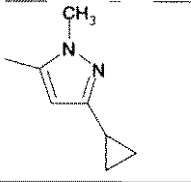
で示される化合物；および

(iv) 式 III a

【化 5】

[式中、Ar、X、m、R¹、Y、R² および R³ は、以下の表に示すとおりである。]

【表 13】

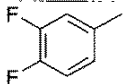

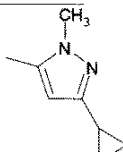
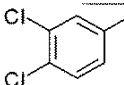

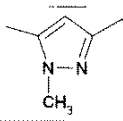
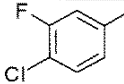

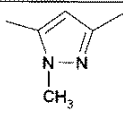
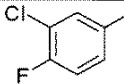

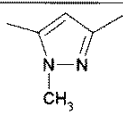
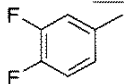

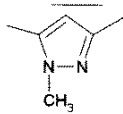
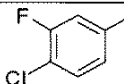

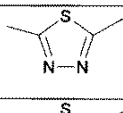
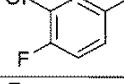

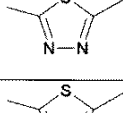
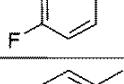

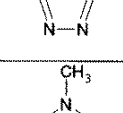
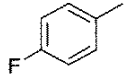

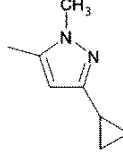
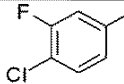

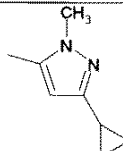
A ^r	X	m	R ¹	Y	R ²	R ³
	-O —	1		O	H	
	-O —	2		O	-CH 3	
	-O —	2		S	H	
	-O —	2		S	H	
	-O —	2		S	H	
	-O —	2		O	H	
	-O —	2		O	H	
	-O —	2		O	H	

10

20

30

【表 1 4】

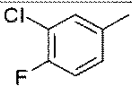

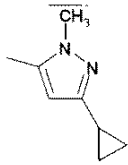
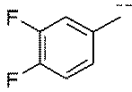

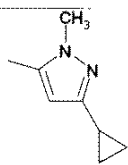
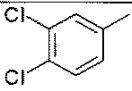

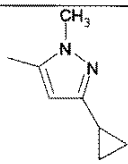
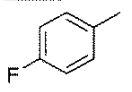

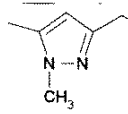
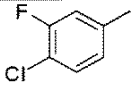

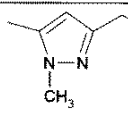
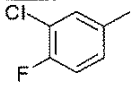

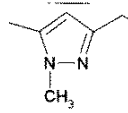
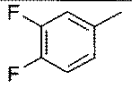

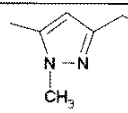
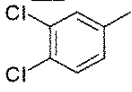

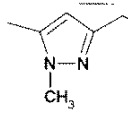
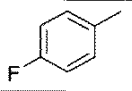

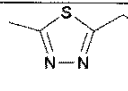
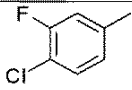

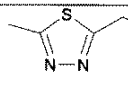
	—O—	2		O	H	
	—O—	2		O	H	
	—O—	2		O	H	
	—O—	2		O	H	
	—O—	2		O	H	
	—O—	2		O	H	
	—O—	2		O	H	
	—O—	2		O	H	
	—C— $\text{H}_2\text{—}$	2		O	H	
	—C— $\text{H}_2\text{—}$	2		O	H	

10

20

30

【表 15】

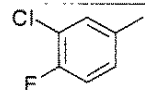

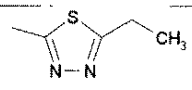
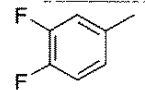

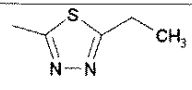
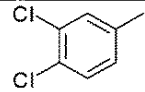

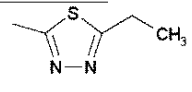
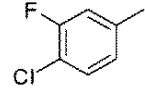

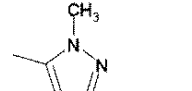
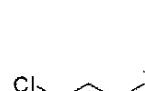

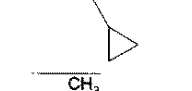
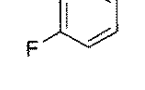

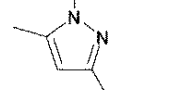
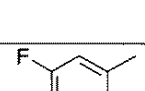

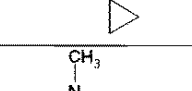
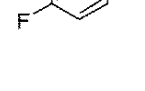

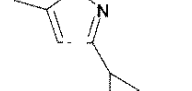
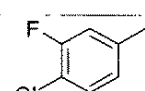

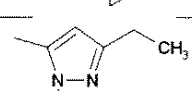
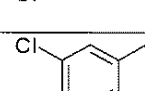

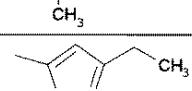
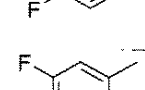

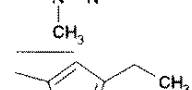
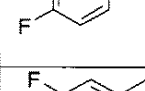

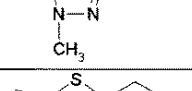
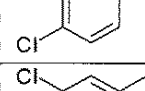

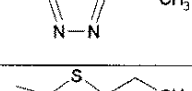
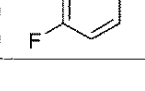

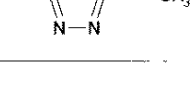
	$\begin{matrix} -C- \\ H_2- \end{matrix}$	2		O	H	
	$\begin{matrix} -C- \\ H_2- \end{matrix}$	2		O	H	
	$\begin{matrix} -C- \\ H_2- \end{matrix}$	2		O	H	
	$\begin{matrix} -C- \\ H_2- \end{matrix}$	2		O	H	
	$\begin{matrix} -C- \\ H_2- \end{matrix}$	2		O	H	
	$\begin{matrix} -C- \\ H_2- \end{matrix}$	2		O	H	
	$\begin{matrix} -C- \\ H_2- \end{matrix}$	2		O	H	
	$\begin{matrix} -C- \\ H_2- \end{matrix}$	2		O	H	
	$\begin{matrix} -C- \\ H_2- \end{matrix}$	2		O	H	
	$\begin{matrix} -C- \\ H_2- \end{matrix}$	2		O	H	

10

20

30

【表 16】

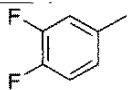


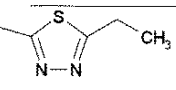
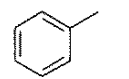


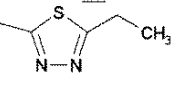
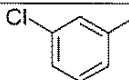


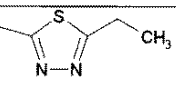
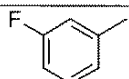


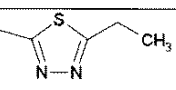
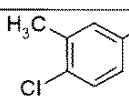


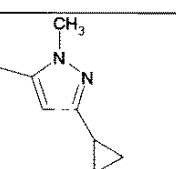
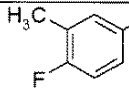


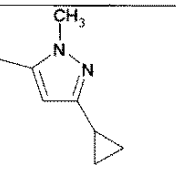
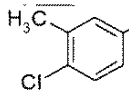


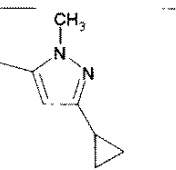
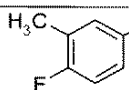


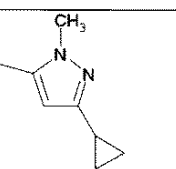
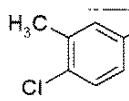


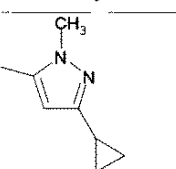
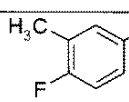


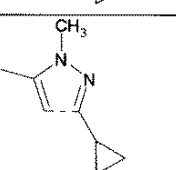
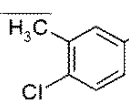


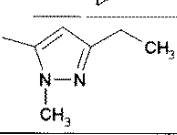
	—C— $\text{H}_2\text{—}$	2		O	H	
	—C— $\text{H}_2\text{—}$	2		O	H	
	—C— $\text{H}_2\text{—}$	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	
	—C=O—	2		O	H	

10

20

30

【表 17】

		2		O	H	
		2		O	H	
		2		O	H	
		2		O	H	
		2		O	H	
		2		O	H	
		2		O	H	
		2		O	H	
		2		O	H	
		2		O	H	
		2		O	H	

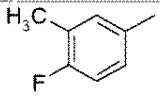

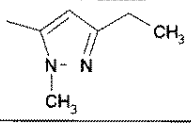
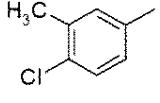

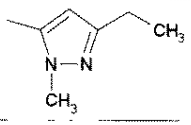
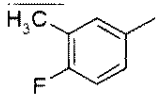

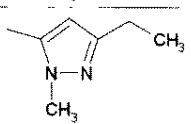
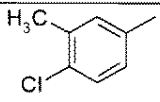

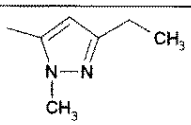
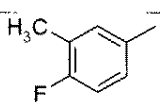

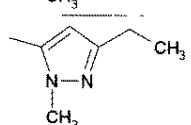
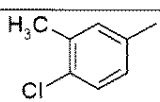

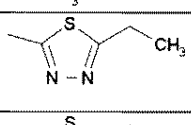
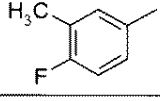

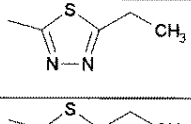
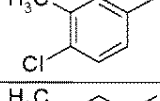

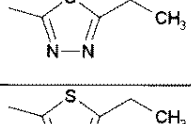
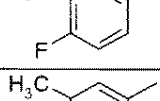

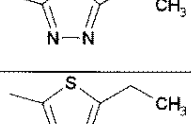
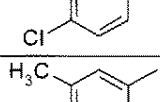

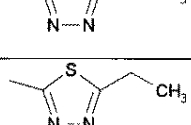
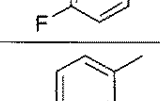

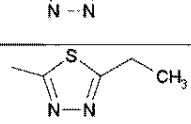
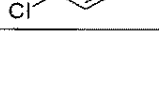

10

20

30

40

【表 18】

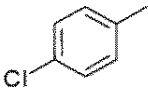
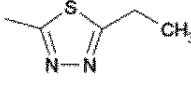
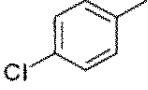
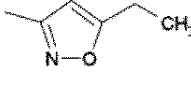
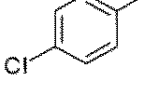
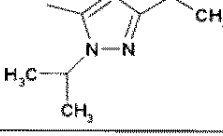
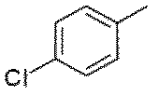
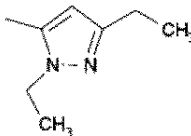
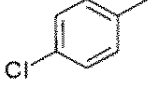
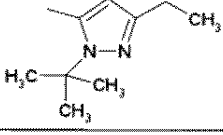
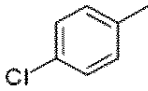
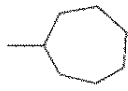
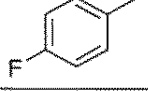
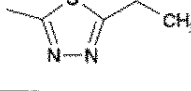
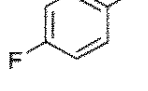
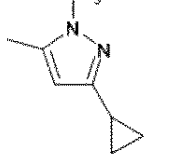
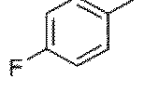
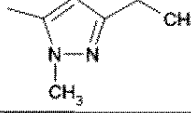
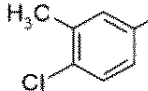
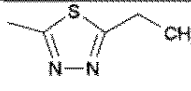
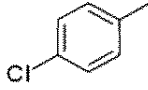
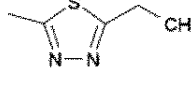
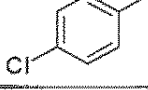

	—O—	2		O	H	
	—C— $\text{H}_2\text{—}$	2		O	H	
	—C— $\text{H}_2\text{—}$	2		O	H	
	—C(=O)—	2		O	H	
	—C(=O)—	2		O	H	
	—O—	2		O	H	
	—O—	2		O	H	
	—C— $\text{H}_2\text{—}$	2		O	H	
	—C— $\text{H}_2\text{—}$	2		O	H	
	—C(=O)—	2		O	H	
	—C(=O)—	2		O	H	
	—C— $\text{H}_2\text{—}$	2	H	O	H	

