

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5780954号
(P5780954)

(45) 発行日 平成27年9月16日 (2015. 9. 16)

(24) 登録日 平成27年7月24日 (2015. 7. 24)

(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 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 3

請求項の数 18 (全 164 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-507892 (P2011-507892)
 (86) (22) 出願日 平成21年5月5日 (2009. 5. 5)
 (65) 公表番号 特表2011-519891 (P2011-519891A)
 (43) 公表日 平成23年7月14日 (2011. 7. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/055418
 (87) 国際公開番号 W02009/135842
 (87) 国際公開日 平成21年11月12日 (2009. 11. 12)
 審査請求日 平成24年3月15日 (2012. 3. 15)
 (31) 優先権主張番号 08155915.5
 (32) 優先日 平成20年5月8日 (2008. 5. 8)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 61/139, 461
 (32) 優先日 平成20年12月19日 (2008. 12. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507147161
 エヴォテック・アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 2 2 5 2 5 ハンブルク.
 シュナッケンブルクアレー 1 1 4
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 アダム・ジェイムズ・ダベンポート
 イギリス国ジドコットオックスフォードシ
 ャーオーエックス 1 1 7 エックスユー.
 チノックブルック 1 0

最終頁に続く

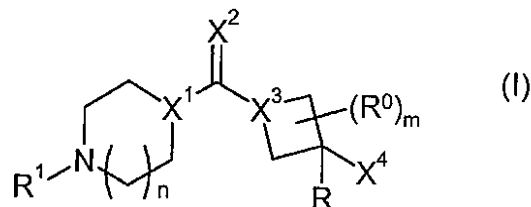
(54) 【発明の名称】 ヒスタミンH3受容体アンタゴニストとしてのアゼチジン類及びシクロブタン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

[式中、

R^1 は C_{3-5} シクロアルキル； CH_2 -シクロプロピル； CHF -シクロプロピル； CF_2 -シクロプロピル； CH_2 -シクロブチル； CHF -シクロブチル； CF_2 -シクロブチル；又は4～5員飽和ヘテロシクリルであり、ここにおいて C_{3-5} シクロアルキル； CH_2 -シクロプロピル； CHF -シクロプロピル； CF_2 -シクロプロピル； CH_2 -シクロブチル； CHF -シクロブチル； CF_2 -シクロブチル；及び4～5員飽和ヘテロシクリルは、1つの又はそれより多くの同一又は異なり、そしてハロゲン；OH； OCH_3 ； OCH_2F ； $OCHF_2$ ； OCF_3 ；CN； CH_3 ； CH_2F ； CHF_2 ；及び CF_3 からなる群より選

20

ばれる置換基で場合により置換され；

n は 1 又は 2 であり；

X^1 は N；又は CH であり；

X^2 は O；S；N-CN；N-OH；又は N-OC₁₋₄ アルキルであり；

X^3 は N であり；

X^4 は H；F；又は (CH₂)_{n1} X⁵ (CH₂)_{n2} R² であり；

R⁰ は F であり；

m は 0、1、2、3 又は 4 であり；

R は H；又は F であり；

場合により、R、 X^4 は合わせてオキソ (=O) を形成し；

10

n_1 ； n_2 は 0；1；及び 2 からなる群より独立して選ばれ；

X^5 は C(O)；C(O)O；OC(O)；O；C(O)N(R^{1a})；N(R^{1a})C(O)；S(O)₂N(R^{1a})；N(R^{1a})S(O)₂；S(O)N(R^{1a})；N(R^{1a})S(O)；S(O)₂；S(O)；N(R^{1a})S(O)₂N(R^{1b})；S；N(R^{1a})；N(R^{1a})C(O)N(R^{1b})；N(R^{1a})C(O)O；又は OC(O)N(R^{1a}) であり；

R^{1a}、R^{1b} は H；C₁₋₄ アルキル；C₂₋₄ アルケニル；及び C₂₋₄ アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいて C₁₋₄ アルキル；C₂₋₄ アルケニル；及び C₂₋₄ アルキニルは 1 つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換され；

R² は H；T；C₁₋₆ アルキル；C₂₋₆ アルケニル；又は C₂₋₆ アルキニルであり、ここにおいて C₁₋₆ アルキル；C₂₋₆ アルケニル；及び C₂₋₆ アルキニルは 1 つの又はそれより多くの同一又は異なる R³ で場合により置換され；