10

20

30

【表 19】

	$\begin{matrix} -C \\ H_2- \end{matrix}$	2	$\begin{matrix} -CH \\ 3 \end{matrix}$	O	H		10
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	$\begin{matrix} HO- \\ \text{H} \end{matrix}$	O	H		
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	$\begin{matrix} HO- \\ \text{H} \end{matrix}$	O	H		
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	$\begin{matrix} HO- \\ \text{H} \end{matrix}$	O	H		
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	$\begin{matrix} HO- \\ \text{H} \end{matrix}$	O	H		20
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	$\begin{matrix} HO- \\ \text{H} \end{matrix}$	O	H		
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	$\begin{matrix} HO- \\ \text{H} \end{matrix}$	O	H		
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	$\begin{matrix} HO- \\ \text{H} \end{matrix}$	O	H		
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	$\begin{matrix} HO- \\ \text{H} \end{matrix}$	O	H		30
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	H	O	H		
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	H	O	H		
	$\begin{matrix} -O \\ - \end{matrix}$	2	$\begin{matrix} HO- \\ \text{H} \end{matrix}$	O	H		

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

10

20

30

40

50

載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

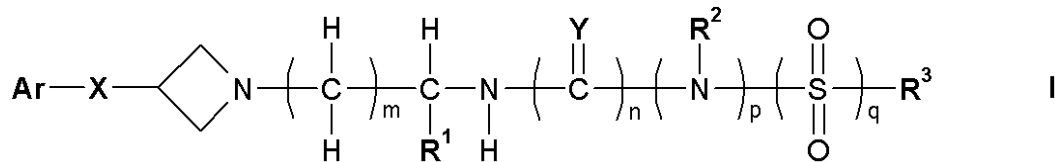
【0001】

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】



10

〔式中、

Arは、所望によりハロゲン、C₁-C₈-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；

R¹は、水素、あるいは、所望によりヒドロキシ、C₁-C₈-アルコキシ、アシルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C₁-C₈-アルコシカルボニル、-N(R⁴)R⁵、-CON(R⁶)R⁷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C₁-C₈-アルキルであり；

20

R²は、水素、C₁-C₈-アルキルまたはC₃-C₁₀-シクロアルキルであり、そしてR³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C₁-C₈-アルキルであるか、あるいはR³は、所望によりベンゾ基が縮合していてもよいC₃-C₁₀-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、上記したいずれのフェニル、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、アシル、ニトロ、-SO₂NH₂、所望によりC₁-C₈-アルコキシにより置換されていてもよいC₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-ハロアルキル、C₁-C₈-アルコキシ、C₁-C₈-ハロアルコキシ、C₁-C₈-アルキルチオ、-SO₂-C₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-アルコシカルボニル、所望により窒素原子上でC₁-C₈-アルキルにより置換されていてもよいC₁-C₈-アシルアミノ、C₁-C₈-アルキルアミノ、アミノカルボニル、C₁-C₈-アルキルアミノ-カルボニル、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノカルボニル、ジ(C₁-C₈-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、

30

あるいはR²およびR³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；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素またはC₁-C₈-アルキルであるか、あるいはR⁴は水素であり、そしてR⁵はヒドロキシ-C₁-C₈-アルキル、アシル、-SO₂R⁸または-CON(R⁶)R⁷であるか、あるいはR⁴およびR⁵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；

40

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、水素またはC₁-C₈-アルキルであるか、あるいはR⁶およびR⁷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；

R⁸は、C₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-ハロアルキル、または所望によりC₁-C₈-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-、-CH₂-、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

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、直鎖または分枝鎖ペンチル、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、ビスシクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロオクチル、ビスシクロノニル、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

50

で定義した $C_1 - C_8$ - 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 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル（ここで、 $C_1 - C_8$ - アルキルは、上で述べた $C_1 - C_8$ - 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 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル（ここで、 $C_3 - C_8$ - 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 $C_6 - C_{10}$ - 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 $C_6 - C_{10}$ - アリール - $C_1 - C_4$ - 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、 $C_1 - C_4$ - 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 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニルオキシ（ここで、 $C_1 - C_8$ - アルキルは、上で述べた $C_1 - C_8$ - 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 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニルオキシ（ここで、 $C_3 - C_8$ - 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 $C_6 - C_{10}$ - 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 $C_6 - C_{10}$ - アリール - $C_1 - C_4$ - 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 $C_6 - C_{10}$ - アリールオキシ - $C_1 - C_8$ - 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 $C_1 - C_8$ - アルコキシ、ハロゲン、 $C_1 - C_8$ - アルキルカルボニル、アミノスルホニル、 $C_1 - C_8$ - アルキルアミノスルホニルおよびジ（ $C_1 - C_8$ - 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、 $C_1 - C_4$ - 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 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - 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 - $C_1 - C_4$ - 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「 $C_1 - C_8$ - 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 $C_1 - C_8$ - アルコキシを示す。

【0017】

本明細書において使用される「ジ - （ $C_1 - C_8$ - 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 $C_1 - C_8$ - アルキル（2つの $C_1 - C_8$ - 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

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C₁-C₈-アルキル、シアノまたはニトロ基により、あるいはC₁-C₈-
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R³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。R³は、たとえば、ハロ
ゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アルコキシ
カルボニル、C₁-C₄-ハロアルコキシ、-CO-NH₂、ジ(C₁-C₄-アルキル
)アミノカルボニルメトキシ、所望によりC₁-C₄-アルコキシにより置換されてい
てもよいC₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルキルカルボ
ニル、C₁-C₄-アルキルチオ、-SO₂-NH₂、-SO₂-C₁-C₄-アルキル
、ジ(C₁-C₄-アルキル)アミノ、C₁-C₄-アルキルアミノカルボニルまたはC₁-
C₄-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R³は、好ましくは、シアノ、ハ
ロゲン、所望によりC₁-C₄-アルコキシにより置換されていてもよいC₁-C₄-ア
ルキル、C₁-C₄-アルキルカルボニル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-アル
コキシカルボニル、-CO-NH₂、-SO₂-NH₂、-SO₂-C₁-C₄-アルキ
ル、C₁-C₄-アルキル-アミノカルボニル、ジ(C₁-C₄-アルキル)アミノカル
ボニル-メトキシまたはC₁-C₄-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、R³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、C₁-
C₄-アルコキシまたはジ(C₁-C₄-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C₁-C₄-アルコキシ基に対してパラ位の、C₁-C₄-
アルコキシ、ハロゲン、シアノまたはC₁-C₄-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】

R³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C₁-C₄-ア
ルキルである場合、フェノキシ上の当該置換基(複数可)は、たとえば、ハロゲン、シ
アノ、C₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-アルコキシまたはC₁-C₈-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R³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C₁-
C₄-アルコキシにより置換されていてもよいC₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-
アルコキシ、-SO₂-C₁-C₈-アルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル、フェニ

10

20

30

40

50

ル、フェニル - C₁ - C₄ - アルキルおよび C₂ - C₄ - 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 R² および R³ は、たとえば、所望によりベンゼン環に縮合していてもよい 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 C₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - アルコキシ、C₃ - C₁₀ - 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 C₁ - C₈ - アルキルとしての R¹ は、好ましくは、所望により置換されていてもよい C₁ - C₄ - アルキル、とりわけ C₁ - C₄ - アルキルあるいは置換メチルまたはエチルであり得る。R¹ 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 C₃ - C₁₅ - 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 C₃ - C₁₅ - 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 C₅ - または C₆ - 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 C₃ - C₁₅ - 炭素環基は、たとえば、C₆ - C₁₅ 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 C₁ - C₈ - アルキル、C₁ - C₈ - アルコキシ、ハロゲン、シアノ、- CON(R⁴)R⁵、- SO₂N(R⁴)R⁵ もしくは C₁ - C₈ - アルキルスルホニルアミノ (ここで、R⁴ および R⁵ 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 個の窒素、または 1 個の酸素および 1 もしくは 2 個の窒素、または 1 個の硫黄および 1 もしくは 2 個の窒素を有し得る。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、R¹ が水素またはヒドロキシもしくは C₁ - C₄ - アルコキシにより置換された C₁ - C₄ - 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 C₁ - C₈ - 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；R¹ は、水素、所望によりヒドロキシもしくは C₁ - C₈ - アルコキシにより置換されていてもよい C₁ - C₄ - 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 - C₁ - C₄ - 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 C₁ - C₈ - アルコキシ、C₁ - C₈ - 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 C₁ - C₈ - アルキル、あるいはナフチルにより置換された C₁ - C₈ - アルキルであり；R² は水素または C₁ - C₈ - アルキルであり、そして R³ はフェニルもしくはフェノキシにより置換された C₁ - C₈ - アルキル、またはベンゾイルオキシもしくはフェノキシ - C₁ - C₈ - 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 C₁ - C₈ - アルコキシ、C₁ - C₈ - 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 C₁ - C₈ - アルキル、またはナフチルにより置換された C₁ - C₈ - 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いてもよい $C_3 - C_8$ - 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 $-CH_2-$ 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、

Ar 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；

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 $-CH_2-$ 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、

Ar 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、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-C$

10

20

30

40

50

ON(R⁶)R⁷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C₁-C₈-アルキルであり；

R²は水素またはC₁-C₈-アルキルであり、そしてR³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C₁-C₈-アルキルであるか、あるいはR³は、所望によりベンゾ基に縮合していてもよいC₃-C₁₀-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、-SO₂NH₂、所望によりC₁-C₈-アルコキシにより置換されていてもよいC₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-ハロアルキル、C₁-C₈-アルコキシ、C₁-C₈-ハロアルコキシ、C₁-C₈-アルキルチオ、-SO₂-C₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-アルコキシカルボニル、所望により窒素原子上でC₁-C₈-アルキルにより置換されていてもよいC₁-C₈-アシルアミノ、C₁-C₈-アルキルアミノ、アミノカルボニル、C₁-C₈-アルキルアミノ-カルボニル、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノ、ジ(C₁-C₈-アルキル)アミノカルボニル、ジ(C₁-C₈-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R²およびR³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；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素またはC₁-C₈-アルキルであるか、あるいはR⁴は水素であり、そしてR⁵はヒドロキシ-C₁-C₈-アルキル、アシル、-SO₂R⁸または-CON(R⁶)R⁷であるか、あるいはR⁴およびR⁵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；

R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、水素またはC₁-C₈-アルキルであるか、あるいはR⁶およびR⁷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；

R⁸は、C₁-C₈-アルキル、C₁-C₈-ハロアルキル、または所望によりC₁-C₈-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-、-CH₂-、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；

R¹は、水素、ヒドロキシもしくはC₁-C₄-アルコキシにより置換されたC₁-C₄-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-C₁-C₄-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C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-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C₁-C₄-アルキル、あるいはナフチルにより置換されたC₁-C₄-アルキルであり；

R²は、水素またはC₁-C₄-アルキルであり、そしてR³は、フェニルまたはフェノキシにより置換されたC₁-C₄-アルキル、あるいはベンゾイルオキシまたはフェノキシ-C₁-C₄-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C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-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C₁-C₄-アルキル、あるいはナフチルにより置換されたC₁-C₄-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 $C_5 - C_8$ - 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 $-CH_2-$ 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、Ar 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、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-CON(R^6)R^7$ 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、 $-SO_2R^8$ または $-CON(R^6)R^7$ 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、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、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。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

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；

R¹ は、水素、ヒドロキシもしくは C₁ - C₄ - アルコキシにより置換された C₁ - C₄ - アルキル、ベンゾイルオキシまたはフェノキシ - C₁ - C₄ - 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 C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - 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る] により置換された C₁ - C₄ - アルキル、あるいはナフチルにより置換された C₁ - C₄ - アルキルであり；

R² は、水素または C₁ - C₄ - アルキルであり、そして R³ は、フェニルまたはフェノキシにより置換された C₁ - C₄ - アルキル、あるいはベンゾイルオキシまたはフェノキシ - C₁ - C₄ - 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 C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - 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る] により置換された C₁ - C₄ - アルキル、あるいはナフチルにより置換された C₁ - C₄ - アルキルであるか、あるいは R³ は、所望によりベンゾ基に縮合している C₅ - C₈ - 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、C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - ハロアルコキシ、C₁ - C₄ - アルキル、C₁ - C₄ - アルキルカルボニル、C₁ - C₄ - アルキルチオ、ジ (C₁ - C₄ - アルキル) アミノまたは C₁ - C₄ - 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る) もよく、あるいは R² および R³ 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る N - 複素環を有する複素環基を示し；

X は、- O -、- C (= O) - または - C H₂ - であり；

Y は、酸素であり；そして

m は、2、3 または 4 である、

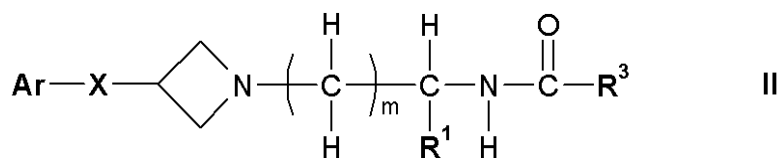
化合物が含まれる。

【 0 0 3 2 】

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 I

【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；

R¹ は、水素、ヒドロキシもしくは C₁ - C₄ - アルコキシにより置換された C₁ - C₄ - アルキル、ベンゾイルオキシもしくはフェノキシ - C₁ - C₄ - 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 C₁ - C₄ - アルコキシ、C₁ - C₄ - 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る] により置換された C₁ - C₄ - アルキル、あるいはナフチルにより置換された C₁ - C₄ - アルキルであり；

R³ は、ハロゲン、シアノ、ジ (C₁ - C₄ - アルキル) アミノ、C₁ - C₄ - アルキルカルボニルアミノまたは C₁ - C₄ - アルコキシから選択される 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るか、あるいは R^3 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^3 は、所望によりハロゲン、シアノ、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルコキシまたは $C_1 - C_4$ -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 $C_1 - C_4$ -アルキルであるか、あるいは R^3 は、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 $C_1 - C_4$ -アルキルであるか、あるいは R^3 は、所望によりハロゲン、 $C_1 - C_4$ -アルコキシおよび $C_1 - C_4$ -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

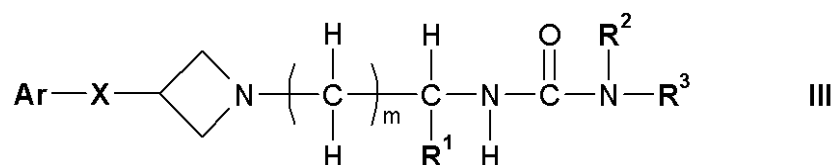
mは、2または3である。〕

で示される化合物。

【0033】

(2)式I I I

【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^1 は、水素、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、 $C_5 - C_9$ -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、 $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニルもしくは $C_1 - C_4$ -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 $C_1 - C_4$ -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- $C_1 - C_4$ -アルキル、ナフチルにより置換された $C_1 - C_4$ -アルキル、またはベンゾ基に縮合した $C_5 - C_6$ -シクロアルキルであるか、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、所望により2までの $C_1 - C_4$ -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I I I

〔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^1 は、水素、またはヒドロキシ、 $C_1 - C_4$ -アルコキシもしくは $C_1 - C_4$ -アシルオキシにより置換された $C_1 - C_4$ -アルキルであり；

R^2 は、水素であり；

R^3 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 $C_1 - C_4$ - アルキル、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキルおよび $-SO_2 - C_1 - C_4$ - 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複素環基であるか、あるいは、 R^3 は、所望により、ハロゲン、シアノ、所望により $C_1 - C_4$ - 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、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ - アルコキシ、 $C_1 - C_4$ - アルコキシカルボニル、($C_1 - C_4$ - アルキル)アミノカルボニル、ジ($C_1 - C_4$ - アルキル)アミノカルボニル、アミノカルボニル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2 - C_1 - C_4$ - アルキル、および所望により窒素原子上で $C_1 - C_4$ - アルキルにより置換されていてもよい $C_1 - C_4$ - 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、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ または $-C(=O)-$ であり；そして

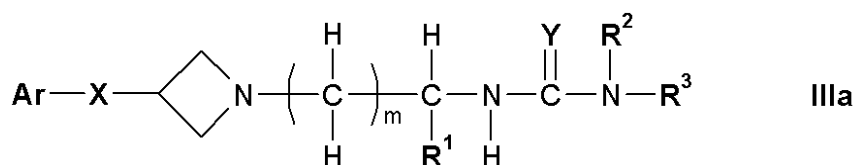
m は、2である。]

で示される化合物。

【0035】

(4) 式 I I I a

【化4】



〔式中、

Ar 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 $C_1 - C_4$ - 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^1 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 $C_1 - C_4$ - 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；

R^3 は、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキルであるか、あるいは R^3 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 $C_1 - C_4$ - アルキルおよび $C_3 - C_6$ - 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^3 は、 $C_1 - C_4$ - アルコキシにより置換されたフェニルであり；

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

Y は、O または S であり；そして

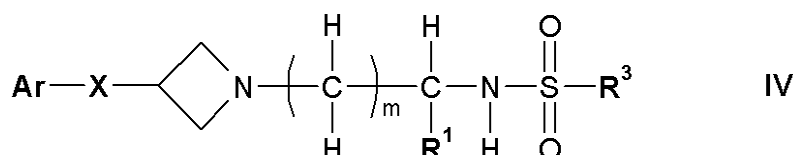
m は、1 または 2 である。]

で示される化合物。

【0036】

(5) 式 I V

【化5】



10

20

30

40

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；

R¹は、水素、またはヒドロキシもしくはC₁-C₄-アルコキシにより置換されたC₁-C₄-アルキルであり；

R³は、所望によりハロゲン、C₁-C₄-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R³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R³は、フェニル-C₁-C₄-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。〕

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。

【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。

【0039】

R¹が水素ではない場合、式IにおけるR¹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異性体のそれぞれならびに混合物、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】

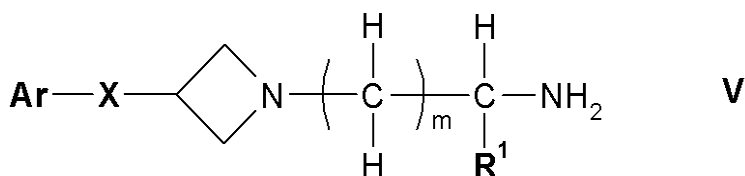
特にとりわけ好適な本発明の化合物は、後記の実施例において記載したものである。

【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R²が水素である式Iの化合物の製造のために、式V：

【化6】



10

20

30

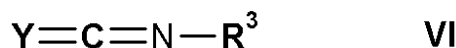
40

50

〔式中、Ar、X、mおよびR¹は、上で定義したとおりである。〕

で示される化合物を、式VI：

【化7】

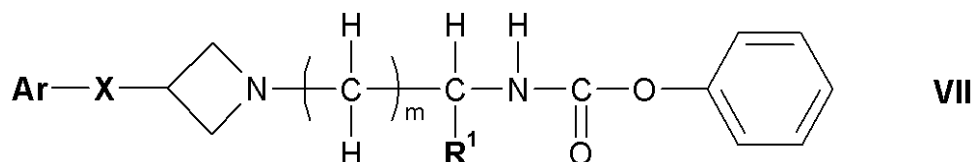


〔式中、YおよびR³は、上で定義したとおりである。〕

で示される化合物と、R¹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R¹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R²が水素またはC₁-C₈-アルキルである式Iの化合物の製造のために、式VII I：

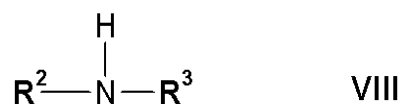
【化8】



〔式中、Ar、X、mおよびR¹は、上で定義したとおりである。〕

で示される化合物を、式VII I I：

【化9】



〔式中、R²およびR³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R¹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R²およびR³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IX：

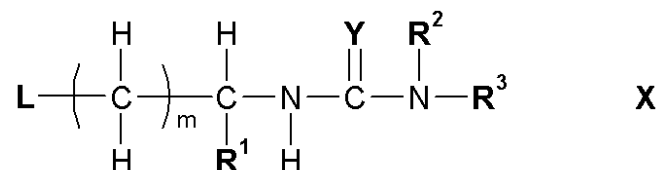
【化10】



〔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】



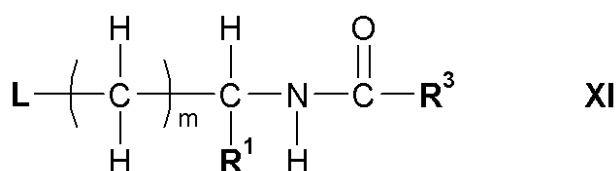
〔式中、m、R¹およびYは、上で定義したとおりであり、R²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一体となって、5～10個の環原子(そのうちの1、2または3個は、ヘテロ原子である。)を有する複素環基を示し、そしてLはハロゲン、好ましくは臭素である。〕

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XI

:

【化 1 2】

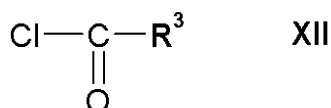
〔式中、L、m、R¹およびR³は、上で定義したとおりである。〕

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R¹が上で定義したとおりである式Vの化合物を、式XII I：

10

【化 1 3】

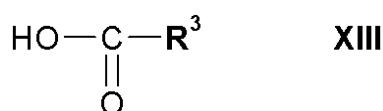
〔式中、R³は、上で定義したとおりである。〕

で示される化合物と反応させ、そして、生成物中のR¹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；

20

(F) nが1であり、pが0であり、qが0であり、R²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R¹が上で定義したとおりである式Vの化合物を、式XIII I：

【化 1 4】

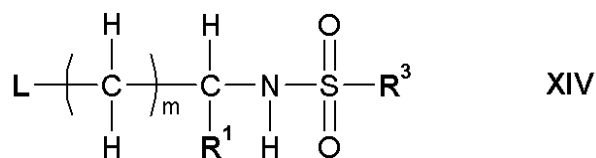
〔式中、R³は、上で定義したとおりである。〕

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R¹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；

30

(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 I：

【化 1 5】

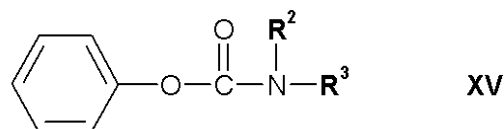
〔式中、L、m、R¹およびR³は、上で定義したとおりである。〕

40

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R¹は、上で定義したとおりである式Vの化合物を、式XV I：

【化 1 6】

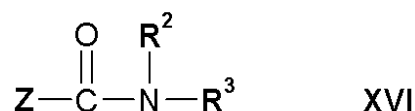
〔式中、R²およびR³は、上で定義したとおりである。〕

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、 Ar 、 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 XVI I :

【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 $0 \sim 100$ 、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 $0 \sim 100$ 、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 $0 \sim 100$ 、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 $0 \sim 100$ 、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 中に行われ得る。反応温度は、たとえば $0 \sim 40$ 、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】

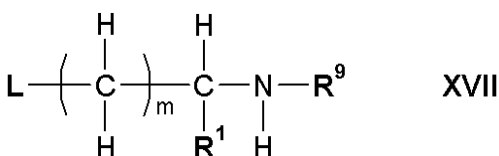
方法(H)は、アミンとカルバミン酸 フェニルエステルの反応について既知の手順を用いて、またはたとえば実施例において後記したのと同様に行われ得る。当該反応は、簡便には有機溶媒、たとえばジメチルスルホキシド(DMSO)において行われる。反応温度は、たとえば20～100、簡便には周囲温度であり得る。

【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:



[式中、R¹、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、R¹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R⁹は、水素またはアミン-保護基、たとえばtert-ブトキシ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、R⁹が保護基である場合に、生成物中のR⁹を水素により置換すること、ならびに、生成物中のR¹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。R⁹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。R⁹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に行われ得る。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R⁹の置換は、既知の手順を用いて；たとえば、R⁹がtert-ブトキシ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。R¹における保護基の置換は、既知の手順を用いて、たとえば、R¹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；R⁹が保護基である場合、この処理は、またはR⁹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。

【 0 0 5 4 】

式 V I I 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。

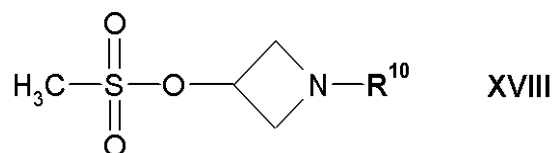
【 0 0 5 5 】

式 V I I I 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。

【 0 0 5 6 】

X が - O - である式 I X の化合物は、式 X V I I I :

【 化 1 9 】

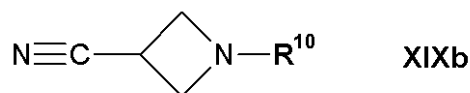
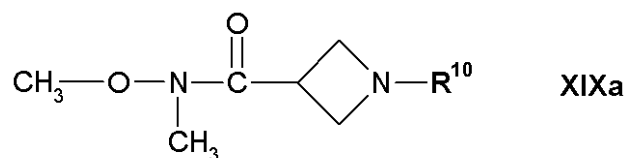


で示される化合物を、Ar - OH で示される化合物〔ここで、Ar は上で定義したとおりであり、そして R¹⁰ は保護基である。〕と、水素化ナトリウムの存在下で反応させること、ならびに生成物中の R¹⁰ を水素により置換することにより製造される。当該反応は、不活性溶媒、たとえば DMF 中で行われ得る。適当な反応温度は、20 ~ 150、簡便には 50 ~ 70 であり得る。水素による R¹⁰ の置換は、既知の手順を用いて、たとえば R¹⁰ がベンズヒドリルである場合、式 X V I I の化合物および Ar¹ - OH の反応生成物を、1 - クロロエチル クロロホルメートと反応させることにより行われ得る。適当な反応温度は、10 ~ 30、簡便には室温である。

【 0 0 5 7 】

X が - C (= O) - である式 I X の化合物は、式 X I X a または式 X I X b :

【 化 2 0 】



で示される化合物を、式 X X :

【 化 2 1 】



〔式中、Ar および R¹⁰ 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 R¹⁰ を水素により置換することにより製造され得る。式 X I X a / b の化合物と式 X X 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に行われ得る；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 R¹⁰ の置換は、前記のように行われ得る。