20

R³ はハロゲン；CN；C(O)R⁴；C(O)OR⁴；OR⁴；C(O)N(R⁴R^{4a})；S(O)₂N(R⁴R^{4a})；S(O)N(R⁴R^{4a})；S(O)₂R⁴；S(O)R⁴；N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b})；SR⁴；N(R⁴R^{4a})；NO₂；OC(O)R⁴；N(R⁴)C(O)R^{4a}；N(R⁴)SO₂R^{4a}；N(R⁴)S(O)R^{4a}；N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b})；N(R⁴)C(O)OR^{4a}；OC(O)N(R⁴R^{4a})；又は T であり；

R⁴、R^{4a}、R^{4b} は H；T；C₁₋₆ アルキル；C₂₋₆ アルケニル；及び C₂₋₆ アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいて C₁₋₆ アルキル；C₂₋₆ アルケニル；及び C₂₋₆ アルキニルは 1 つの又はそれより多くの同一又は異なる R⁵ で場合により置換され；

R⁵ はハロゲン；CN；C(O)R⁶；C(O)OR⁶；OR⁶；C(O)N(R⁶R^{6a})；S(O)₂N(R⁶R^{6a})；S(O)N(R⁶R^{6a})；S(O)₂R⁶；S(O)R⁶；N(R⁶)S(O)₂N(R^{6a}R^{6b})；SR⁶；N(R⁶R^{6a})；NO₂；OC(O)R⁶；N(R⁶)C(O)R^{6a}；N(R⁶)SO₂R^{6a}；N(R⁶)S(O)R^{6a}；N(R⁶)C(O)N(R^{6a}R^{6b})；N(R⁶)C(O)OR^{6a}；OC(O)N(R⁶R^{6a})；又は T であり；

30

R⁶、R^{6a}、R^{6b} は H；T；C₁₋₆ アルキル；C₂₋₆ アルケニル；及び C₂₋₆ アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいて C₁₋₆ アルキル；C₂₋₆ アルケニル；及び C₂₋₆ アルキニルは 1 つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換され；

T はフェニル；ナフチル；アズレニル；インデニル；インダニル；C₃₋₇ シクロアルキル；3～7 員ヘテロシクリル；又は 7～11 員ヘテロビシクリルであり、ここにおいて T は 1 つの又はそれより多くの同一又は異なる R⁷ で場合により置換され；

40

R⁷ はハロゲン；CN；C(O)OR⁸；OR⁸；C(O)R⁸；C(O)N(R⁸R^{8a})；S(O)₂N(R⁸R^{8a})；S(O)N(R⁸R^{8a})；S(O)₂R⁸；S(O)R⁸；N(R⁸)S(O)₂N(R^{8a}R^{8b})；SR⁸；N(R⁸R^{8a})；NO₂；OC(O)R⁸；N(R⁸)C(O)R^{8a}；N(R⁸)S(O)₂R^{8a}；N(R⁸)S(O)R^{8a}；N(R⁸)C(O)OR^{8a}；N(R⁸)C(O)N(R^{8a}R^{8b})；OC(O)N(R⁸R^{8a})；オキソ (=O)、ここで環は少なくとも部分的に飽和しており；T¹；C₁₋₆ アルキル；C₂₋₆ アルケニル；又は C₂₋₆ アルキニルであり、ここにおいて C₁₋₆ アルキル；C₂₋₆ アルケニル；及び C₂₋₆ アルキニルは 1 つの又はそれより多くの同一又は異なる R⁹ で場合により置換され；

R⁸、R^{8a}、R^{8b} は H；T¹；C₁₋₆ アルキル；C₂₋₆ アルケニル；及び C₂₋₆ アルキニル

50

からなる群より独立して選ばれ、ここにおいて C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；及び C_{2-6} アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なる R^{10} で場合により置換され；

R^9 、 R^{10} はハロゲン；CN； $C(O)R^{11}$ ； $C(O)OR^{11}$ ； OR^{11} ； $C(O)N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)N(R^{11}R^{11a})$ ； $S(O)_2R^{11}$ ； $S(O)R^{11}$ ； $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$ ； SR^{11} ； $N(R^{11}R^{11a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{11}$ ； $N(R^{11})C(O)R^{11a}$ ； $N(R^{11})SO_2R^{11a}$ ； $N(R^{11})S(O)R^{11a}$ ； $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ ； $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$ ； $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$ ；及び T^1 からなる群より独立して選ばれ；