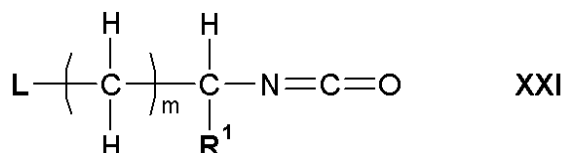
【 0 0 5 8 】

X が - C H₂ - である式 I X の化合物は新規であり、そして X が - C (= O) - である式 I X 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。

【 0 0 5 9 】

式 X の化合物は、式 X X I :

【 化 2 2 】

で示される化合物を、式 $\text{H}-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ 〔式中、L、 R^1 、 R^2 および R^3 は、式 X において定義したとおりである。〕

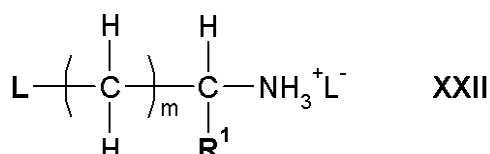
10

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。

【 0 0 6 0 】

式 X I の化合物は、式 X X I I :

【 化 2 3 】



20

で示される化合物を、式 X I I I 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。

【 0 0 6 1 】

式 X I I の化合物および式 X I I I 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。

【 0 0 6 2 】

式 X I V の化合物は、式 X X I I の化合物を、式 $\text{R}^3\text{SO}_2\text{Cl}$ 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。

【 0 0 6 3 】

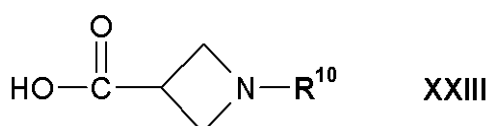
式 X V、X V I、X V I I、X V I I I の化合物は既知であるか、または既知の手順により製造され得る。

30

【 0 0 6 4 】

式 X I X a の化合物は、式 X X I I I

【 化 2 4 】



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

【 0 0 6 5 】

式 X I X b、X X、X X I、X X I I および X X I I I 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。

【 0 0 6 6 】

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）ポリビニルトリイデン（PVT）SPA ビーズ（Amersham から入手可能）に結合させる。 [125 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 [125 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。 [125 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 [125 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：5.96 g の HEPES および 7.0 g の塩化ナトリウムを蒸留水に溶かし、そして 1 M 水性 CaCl_2 （1 ml）および 1 M 水性 MgCl_2 （5 ml）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 1 L とする。次いで、5 g のウシ血清アルブミンおよび 0.1 g 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、50 ml 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（2.42 g）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 1 L とする。得られた緩衝液を 4 で貯蔵する。使用する日に、50 ml 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（800 g、5 分）し、ペレットを、細胞 1 グラムにつき 1 ml 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（800 g、5 分、4 ）し、上清をさらに遠心分離（48000 g、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、そしてアリコート急速冷凍（snap frozen）し、-80 で貯蔵する。

【0072】

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 μ 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 (0.01 nMから10 μ 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 μ 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 μ 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 μ lの100 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 pM (各ウェルあたり50 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 μ lの[¹²⁵I]-ヒトエオタキシン (たとえばAmersham)、アッセイ用緩衝液中50 μ lのWGA-PVT SPAビーズ (各ウェルあたり1.0 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 μ gのタンパク質の濃度の100 μ lの膜調製物 (各ウェルあたり10 μ 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 (IC₅₀) を、慣用的方法で濃度-阻害曲線から決定する。

10

【0073】

20

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 μ M以下のIC₅₀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 μ M、0.007 μ M、0.018 μ M、0.011 μ M、0.005 μ M、0.006 μ M、0.007 μ M、0.022 μ M、0.012 μ M、0.011 μ M、および0.002 μ MのIC₅₀値を有する。

【0074】

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 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容積部の氷冷0.32 Mスクロース (1 mM MgCl₂ 二水和物および1 mM K₂HPO₄ 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1800 \times gにて15分間遠心分離する。ペレットに10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3900 \times gにて20分間遠心分離し、20 mMトリスを含有するKrebs-Henseleit緩衝液pH 7.4 (1.17 mM MgSO₄ 無水物、4.69 mM KCl、0.7 mM K₂HPO₄ 無水物、0.11 M NaCl、11 mM D-グルコースおよび25 mM NaHCO₃) 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、1800 \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 ml / 100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、[¹²⁵I]-H

50

EAT (Amersham) (40 pM、 K_d : 58.9 ± 18.7 pM) を含有する 96 ウェル・プレート、非標識の試験化合物および膜 (57.1 μ g/ml) を用いてトリプレートで行うと、250 μ l (50 mM トリス塩基および 0.9% (w/v) NaCl、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 37 で 60 分間インキュベートし、その後、Whatman (商標) GF/C 96 ウェル・フィルター・プレートで急速真空濾過 (rapid vacuum filtration) を行う。次いで各プレートを、Brandel Cell ハーベスター (Gaithersburg, MD) を用いて 10 ml 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 50 にて 3 時間乾燥し、40 μ l の Microscint 20 を各ウェルに添加し、プレートを室温にてさらに 20 分間インキュベートし、そして保持された放射性 (radioactivity) を Packard Topcount NXT (商標) シンチレーション・カウンターで定量する。

10

【0077】

最初に試験化合物のストック溶液を 100% DMSO 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) DMSO を得る。

【0078】

50% の障害が起こる試験化合物の濃度 (IC_{50}) を、慣用的方法で濃度 - 障害曲線から決定する。

【0079】

それらのCCR-3 の結合障害に関し、本発明の剤はCCR-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

【0080】

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、喘鳴徴候を示し、「幼児喘鳴 (wheezing infant)」と診断されるかまたは診断することが可能な、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 (wheezing infant syndrome)」と呼ぶ)。

30

【0081】

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 (morning dipping)」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

【0082】

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 (ALI)、急性 / 成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺、気道または肺疾患 (COPD、COAD または COLD) 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 s y n d r o m e)、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ーン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 I g 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 S z a r k a e t a l , J . I m m u n o l . M e t h o d s (1 9 9 7) 2 0 2 : 4 9 - 5 7 ; R e n z i e t a l , A m . R e v . R e s p i r . D i s . (1 9 9 3) 1 4 8 : 9 3 2 - 9 3 9 ; T s u y u k i e t a l . , J . C l i n I n v e s t . (1 9 9 5) 9 6 : 2 9 2 4 - 2 9 3 1 ; および C e r n a d a s e t a l (1 9 9 9) A m . J . R e s p i r . C e l l M o l . B i o l . 2 0 : 1 - 8 に記載されている。

40

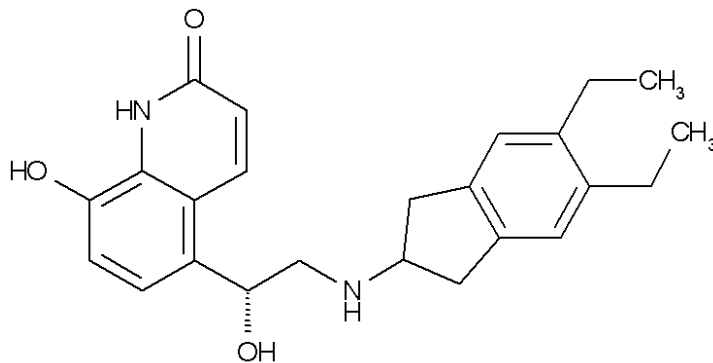
【 0 0 8 7 】

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、Viozan(登録商標)-AstraZenecaである。)のようなドパミンレセプターアゴニスト、ならびにAriflo(登録商標)(GlaxoSmithKline)、Roflumilast(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、Arofylline(Almirall Prodesfarma)およびPD189659(Parkes-Davis)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アゴニスト、ならびにPCT国際公開番号第WO 00/75114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ン薬、PDE4インヒビター、ドパミンレセプターアゴニストまたは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そ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Schering-PloughのアンタゴニストのSC-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US 6166037(特に、請求項18および19)、WO 00/66558(特に、請求項8)、およびWO 00/66559(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】

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、エアロゾ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HFA 134aまたはHFA 227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ート) の1種またはそれ以上および/または増量剤 (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。

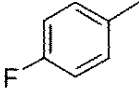
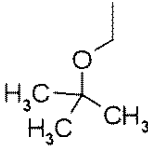
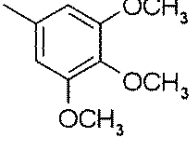
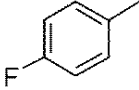

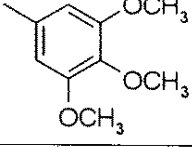
【 0 0 9 6 】

実施例 1 ~ 1 9

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。

【 0 0 9 7 】

【表 1】

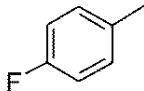

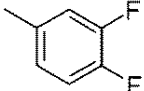
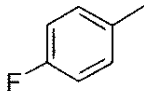
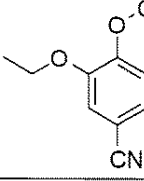
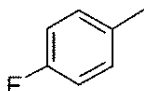
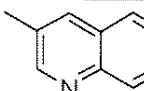
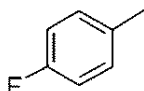
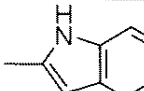
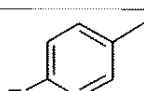
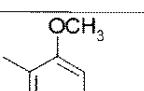
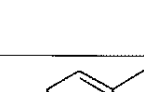
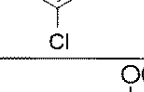
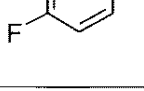
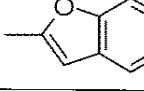
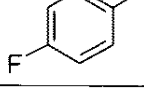
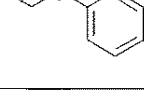
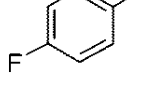
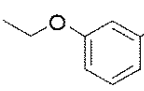
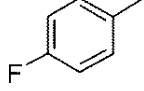
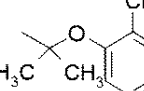
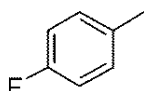
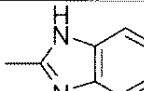
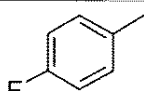
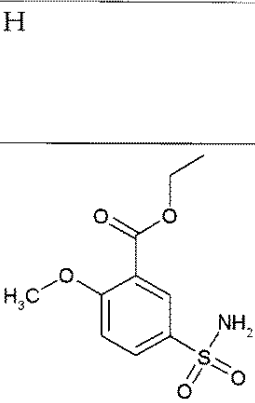
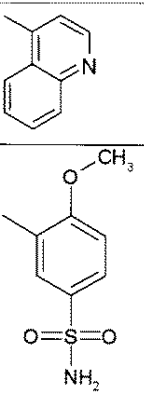
実施例	A r	R ¹	R ³	MS [M+H]
1				5 0 5 . 3
2				4 4 9 . 1

【 0 0 9 8 】

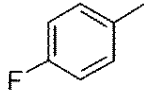
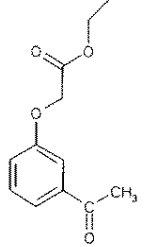
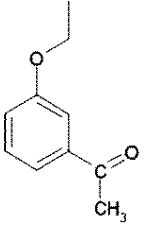
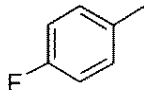
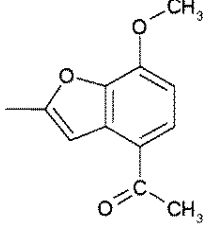
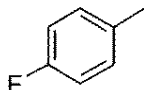
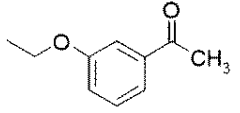
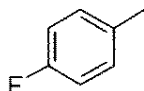
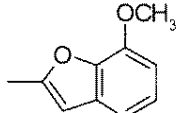
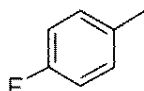
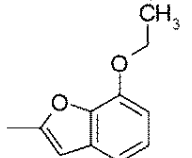
10

20

【表 2】

3				
4		H		4 1 4 . 1
5		H		3 8 0 . 1
6		H		3 8 6 . 1
7		H		4 0 5 . 0
8		H		3 9 9 . 1
9		H		3 9 3 . 1
1 0		H		4 0 1 . 1
1 1		H		4 2 1 . 1
1 2		H		3 6 9 . 1
1 3		H		3 8 0 . 0
1 4				6 8 1 . 4

【表 3】

15				607.3
16		H		442.2
17		HO-CH ₂ -CH ₃		431.2
18		HO-CH ₂ -CH ₃		428.8
19		H		412.5 [M+]

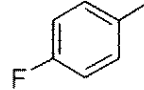
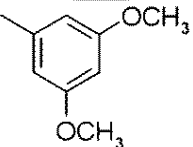
【0100】

実施例 20 ~ 57

式 I 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 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、R² は水素であり、実施例 54 においては、R² は CH₃ であり、そして実施例 55 において、R² および R³ は窒素原子と一体となって、R³ の欄に記載された基を示す。式 I I I 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。