R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{11b} はH； T^1 ； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；及び C_{2-6} アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいて C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；及び C_{2-6} アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換され；

T^1 はフェニル； C_{3-7} シクロアルキル；又は3～7員ヘテロシクリルであり、ここにおいて T^1 は1つの又はそれより多くの同一又は異なる R^{12} で場合により置換され；

R^{12} はハロゲン；CN； $C(O)OR^{13}$ ； OR^{13} ； $C(O)R^{13}$ ； $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ ； $S(O)_2R^{13}$ ； $S(O)R^{13}$ ； $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ ； SR^{13} ； $N(R^{13}R^{13a})$ ； NO_2 ； $OC(O)R^{13}$ ； $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ ； $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$ ； $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ ； $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ ； $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ ； $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ ；オキソ(=O)、ここで環は少なくとも部分的に飽和しており； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；又は C_{2-6} アルキニルであり、ここにおいて C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；及び C_{2-6} アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換され；

R_{13} 、 R_{13a} 、 R_{13b} はH； C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；及び C_{2-6} アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいて C_{1-6} アルキル； C_{2-6} アルケニル；及び C_{2-6} アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換されるが、但し1-アゼチジン-3-イル-4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)ピペリジンを除く]

の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

R^1 は置換された若しくは非置換の C_{3-5} シクロアルキル；置換された若しくは非置換の CH_2 -シクロプロピル；又は置換された若しくは非置換の CH_2 -シクロブチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 はシクロブチル又はシクロペンチルである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

n は2である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

X^1 はNである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

X^2 はOである、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

m は0である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

n_1 ； n_2 は0；及び1からなる群より独立して選ばれる、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

X^5 は $C(O)$ ；O； $C(O)N(R^{1a})$ ； $N(R^{1a})C(O)$ ； $S(O)_2N(R_{1a})$ ； $N(R_{1a})S(O)_2$ ； $N(R^{1a})$ ；又は $N(R^{1a})C(O)N(R^{1b})$ である、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 10】

R²はH；又はTである、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 11】

1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール；

1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール；

6-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルピリジン-3-カルボキサミド；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-カルボキサミド；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ) -N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ) -N,N-ジエチルピリジン-2-カルボキサミド；

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルベンズアミド；

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ) -N,N-ジメチルベンズアミド；

1-シクロブチル-4-({3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル) -1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-[(3-{ [5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] オキシ} アゼチジン-1-イル)カルボニル] -1,4-ジアゼパン；

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ) ベンゾニトリル；

1-シクロブチル-4-{ [3-(4-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル} -1,4-ジアゼパン；

1-{ [3-(4-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル} -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-[(3-フェノキシアゼチジン-1-イル)カルボニル] -1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-({3-[4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル) -1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-[(3-{ [5-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ピリジン-2-イル] オキシ} アゼチジン-1-イル)カルボニル] -1,4-ジアゼパン；

1-[4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ) フェニル] ピロリジン-2-オン；

1-シクロブチル-4-({3-[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル) -1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-[(3-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)カルボニル] -1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-[(3-{4-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)カルボニル] -1,4-ジアゼパン；

1-({3-[(5-ブロモピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル}カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-{ [3-(3,4-ジクロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル} -1,4-ジアゼパン；

1-({3-[(6-ブロモピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル}カ

10

20

30

40

50

ルボニル) - 4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - { [3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル] カルボニル } - 4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(2 - メチルピリジン - 4 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン; 10

3 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) ベンゾニトリル;

2 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) ベンゾニトリル;

1 - { [3 - (3 - クロロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル] カルボニル } - 4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - { [3 - (2 - クロロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル] カルボニル } - 4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン;

4 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) - N, 3 - ジメチルベンズアミド; 20

5 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) - N - (シクロプロピルメチル) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

1 - シクロブチル - 4 - [(3 - { [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] オキシ } アゼチジン - 1 - イル) カルボニル] - 1, 4 - ジアゼパン;

5 - ({ 1 - [(4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド;

1 - シクロブチル - 4 - [(3 - フェノキシアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] ピペラジン; 30

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) ピペラジン;

4 - ({ 1 - [(4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) ベンゾニトリル;

1 - シクロブチル - 4 - { [3 - (4 - フルオロフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル] カルボニル } ピペラジン;