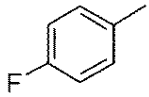
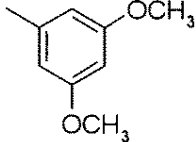
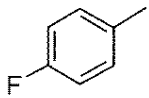
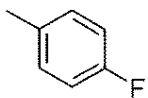
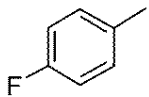
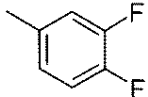
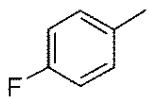
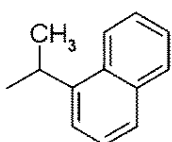
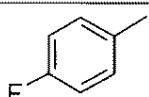
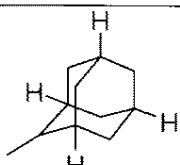
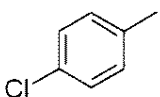
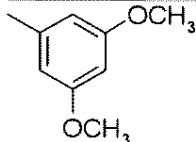
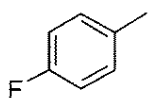
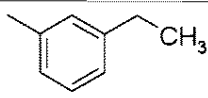
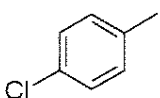
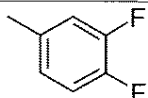
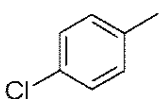
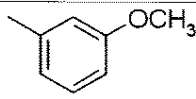
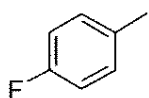
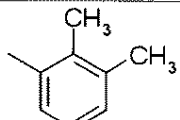
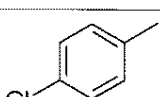
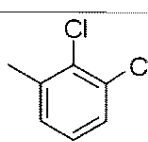
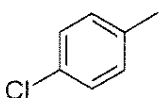
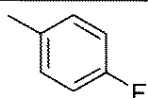
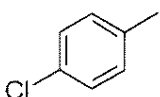
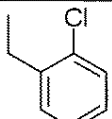
【0101】

【表 4】

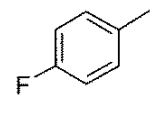
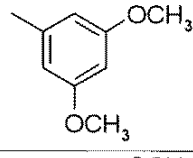
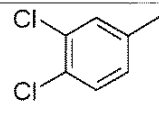
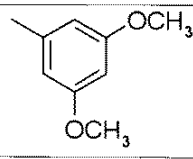
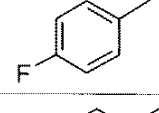
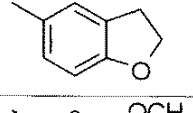
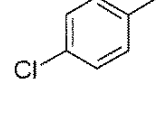
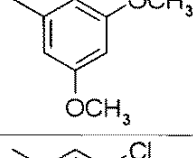
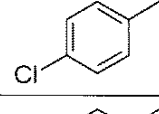
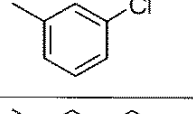
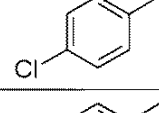
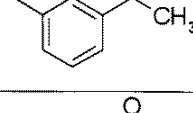
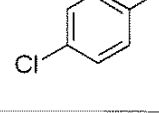
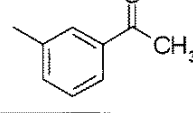
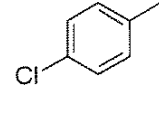
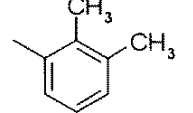
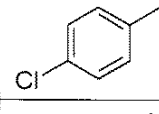
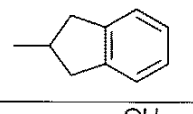
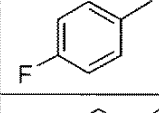
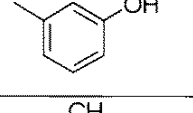
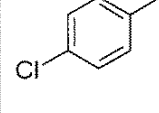
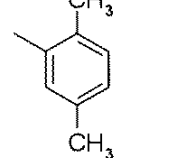
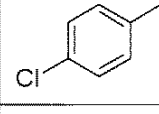
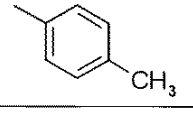
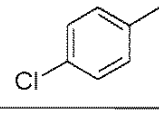
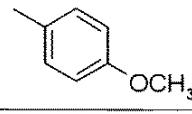
実施例	Ar	R ¹	R ³	MS [M+H]
20		H		404.1

【0102】

【表 5】

2 1		CH ₂ OH		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		CH ₂ OH		4 5 0. 0
2 7		H		3 7 2. 2
2 8		CH ₂ OH		4 2 6. 2
2 9		CH ₂ OH		4 2 0. 2
3 0		H		3 7 2. 2
3 1		CH ₂ OH		4 5 8. 2
3 2		CH ₂ OH		4 0 8. 2
3 3		CH ₂ OH		4 3 8. 2

【表 6】

3 4		CH_2OH		4 4 6 . 1
3 5		CH_2OH		4 8 4 . 0
3 6		H		3 8 6 . 1
3 7		CH_2OH		4 6 1 . 8
3 8		CH_2OH		4 2 3 . 6
3 9		CH_2OH		4 1 7 . 5
4 0		CH_2OH		4 3 1 . 7
4 1		CH_2OH		4 1 8 . 0
4 2		CH_2OH		4 2 9 . 9
4 3		H		3 6 0 . 1
4 4		CH_2OH		4 1 8 . 0
4 5		CH_2OH		4 0 3 . 6
4 6		CH_2OH		4 1 9 . 8

【 0 1 0 4 】

【表 7】

4 7		CH_2OH		4 2 5 . 5
4 8		CH_2OH		4 4 9 . 9
4 9		CH_2OH		4 9 5 . 6
5 0		CH_2OH		4 1 7 . 8
5 1		CH_2OH		4 2 5 . 7
5 2		CH_2OH		4 6 4 . 2
5 3		H		4 2 0 . 1
5 4		H		3 6 4 . 0
5 5		H		3 8 4 . 1
5 6		H		3 7 4 . 0
5 7		H		4 1 7 . 5

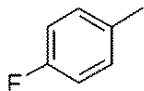
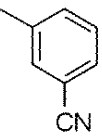
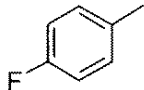
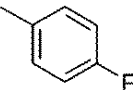
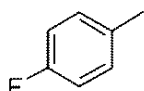
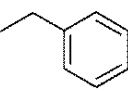
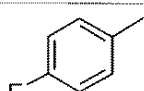
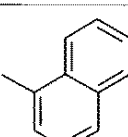
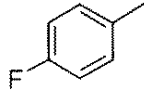
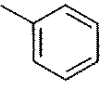
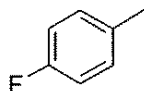
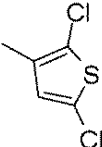
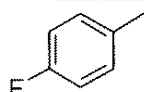
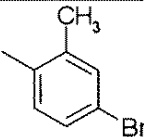
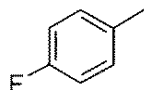
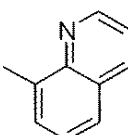
【 0 1 0 5 】

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^1 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。

【 0 1 0 6 】

【表 8】

実施例	A r	R ³	MS [M+H]
5 8			3 9 0 . 0
5 9			3 8 3 . 0
6 0			3 7 9 . 0
6 1			4 1 5 . 1
6 2			3 6 5 . 0
6 3			4 4 0 . 7
6 4			4 5 7 . 3 7
6 5			4 1 5 . 4 9

【 0 1 0 7 】

実施例 6 6 ~ 1 2 8

R² が水素であり、そしてmが2である式I 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、特徴的な融点および/または質量分析データを示している。実施例 7 7 および 9 2 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。

【 0 1 0 8 】

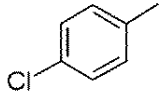

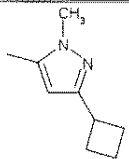
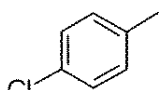

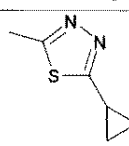
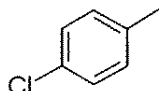
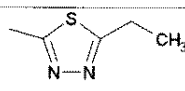
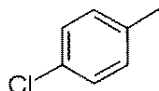

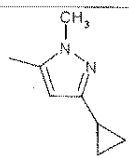
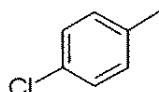

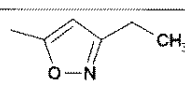
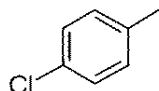

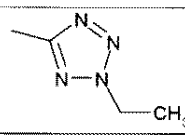
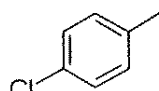

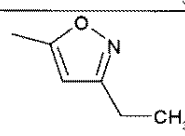
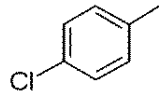

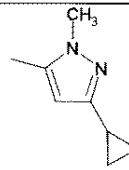
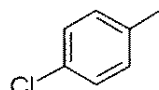

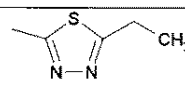
10

20

30

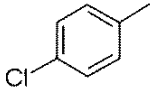

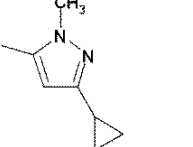
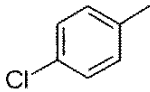

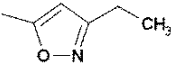
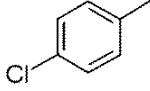

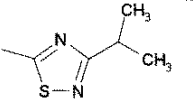
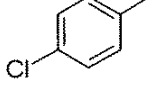

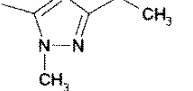
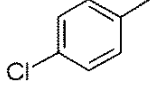

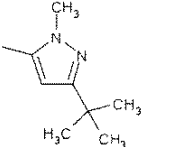
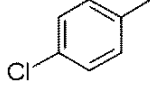

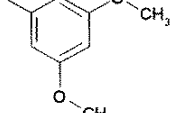
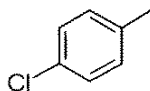

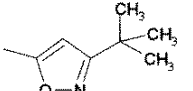
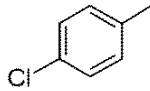

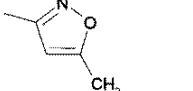
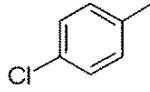

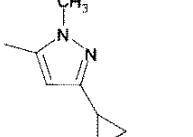
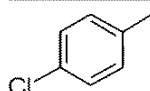

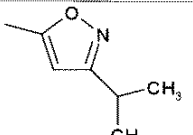
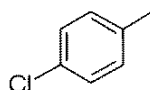

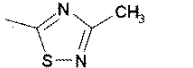
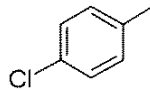

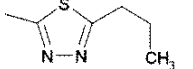
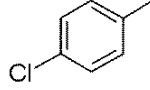

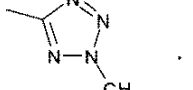
40

【表 9】

実施例	A r	X	R ¹	R ³	MS [M+H]
6 6		— O —			4 4 8 . 4
6 7		— O —			4 3 8 . 3
6 8		— O —	— H		3 9 6 . 2
6 9		— CH ₂ —			4 4 6 . 3 4
7 0		— CH ₂ —			4 2 1 . 3
7 1		— CH ₂ —			4 0 8 . 3
7 2		— CH ₂ —			4 0 7 . 3
7 3		— CH ₂ —			4 3 2 . 4
7 4		— CH ₂ —			4 2 4 . 3

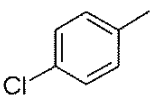

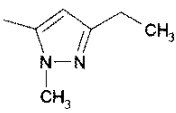
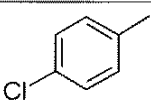

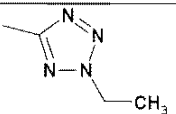
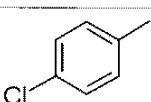


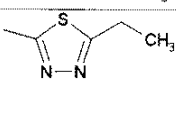
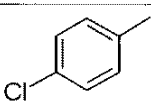

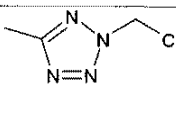
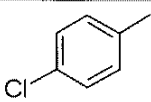

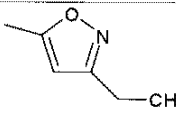
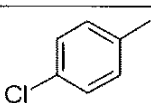

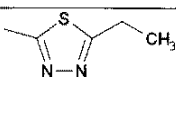
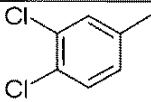

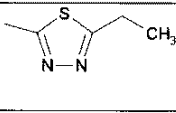
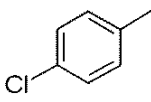

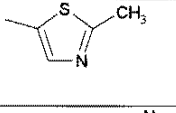
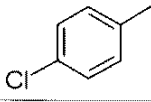

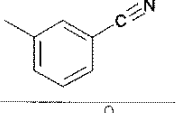
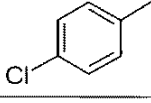

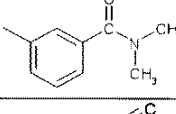
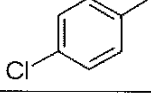

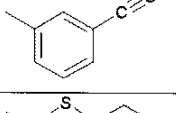
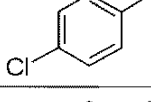

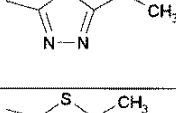
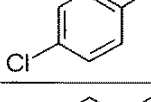

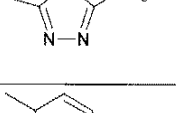
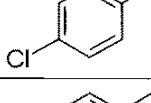

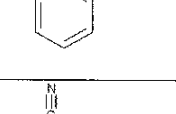
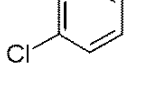

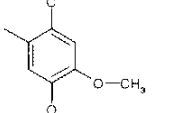
【 0 1 0 9 】

【表 10】

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

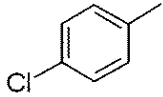

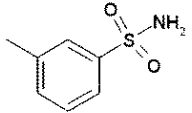
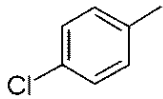

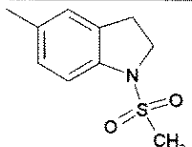
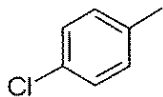

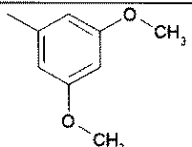
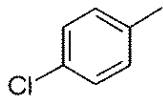

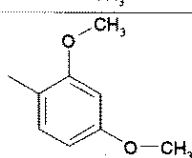
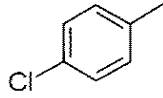

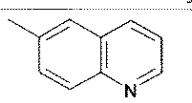
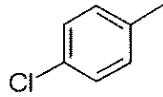

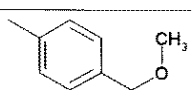
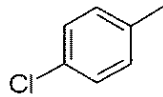

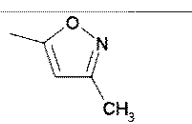
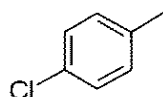

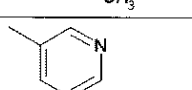
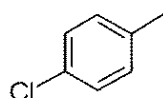

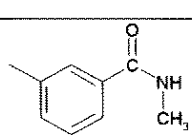
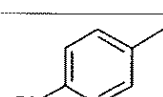

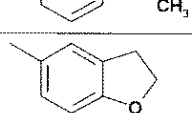
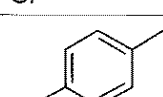

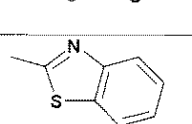
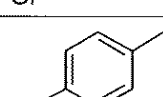
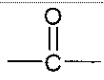

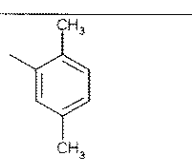
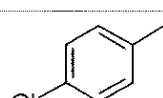

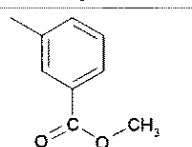
【 0 1 1 0 】

【表 11】

88		—O—			422.3
89		—O—			424.3
90					438.3
91		—O—			410.3
92		—O—			409.3
93		—O—			440.3
94		—O—			460.2
95		—O—			411.2
96		—O—			415.3
97		—O—			461.2
98		—O—			414.2
99		—O—			426.2
100		—O—			412.2
101		—O—			390.2
102		—O—			475.2

【0111】

【表 12】

103		-O-	HO- 		469.2
104		-O-	HO- 		509.2
105		-CH ₂ -	HO- 		448.1
106		-O-	HO- 		450.1
107		-O-	HO- 		441.1
108		-O-	HO- 		434.1
109		-O-	HO- 		395.1
110		-O-	HO- 		391.1
111		-O-	HO- 		447.1
112		-O-	HO- 		432.1
113		-O-	HO- 		447.0
114			HO- 		430.1
115		-O-	HO- 		448.1

【0112】

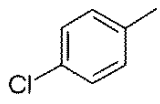

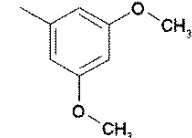
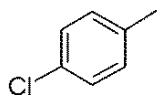

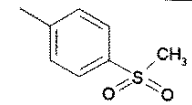
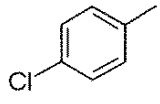

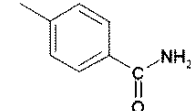
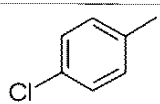

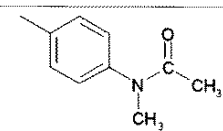
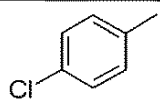


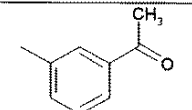
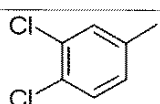

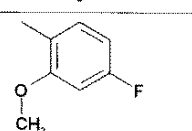
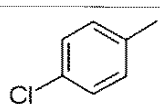
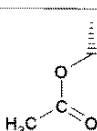
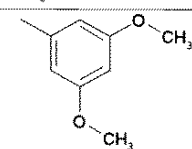
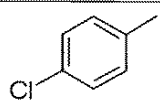

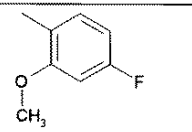
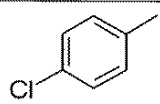

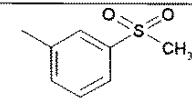
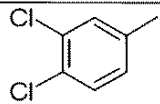

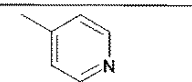
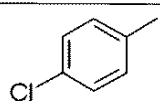

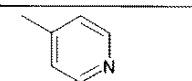
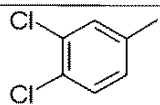

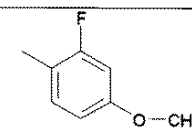
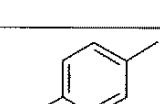

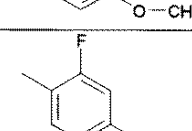
10

20

30

40

【表 13】

1 1 6		- O -			4 6 4 . 1
1 1 7		- O -			4 6 8 . 0
1 1 8		- O -			4 3 3 . 0
1 1 9		- O -			4 6 1 . 1
1 2 0					4 4 4 . 1
1 2 1		- O -			4 7 2 . 4
1 2 2		- O -			4 9 2 . 1
1 2 3		- O -			4 3 7 . 9
1 2 4		- O -			4 6 8 . 0
1 2 5		- O -			4 2 5 . 2
1 2 6		- O -			3 9 0 . 9
1 2 7		- O -			4 7 2 . 4
1 2 8		- O -			4 3 7 . 9

【 0 1 1 3 】

実施例 1 2 9 ~ 2 0 3

式 I I I a

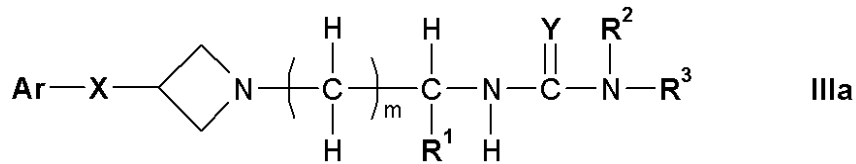
10

20

30

40

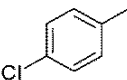

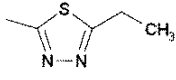
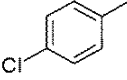

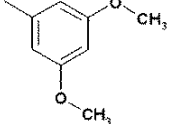
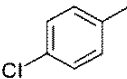

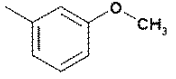
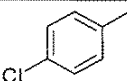


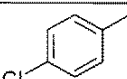

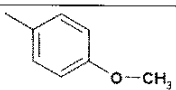
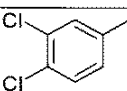

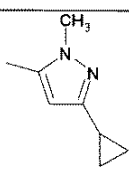
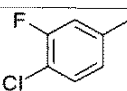

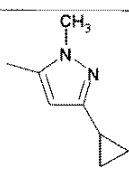
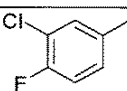

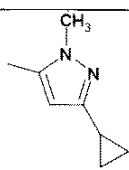
【化 2 6】



〔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。

【0114】

【表 1 4】

実施例	Ar	X	R ¹	Y	R ²	R ³	MS [M+H]
129		-O-		O	H		412.3
130		-O-		O	-C H ₃		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】

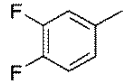

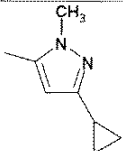
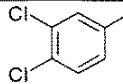

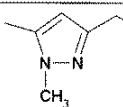
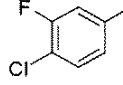

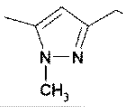
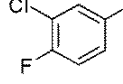

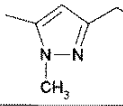
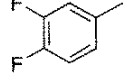

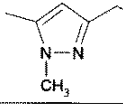
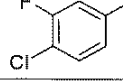

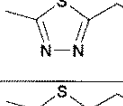
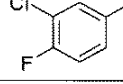

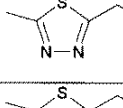
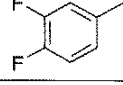

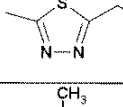
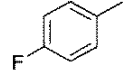

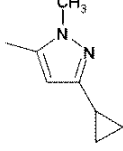
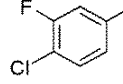

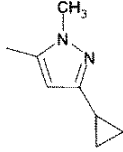
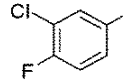

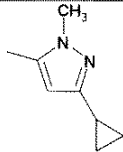
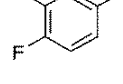

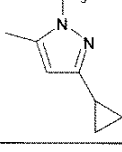
10

20

30

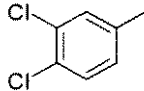

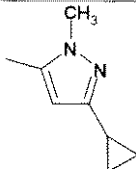
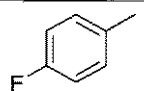

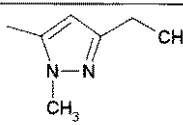
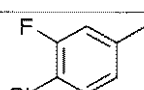

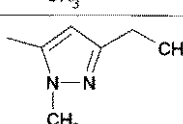
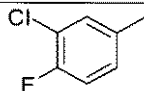

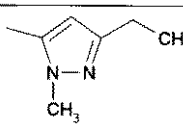
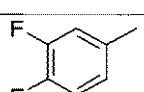

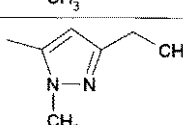
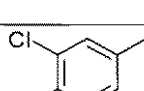

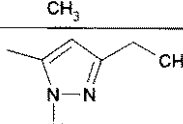


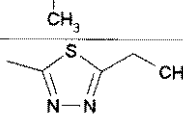
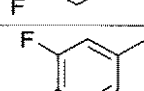

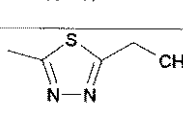
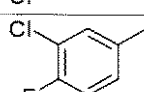

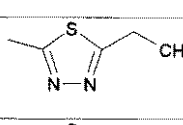
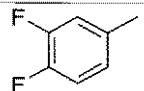

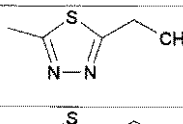
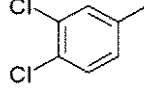

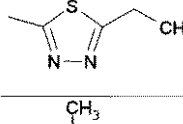
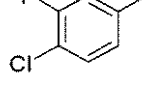

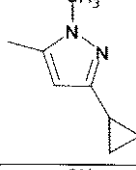
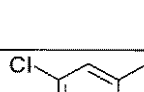

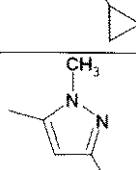
40

【表 15】

1 3 7		— O —		O	H		—
1 3 8		— O —		O	H		4 5 6 . 2
1 3 9		— O —		O	H		—
1 4 0		— O —		O	H		—
1 4 1		— O —		O	H		—
1 4 2		— O —		O	H		—
1 4 3		— O —		O	H		—
1 4 4		— O —		O	H		—
1 4 5		— CH 2 —		O	H		—
1 4 6		— CH 2 —		O	H		—
1 4 7		— CH 2 —		O	H		—
1 4 8		— CH 2 —		O	H		—

【 0 1 1 6 】

【表 16】

149		—CH 2 —		O	H		—
150		—CH 2 —		O	H		—
151		—CH 2 —		O	H		—
152		—CH 2 —		O	H		—
153		—CH 2 —		O	H		—
154		—CH 2 —		O	H		—
155		—CH 2 —		O	H		—
156		—CH 2 —		O	H		—
157		—CH 2 —		O	H		—
158		—CH 2 —		O	H		—
159		—CH 2 —		O	H		—
160		—C=O		O	H		—
161		—C=O		O	H		—

【0117】

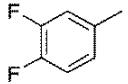


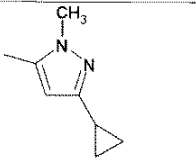
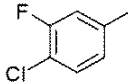


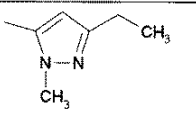
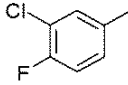


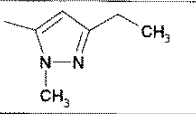
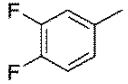