6 - シクロブチル - 2 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン;

4 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) - 3 - フルオロ - N - メチルベンズアミド; 40

1 - シクロブチル - 4 - { [3 - (4 - ヨードフェノキシ) アゼチジン - 1 - イル] カルボニル } - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(5 - フルオロピリジン - 3 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - ({ 3 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン;

4 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) - 2 - フルオロ - N - メチルベンズアミド;

1 - ({ 3 - [(4 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カ 50

ルボニル) - 4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(3 - フルオロピリジン - 4 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - ({ 3 - [(4 - クロロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン;

5 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

2 - [4 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) ピリジン - 2 - イル] プロパン - 2 - オール; 10

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(2 - エチルピリジン - 4 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - [(3 - { [2 - (1 - メチルエチル) ピリジン - 4 - イル] オキシ } アゼチジン - 1 - イル) カルボニル] - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(2 - メトキシピリジン - 4 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

4 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) ピリジン - 2 - アミン;

4 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) - N, N - ジメチルピリジン - 2 - アミン; 20

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(6 - メチルピリダジン - 3 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

2 - [4 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) - 2 - フルオロフェニル] プロパン - 2 - オール;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(3, 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(6 - メチルピラジン - 2 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン; 30

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(3, 6 - ジメチルピラジン - 2 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(2 - メチルピリミジン - 4 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(6 - メトキシピラジン - 2 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

1 - ({ 3 - [(3 - クロロピリジン - 2 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン;

4 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) キノリン; 40

1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1, 4 - ジアゼパン;

8 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン;

7 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン;

4 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) ピリジン - 2 - カルボキサミド;

5 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] ア 50

ゼチジン-3-イル} オキシ) -N-(シクロプロピルメチル) ピリジン-2-カルボキサミド;

1-シクロブチル-4-[(3-{ [6-(ピペリジン-1-イルカルボニル) ピリジン-3-イル] オキシ} アゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

3-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルベンズアミド;

1-({3-[(5-クロロピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-({3-[(5-クロロピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(3,5-ジメチルピラジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-({3-[(3-クロロピリジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-({3-[(5-クロロピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-{ [3-(ピリジン-4-イルオキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(5-メトキシピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

2-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -6-(シクロプロピルカルボニル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン;

2-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -6-(シクロプロピルアセチル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン;

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルピリジン-3-カルボキサミド;

1-シクロブチル-4-{ [3-(4-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[4-(ジフルオロメトキシ) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-{ [3-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-{ [3-(3-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-{ [3-(2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

6-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -2-メチルキノリン;

1-シクロブチル-4-[(3-{ [6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} アゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(4-フルオロベンジル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

10

20

30

40

50

- 1 - ({ 3 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル)
- 4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- 4 - [({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル]
アゼチジン - 3 - イル } オキシ) メチル] ベンゾニトリル ;
- 1 - シクロブチル - 4 - { [3 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル オキシ) アゼチジン -
1 - イル] カルボニル } - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン
- 3 - オン ;
- 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン
- 3 - アミン ;
- 5 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] ア
ゼチジン - 3 - イル } アミノ) - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 5 - [{ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] ア
ゼチジン - 3 - イル } (メチル) アミノ] - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 4 - [({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル]
アゼチジン - 3 - イル } アミノ) メチル] ベンゾニトリル ;
- 5 - ({ 1 - [(4 - シクロペンチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル]
アゼチジン - 3 - イル } オキシ) - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;
- 6 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] ア
ゼチジン - 3 - イル } オキシ) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;
- 6 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] ア
ゼチジン - 3 - イル } オキシ) - 2 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H
) - オン ;
- 2 - [5 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニ
ル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) ピリジン - 2 - イル] プロパン - 2 - オール ;
- 1 - [5 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニ
ル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) ピリジン - 2 - イル] エタノン ;
- 1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) オキシ] ア
ゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- 1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) オキシ] アゼチ
ジン - 1 - イル } カルボニル) - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- メチル 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼ
チジン - 3 - カルボキシレート ;
- N - (4 - クロロフェニル) - 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 -
イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - シクロブチル - 4 - { [3 - (ピペリジン - 1 - イル カルボニル) アゼチジン - 1
- イル] カルボニル } - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- 1 - シクロブチル - 4 - { [3 - (モルホリン - 4 - イル カルボニル) アゼチジン - 1
- イル] カルボニル } - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- 1 - { [3 - (アゼチジン - 1 - イル カルボニル) アゼチジン - 1 - イル] カルボニル
} - 4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- 1 - シクロブチル - 4 - { [3 - (ピロリジン - 1 - イル カルボニル) アゼチジン - 1
- イル] カルボニル } - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- 1 - { [3 - (アゼパン - 1 - イル カルボニル) アゼチジン - 1 - イル] カルボニル
- 4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- 1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) カルボニル
] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- 1 - シクロブチル - 4 - ({ 3 - [(4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) カル
ボニル] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル) - 1 , 4 - ジアゼパン ;
- 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] - N - シク