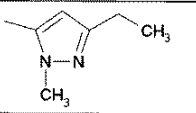
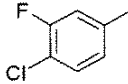


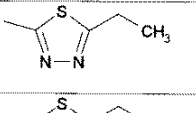
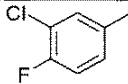


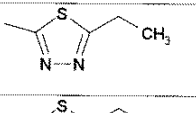
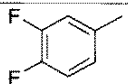


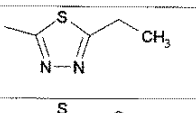
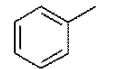

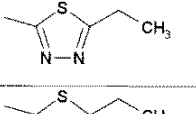
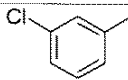

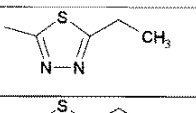
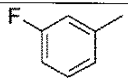

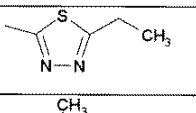
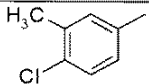

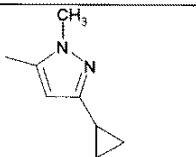
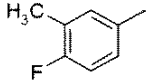

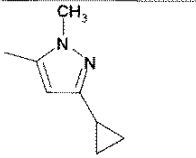
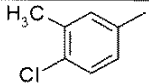

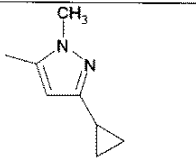
10

20

30

40

【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—		O	H		392.2
170		—O—		O	H		426.2
171		—O—		O	H		—
172		—O—		O	H		—
173		—O—		O	H		—
174		—CH 2—		O	H		—

【0118】

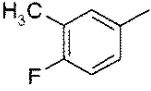

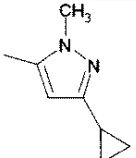
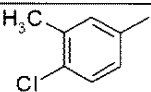

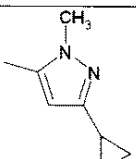
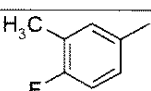

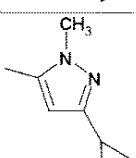
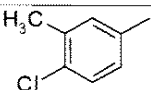

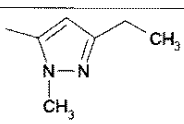
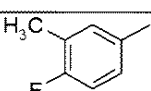

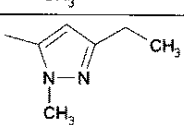
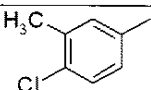

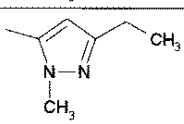
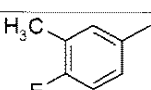

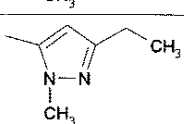
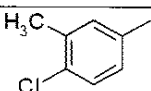

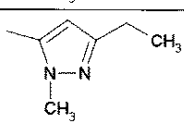
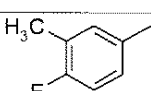

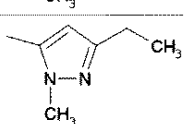
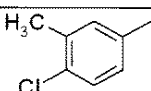

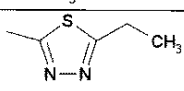
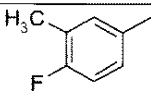

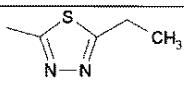
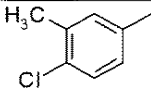

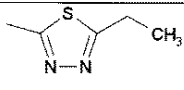
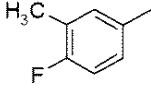

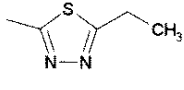
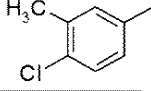

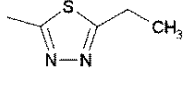
10

20

30

40

【表 18】

175		—CH— 2 —		O	H		—
176		—C— O		O	H		—
177		—C— O		O	H		—
178		—O—		O	H		—
179		—O—		O	H		—
180		—CH— 2 —		O	H		—
181		—CH— 2 —		O	H		—
182		—C— O		O	H		—
183		—C— O		O	H		—
184		—O—		O	H		—
185		—O—		O	H		—
186		—CH— 2 —		O	H		—
187		—CH— 2 —		O	H		—
188		—C— O		O	H		—

【0119】

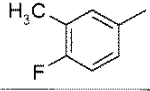


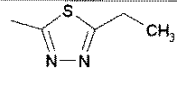
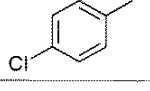
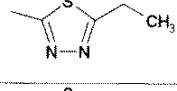
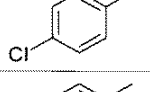
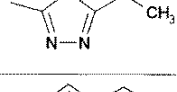
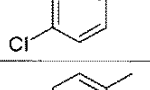

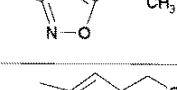
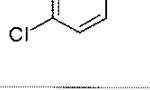

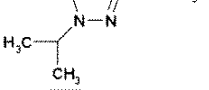
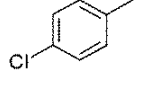

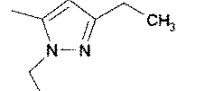
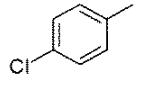

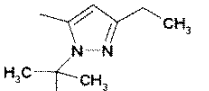
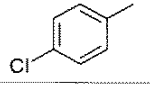

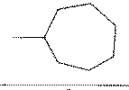
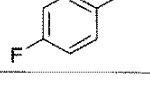

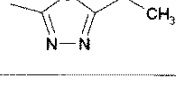
10

20

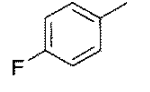

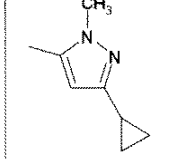
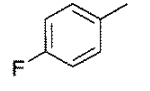

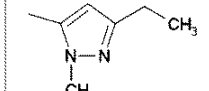
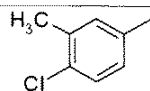
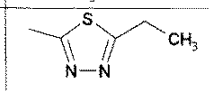
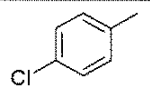
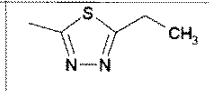
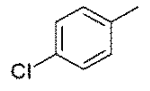

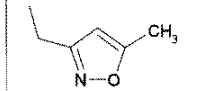
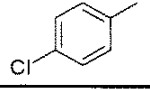

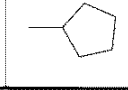
30

40

【表 19】

189				O	H		—
190		$-\text{CH}_2-$	H	O	H		394.1
191		$-\text{CH}_2-$	$-\text{C}(\text{H}_3)-$	O	H		394.1
192		$-\text{O}-$		O	H		409.2
193		$-\text{O}-$		O	H		450.2
194		$-\text{O}-$		O	H		436.2
195		$-\text{O}-$		O	H		464.3
196		$-\text{O}-$		O	H		410.2
197		$-\text{O}-$		O	H		410.2

【表 20】

198		$-\text{O}-$		O	H		—
199		$-\text{O}-$		O	H		—
200		$-\text{O}-$	H	O	H		410.2
201		$-\text{O}-$	H	O	H		430.1
202		$-\text{O}-$		O	H		409.3
203		$-\text{O}-$		O	H		382.3

【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

10

20

30

40

50

{ (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 tert - 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 NaHCO_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 MgSO_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 - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オールを得る。[MH] + 271 . 0。

【 0 1 2 1 】

{ 1 - [(S) - 3 - アミノ - 4 - (tert - 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 - フェニル) - メタノン

{ (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 } - カルバミン酸 tert - 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 NaHCO_3 で洗浄する。有機相を MgSO_4 で乾燥し、そして蒸発させると、{ 1 - [(S) - 3 - アミノ - 4 - (tert - 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 - フェニル) - メタノンを得る。[MH] + 505 . 2。

【 0 1 2 2 】

アゼチジン - 3 - イル - (4 - クロロ - フェニル) - 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 - フェニル) - 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18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 - フェニル) - メタノン塩酸塩を得る。[MH] + 195 . 95。

【 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 - フェニル) - 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30 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60 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18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 - フェニル) - メタノンを得る。[MH] + 361 . 99。

【 0 1 2 5 】

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

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

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рил-アゼチジン-3-イルエステル(7.27 g、22.96 mmol)のDMF(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(x2)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рил-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-ベンゼンスルホンクロライド(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NaHCO₃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1M HCl溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄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, CDCl₃, 30.2, 32.6, 41.9, 114.3, 117.5, 130.7, 130.9, 131.1, 136.3, 142.1)。

20

【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NaHCO₃溶液の間で分液する。酢酸エチル相を1M HCl溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄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。

30

【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、54.76 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

50

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; Linar
es, Muriel; Doulut, Sylvie; Heitz, Annie; Mart
inez, Jean; Tetrahedron Lett. (1991), 32(10
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4%水溶液(13.3ml、101
mmol)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、2
5mmol)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(2
54mmol)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; Linar
es, Muriel; Doulut, Sylvie; Heitz, Annie; Mar
tinez, Jean; Tetrahedron Lett. (1991), 32(30
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M
gSO₄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NaHCO₃
溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄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 - 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

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 - 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 t e r t - ブチルエステル (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ュシリカクロマトグラフィー (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 - 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 - ブチルエステルを得る。[M H] + 6 0 5 . 2 。

【 0 1 3 3 】

1 - { (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 } - 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 - 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ュシリカクロマトグラフィー (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 - 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) - ウレアを得る。[M H] + 6 8 4 . 1 。

【 0 1 3 4 】

[(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 - ヒドロキシ - プロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

(S) - 3 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (t e r t - 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 (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 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) でのフラッシュシリカクロマトグラフィー (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 - ブチル - 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 - ブ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 - 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 t e r t - 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 (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 - ブチル - 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 - ブチルエステル (1 . 2 4 g 、 2 .

10

20

30

40

50

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_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 (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 (50 g、210 mmol) のジオキサン : 水 1 : 1 溶液 (800 ml) に、粉末炭酸水素ナトリウム (61.7 g、730 mmol) 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 (52.6 g、240 mmol) を分割して添加し、そして反応混合物を 1.5 時間撹拌しながら室温まで加温する。反応混合物を水 (1500 ml) 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。

^1H NMR 400 MHz, CDCl_3 , 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 (58 g、140 mmol) のジメチルスルホキシド (450 ml) 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 時間撹拌し、次いで水 (1000 ml) 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、バイオタージュ (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 : 15) 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。

^1H NMR 400 MHz, CDCl_3 , 1.35 (9H), 2.70 (1H), 2.80 (2H), 3.55 (2H), 3.90 (2H), 6.97 (2H), 7.17 (2H). 30

【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 (1.0 g、5.50 mmol)、(3 - プロモ - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1.31 g、5.50 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.91 ml、11.0 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を、周囲温度にて 18 時間撹拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の間に分液する。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 *tert* - 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

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 (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) 。

10

【 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 *tert* - ブチルエステル

20

(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 (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 °C 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 (*celite*) (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 *tert* - ブチルエステルを得る。[M H] ⁺ 3 7 1 . 0 。

30

【 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 *tert* - 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 *tert* - 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 *tert* - ブチルエステルを得る。[M H] ⁺ 3 8 5 . 2 5 。

40

【 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 *tert* - 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 $MgSO_4$ 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] + 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] 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 (x3) 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] 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。

^1H NMR 400 MHz, CDCl_3 , 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 - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - カルバミン酸 フェニルエステル

10

0 に冷却した 5 - シクロブチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン (0.156 g、1.03 mmol) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を、フェニルクロロホルメート (0.13 ml、1.03 mmol) の滴下により処理し、そして 0 にて 1 時間撹拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび 1.0 M 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 - 2 H - 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] 272.22。

【0150】

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

20

【0151】

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

30

5 - シクロプロピル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン (3.0 g、22 mmol) (65 ml) および炭酸水素ナトリウム (2 g、24 mmol) の THF 溶液を 0 に冷却する。フェニルクロロホルメート (3.4 g、22 mmol) 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 時間撹拌し、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_4 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 - 2 H - 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] 258.17。

【0153】

40

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 (2.14 g、6.4 mmol) の乾燥ジクロロメタン (20 ml) 溶液を、撹拌しながら、1 - クロロエチルクロロホルメート (0.832 ml、7.7 mmol) 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。

^1H NMR (D_6 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

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 m m o l) のトルエン (6 m l) 溶液をジクロロメタン (1 5 m l) 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 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 7 8 m l 、 1 4 . 0 m m o l) のジクロロメタン (5 m l) 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撹拌しながら 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 時間撹拌後、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 m m o l) 、 エチレングリコール (1 . 0 2 6 m l 、 8 4 . 5 9 m m o l) および触媒量の p - トルエンスルホン酸 (8 m g) のトルエン (1 0 m l) 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 M g S O ₄ 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