10

20

30

40

50

ロヘキシルアゼチジン-3-カルボキサミド；

1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-N-(6-メチルピリジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド；

1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド；

{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メタノール；

1-({3-[(4-クロロフェノキシ)メチル]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン；

6-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン；

6-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メトキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド；

N-{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド；

4-クロロ-N-{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}ベンズアミド；

N-{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}シクロヘキサンカルボキサミド；

4-クロロ-N-{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}-N-メチルベンズアミド；

N-{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}-N,6-ジメチルピリジン-3-カルボキサミド；

N-{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド；

1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-N-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド；

N-(4-クロロフェニル)-1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド；

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド；

1-シクロブチル-4-{ [3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-({3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-({3-[4-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-({3-[(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-{ [3-(ナフタレン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-{ [3-({6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル}オキシ)メチル]アゼチジン-1-イル}カルボニル}-1,4-ジアゼパン；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-1H-インドール；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-1-メチル-1H-インドール；

10

20

30

40

50

2-[5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] -2-メチルプロパン-1-オール;

2-[5-({1-[(4-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール;

1-シクロブチル-4-({3-[(5-フルオロピリミジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(5-メトキシピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(5-エチルピリミジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン; 10

1-シクロブチル-4-({3-[4-(メチルスルホニル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(6-メチルピリジン-3-イル) メトキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) アゼパン;

1-[(4-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール;

エチル5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-カルボキシレート; 20

1-シクロブチル-4-{ [3-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン; 及び

メチル2-[5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] -2-メチルプロパノエート

からなる群より選ばれる、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

請求項1～11のいずれか1項に記載の少なくとも1つの化合物又はその薬学的に許容しうる塩を、薬学的に許容しうる担体と共に、場合により1つの又はそれより多くの同一又は異なる他の生物活性化合物又は薬学的組成物と組み合わせて含む薬学的組成物。 30

【請求項13】

神経疾患; エネルギー恒常性に影響を及ぼす障害及びそれに関連する合併症; 疼痛; 心臓血管障害; 胃腸障害; 前庭機能障害; 鼻閉; アレルギー性鼻炎; 又は喘息の治療又は予防方法に使用するための請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、疾患関連の認知機能障害、レビー小体型認知症、血管性認知症、ダウン症候群、てんかん、痙攣、うつ病、不安障害、突発性過眠症、ナルコレプシー、交代勤務睡眠障害、疾患関連の疲労、慢性疲労症候群、片頭痛、脳卒中、振戦、肥満、摂食障害、真性糖尿病、神経因性疼痛、炎症性疼痛、急性心筋梗塞、胃腸障害、メニエール病を含む前庭機能障害、動揺病、薬物乱用、鼻閉、アレルギー性鼻炎(花粉症) 及び喘息からなる群より選択される疾患若しくは障害の治療又は予防方法に使用するための請求項12又は13に記載の薬学的組成物。 40

【請求項15】

式(I)中、 X^1 及び X^3 がNであり; X^2 がOであり; X^4 が $(CH_2)_{n1}X^5(CH_2)_{n2}R^2$ であり、その定義中の $n1$ 及び $n2$ が0であり; X^5 がOであり;そして R^2 がTであるが、但し芳香族環である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物の製造方法であって、

(a) 式(II)

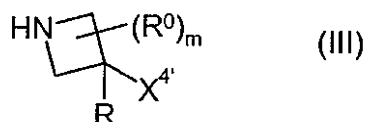
【化 2】



(式中、 n 及び R^1 は請求項 1 に記載の意味を有する) の化合物のアミノ基を適したクロロホルメートと反応させ;