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 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 N a O H (1 . 1 7 g 、 2 9 . 3 m m o l) の水 / メタノール (1 : 1) (1 8 m l) 溶液を、撹拌しながらヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 5 8 g 、 2 2 . 7 8 m m o l) 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 m m o l) を添加し、そして反応混合物を室温にて 1 8 時間撹拌し、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 M g S O ₄ 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 p H 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 m m o l) のエタノール (4 9 m l) 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 M g S O ₄ 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 m m o l) (5 0 0 m l) および炭酸カリウムの T H F (1 2 . 1 4 g 、 8 7 . 8 m m o l) 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 m l 、 8 0 . 6 m m o l) を 2 0 分間かけて滴下する。反応混合物を 0 にて 4 0 分間撹拌し、次いで周囲温度にまで加温し、そしてさらに 2 . 5 時間撹拌する。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_4 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 - 2 H - 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 - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン

3 - オキソ - ペンタンニトリル (0.5 g、5.15 mmol) およびメチルヒドラジン (0.24 g、5.15 mmol) のエタノール (5 ml) 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_4 で乾燥し、そして蒸発させると、5 - エチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミンを得る。

10

【0161】

(2 - エチル - 2 H - 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 - 2 H - テトラゾール - 5 - イルアミン (0.1 g、0.88 mmol) の乾燥 THF (2 ml) 溶液を、ピリジン (0.09 ml、1.10 mmol)、続いてフェニルクロロホルメート (0.11 ml、0.911 mmol) の THF (1 ml) 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 - 2 H - 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。

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) , 7.90 (1H, br s), 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 - 2 H - 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 - 1 H - 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。

30

40

【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 (2.5 g、19.4 mmol) およびピリジン (1.72 ml、21.3 mmol) のジクロロメタン (70 ml)

50

1) の溶液を、 -70°C に冷却し、そしてフェニルクロロホルメート (2.45 ml 、 19.6 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 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時間攪拌すると、沈澱が形成される。沈澱を濾過により集め、そして真空中で乾燥すると、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 (0.05 g 、 0.223 mmol)、フェニルクロロホルメート (0.056 ml 、 0.446 mmol) およびジメチルアミノピリジン (0.027 g 、 0.223 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 溶液を周囲温度にて24時間攪拌する。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 (2.0 g 、 9.85 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (4.28 ml 、 24 mmol) 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 (2.84 g 、 12 mmol) のアセトニトリル (20 ml) 溶液を、周囲温度にて3日間攪拌する。反応混合物をジクロロメタンおよび水の間で分液し、有機相を MgSO_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 : 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 (2.4 g 、 7.4 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を、攪拌しながら、周囲温度にてジオキサン中 4 M HCl (5.7 ml) 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 4 M NaOH 溶液の間で分液する。ジクロロメタン相を MgSO_4 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°C 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 (10.4 g 、 32.3 mmol) の乾燥ジエチルエーテル (70 ml) 溶液をゆっくりとTHF中 2.0 M LiBH_4 溶液 (32.2 ml 、 64.4 mmol) で処理する。反応混合物を周囲温度にまで加温し、次いで攪拌する。6時間後、反応混合物を 0.5 M 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]

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-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヨード-酪酸ベンジルエステル(0.2g、0.477mmol)の乾燥ジエチルエーテル(3ml)溶液を、アルゴン下で、THF中2.0M水素化ホウ素リチウムの溶液(0.95ml、1.9mmol)で処理する。反応混合物を、撹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。

10

【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(18.645g、3mmol/g)の乾燥ジクロロメタン(250ml)懸濁液をヨウ素(12.5g、49.22mmol)で処理し、そしてアルゴン下で15分間撹拌する。イミダゾール(3.87g、55.94mmol)を添加し、そして反応混合物を室温にてさらに15分間撹拌する。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(4.9g、22.37mmol)のジクロロメタン(30ml)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、MgSO₄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。

20

【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(0.200g、0.595mmol)のDCM(2ml)懸濁液をヨウ素(0.133g、0.523mmol)で処理し、そして反応混合物を周囲温度にて15分間撹拌する。イミダゾール(39mg、0.57mmol)を添加し、そして反応混合物をさらに15分間撹拌する。((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(0.045g、0.238mmol)のDCM(2ml)溶液を添加する。懸濁液を撹拌しながら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。

30

40

【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(0.6g、6.37mmol)のジクロロメタン(15ml)溶液を、トリエチルアミン(0.89ml、6.37mmol)、続いてフェニルクロロホルメート(0.80ml、6.37mmol)で処理し、次いで室温にて3日間撹拌する。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。

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(0.1 g、0.57 mmol)のジクロロメタン(1.5 ml)懸濁液をジメチルホルムアミド(0.02 ml)、次いで塩化オキサリル(0.1 ml、1.15 mmol)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(2.0 ml)に懸濁させ、そしてプロモプロピルアミン塩酸塩(0.125 g、0.57 mmol)およびトリエチルアミン(0.42 ml、3 mmol)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NaHCO₃溶液およびジクロロメタンの間で分液する。有機相をNaHCO₃溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄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]⁺ 292.9。

【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(0.246 g、1.16 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.62 ml、3.47 mmol)の乾燥ジメチルホルムアミド(10 ml)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(0.32 g、1.0 mmol)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(0.968 mmol)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NaHCO₃の間に分液する。酢酸エチル相をブラインで洗浄し、MgSO₄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]⁺ 505.3。

【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、0.066 g、0.130 mmol)のジクロロメタン(2 ml)溶液をトリフルオロ酢酸(0.11 ml、0.65 mmol)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NaHCO₃の間に分液する。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

10

20

30

40

50

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-{(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-ベンズアミドを得る。[MH]⁺ 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、
10 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-ブロモプロピル)-アセトアミドの代わりにキノリン-3-カルボン酸(3-ブロモ-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
20

(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-ブロモ-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NaHCO₃の間で分液する。酢酸エチル相をMgSO₄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-ブロモ-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
30 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]⁺ 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
40

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]⁺ 379.9。

【0182】

実施例 22 は同様に製造される。

【0183】

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 - 実施例 26

(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 . 2 g 、 0 . 7 4 m m o l) のジクロロメタン (6 m l) 溶液を、 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル - イソシアナート (0 . 1 2 g 、 0 . 6 6 7 m m o l) で処理する。反応混合物を周囲温度にて 2 4 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 : 9 7 から 7 : 9 3 メタノール / ジクロロメタン) 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 - (3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - ウレアを得る。[M H] + 4 4 9 . 9。

10

【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

20

1 - { (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 } - 3 - (3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - ウレア (0 . 8 6 2 g 、 0 . 1 2 6 m m o l) の T H F (3 m l) 溶液を、テトラブチル アンモニウムフルオリドの 1 M 溶液 (T B A F 、 0 . 1 2 6 m l) 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 N a H C O ₃ 溶液の間で分液する。酢酸エチル相を水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、 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。

30

【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 - フェノキシ) - 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 (0 . 0 3 5 g 、 0 . 1 0 1 m m o l) および N - メチルシクロヘキシルアミン (0 . 0 2 m l 、 0 . 1 5 m m o l) のジメチルスルホキシド (1 m l) 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 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 5 : 9 5 メタノール / ジクロロメタン) により精製すると、 1 - シクロヘキシル - 3 - { 3 - [3 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - アゼチジン - 1 - イル] - プロピル } - 1 - メチル - ウレアを得る。

40

【0188】

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 - 実施例 55

1 - プロモ - 3 - イソシアナート - プロパン (0 . 1 6 4 g 、 1 . 0 m m o l) 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 . 1 3 3 g 、 1 . 0 m m

50

01) およびジイソプロピルエチルアミン (0.2 ml、1.2 mmol) とともに撹拌する。反応混合物を周囲温度にて2時間撹拌し、次いで溶媒を除去する。粗生成物をアセトニトリル (4 ml) に溶かし、そしてジイソプロピルエチルアミン (0.2 ml、1.2 mmol) および 3 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - アゼチジン塩酸塩 (0.11 g、1.0 mmol) を添加する。反応混合物を周囲温度にて18時間撹拌し、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に分液する。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 : 95 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 - 2H - 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。[MH]⁺ 444.2。

10

【0189】

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 56

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 (0.07 g、0.31 mmol) および 1 - イソシアナート - 3 - メトキシ - ベンゼン (0.041 g、0.31 mmol) のジオキサン (15 ml) 溶液を100 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。[MH]⁺ 374.0。

20

【0190】

実施例 20 は同様に製造される。

【0191】

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 58

3 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - アゼチジン塩酸塩 (0.049 g、0.24 mmol) のアセトニトリル (1.0 ml) 懸濁液をアセトニトリル (1.0 ml) およびトリエチルアミン (0.1 ml、0.72 mmol) 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 (0.072 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70時間撹拌し、溶媒を蒸発させ、そして残渣を酢酸エチルおよび水性 NaHCO₃ 溶液の間に分液する。酢酸エチル相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 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。[MH]⁺ 390。

30

【0192】

実施例 59 ~ 65 は同様に製造される。

【0193】

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 - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例 78

40

(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 mmol) および (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 (1.65 g、6.7 mmol、以下の製造を参照) のDMSO (7 ml) 溶液を周囲温度にて4時間撹拌し、次いで水および酢酸エチルの間に分液する。有機相を水で再び洗浄し、MgSO₄ 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、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時間撹拌し、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、MgSO₄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 (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時間撹拌し、次いで水および酢酸エチルの間で分液する。有機相をMgSO₄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時間撹拌し、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、MgSO₄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 NBOC - 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 122

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 時間撹拌する。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。

【 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 日間撹拌する。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。

【 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。

【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】

10

実施例 132 および 133 の化合物は同様に製造される。

【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。

【0211】

50

実施例 1 4 3 および 1 4 4 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。

【 0 2 1 2 】

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 - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例 1 4 5

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 8 3 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 - 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。

【 0 2 1 3 】

実施例 1 4 6 ~ 1 4 9 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。

【 0 2 1 4 】

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 - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例 1 5 0

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 8 8 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。

【 0 2 1 5 】

実施例 1 5 1 ~ 1 5 4 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。

【 0 2 1 6 】

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 1 5 5

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 9 9 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。

【 0 2 1 7 】

実施例 1 5 6 ~ 1 5 9 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。

【 0 2 1 8 】

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 - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例 1 6 0

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 8 3 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 - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレアと同様に製造される。

【 0 2 1 9 】

実施例 1 6 1 および 1 6 2 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 - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例 1 6 3

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 8 8 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。

【 0 2 2 0 】

実施例 1 6 4 および 1 6 5 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。

【 0 2 2 1 】

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 1 6 6

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 9 9 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。

【 0 2 2 2 】

実施例 1 6 7 および 1 6 8 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。

【 0 2 2 3 】

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 1 6 9

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。

【 0 2 2 4 】

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 1 7 0

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 9 9 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。

【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 - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレア - 実施例172

10

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 - 2 H - 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。

20

【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 - 2 H - 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 - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ウレアと同様に製造される。

30

【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。

40

【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 1 9 0

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 . 1 0 0 m g 、 0 . 4 1 8 m m o l) 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 . 1 1 m g 、 0 . 4 3 9 m m o l) の D M S O 溶液を室温にて 1 8 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 D C M 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] 3 9 4 . 1 。

10

【 0 2 3 3 】

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 1 9 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 - プロピルアミン (0 . 1 4 5 m g 、 0 . 5 6 9 m m o l) 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 . 1 4 2 m g 、 0 . 5 6 9 m m o l) の D M S O 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] 4 1 0 . 1 4 。

20

【 0 2 3 4 】

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 1 9 2

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 - 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 8 8 と同様に製造される。

30

【 0 2 3 5 】

実施例 1 9 3 ~ 1 9 5 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 - 2 H - 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。

【 0 2 3 6 】

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 1 9 6

この化合物は、実施例 2 6 と同様に製造される。

40

【 0 2 3 7 】

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 1 9 7

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 9 9 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

【 0 2 3 8 】

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 1 9 8

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 8 3 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

【 0 2 3 9 】

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 1 9 9

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 8 8 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

【 0 2 4 0 】

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 2 0 0

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 1 9 2 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] 4 1 0 . 2。

30

【 0 2 4 1 】

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 2 0 1

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 1 9 2 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] 4 3 0 . 1。

40

【 0 2 4 2 】

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 2 0 2

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 8 8 と同様に製造される。

【 0 2 4 3 】

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 2 0 3
この化合物は、実施例 2 6 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 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・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、4 0 5 6 バーゼル、リヒトシュトラッセ 3 5、ノバルティス アクチェンゲゼルシャフト

(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 1 2 ・ 5 エフアール、ホーシャム、ルーク・ウェイ 3 1 番

(72)発明者 ジョン・ジェームズ・ウッズ

英国アールエイチ 1 2 ・ 5 エイビー、ウエスト・サセックス、ホーシャム、ウィンブルハースト・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 9 9 / 0 0 4 7 9 4 (W O , A 1)

国際公開第 0 2 / 0 1 2 1 8 7 (W O , A 1)

特開平 1 1 - 1 4 7 8 7 2 (J P , A)

国際公開第 0 0 / 0 3 8 6 8 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 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

CAPLUS/REGISTRY/MARPAT(STN)