(b) 工程 (a) から生成したカルバメート化合物を式 (I I I)

【化 3】



(式中、 $X^{4'}$ は OH であり、そして R は請求項 1 に記載の意味を有する) の化合物と反応させ;そして

(c) 生成した化合物を式 C 1 - T 又は F - T の化合物と反応させて式 (I) (式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 $n 1$ 、 X^5 、 $n 2$ そして R^2 は、上記で定義した通りである) の化合物を得る、

工程を含む、上記方法。

【請求項 1 6】

式 (I) 中、 X^1 及び X^3 が N であり、そして X^2 が O である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造方法であって、

(a) 式 (I I a)

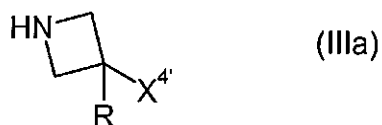
【化 4】



(式中、 n は請求項 1 に記載の意味を有し、そして $R^{1'}$ は請求項 1 に示された通りの又は適した N 原子保護基としての R^1 である) の化合物のアミノ基を、適したクロロホルメートと反応させ、場合により保護基を除去し、そして遊離のアミノ基を式 $R^1 = O$ (式中、オキシ基は R^1 の炭素原子に結合している) の化合物と反応させた後、続いて生成したイミンを還元し、

(b) 工程 (a) から生成したカルバメート化合物を式 (I I I a)

【化 5】



(式中、 $X^{4'}$ は H; OH; 又は $C(O)_2$ (C_{1-6} アルキル) であり、 R は請求項 1 に記載の意味を有する) の化合物と反応させて、 X^4 が H、OH 又は $C(O)_2$ (C_{1-6} アルキル) である場合の式 (I) の化合物を得る、

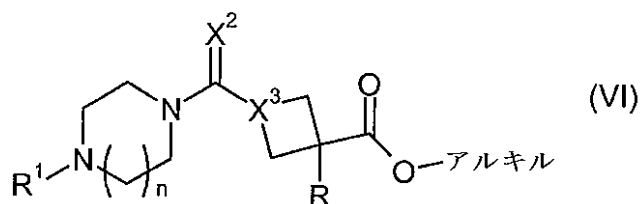
工程を含む、上記方法。

【請求項 1 7】

式 (I) の X^5 が $C(O)$ である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造方法であって、

(a) 式 (VI)

【化 6】



(式中、 R^1 、 n 、 X^2 、 X^3 そして R の意味は請求項 1 に記載の通りである)
 によって表される化合物を塩基又は酸と反応させ；

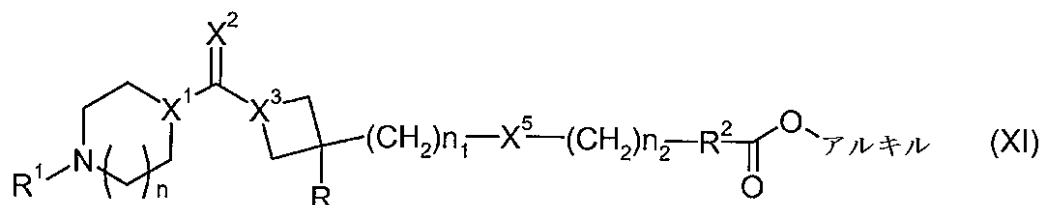
10

(b) 工程 (a) から生成したカルボン酸化合物をアミドカップリング試薬と反応させ、
 そして生成した活性エステルを R^2 に定義された通りの第一級又は第二級アミン化合物の
 いずれかと反応させて式 (I) (式中、 X^4 は X^5 (CH_2) $_{n_2}$ R^2 であり、ここで X^5 はC
 (O) N (R^{1a}) である) の化合物を得る、
 工程を含む、上記方法。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造方法であって、式 (XI) ；

【化 7】



20

(式中、 R^1 、 n 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R 、 n_1 、 X^5 、 n_2 そして R^2 の意味は請求項 1 に記載
 の通りである) によって表される式 (I) の化合物を以下のようにさらに修飾するさらなる
 工程、

・エステル基を、場合により塩化リチウムの存在下、通常、 -78°C と 150°C の間の温
 度でグリニャール試薬と反応させて式 (I) の化合物を得る、
 を含む、上記方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒスタミンH3受容体アンタゴニスト、その薬学的組成物、このような化合物
 の製造並びに薬剤としての製造及び使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒスタミンH3受容体は、Gタンパク質共役受容体 (GPCR) であり、そしてヒスタ
 ミン受容体ファミリーの4つの受容体の1つである。ヒスタミン受容体は、長い間、抗ヒ
 スタミン剤の開発において代表される魅力的な薬物標的であり、抗ヒスタミン剤はアレルギー
 反応の治療のためヒスタミンH1受容体を対象とするか又は胃酸分泌を阻害すること
 によって胃潰瘍を改善するためヒスタミンH2受容体を対象としていた。H3受容体は、
 ヒスタミンの放出を調節するシナプス前自己受容体としてだけでなく (非特許文献1)、
 他の多くの重要な神経伝達物質 (アセチルコリン、ノルエピネフリン、ドーパミン及びセ
 ロトニン) の放出を調節するヘテロ受容体として同定されている。構造的に異なるH3受
 容体アンタゴニスト/インバースアゴニストが開発されており、マウス及びラットにおけ
 るさまざまな認知試験 (例えば、非特許文献2) だけでなく睡眠病及びエネルギー収支の
 モデルにおいても活性であることがわかっている。これらの研究から、このようなアンタ

40

50

ゴニストが、認知（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害（Attention Deficit and Hyperactivity Disorder）、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、ダウン症候群並びにその他）、並びに睡眠（例えば睡眠過剰及びナルコレプシー）及びエネルギー恒常性（例えば肥満）に影響を及ぼすさまざまな障害を治療する可能性を含んでいることが結論付けられる（非特許文献3；非特許文献4）。

【0003】

従って、ヒスタミンH3受容体アンタゴニストは、当分野において上記の疾患及び障害の治療のために記載されている。

【0004】

特許文献1には、シクリルヘキシルピペラジニルメタノン誘導体が記載されており、それはH3受容体モジュレーターとして有用である。特許文献2には、シクロブチル誘導体がヒスタミンH3受容体アンタゴニストとして記載されている。

【0005】

特許文献3は、類似の化学構造を有する抗痙攣剤及び抗てんかん剤を記載しているが、H3受容体拮抗には言及してない。

【0006】

しかしながら、ヒスタミンH3受容体アンタゴニストとして有用な新たな化合物が引き続き必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】WO-A 2007/080140

【特許文献2】WO-A 2006/136924

【特許文献3】US-A 4956359

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Arrang et al. (1983) Nature: 302; 832 - 837

【非特許文献2】Esbenshade et al. (2006) Mol Interventions: 6 (2); 77 - 88

【非特許文献3】Witkin & Nelson (2004) JPET: 103; 1 - 20

【非特許文献4】Hancock & Brune (2005) Exp Opin Inves Drugs: 14 (3), 223 - 241

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

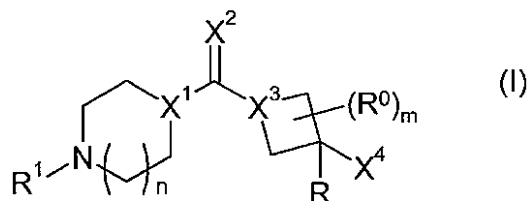
従って、本発明の目的は、H3受容体関連の疾患の治療に有効であり、そして活性、ADMET性質及び／又は軽減された副作用を含む改善された薬学関連の性質を示しうるヒスタミンH3受容体アンタゴニストとして新しい種類の化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

従って、本発明は式(I)

【化1】



[式中、

R¹はC₁₋₅アルキル；C₂₋₅アルケニル；C₂₋₅アルキニル；又はT⁰であり、ここにお

10

20

30

40

50

いてC₁₋₅アルキル；C₂₋₅アルケニル；C₂₋₅アルキニルは1つ又はそれ以上の置換基で場合により置換され、それらは同一又は異なり、そしてハロゲン；OH；OCH₃；OCH₂F；OCHF₂；OCF₃；CN；及びT⁰からなる群より選ばれ；

T⁰はC₃₋₅シクロアルキル；又は4～5員飽和ヘテロシクリルであり、ここにおいてT⁰は1つ又はそれ以上の置換基で場合により置換され、それらは同一又は異なり、そしてハロゲン；C₁₋₅アルキル；C₂₋₅アルケニル；C₂₋₅アルキニル；OH；O-C₁₋₅アルキル；O-C₂₋₅アルケニル；O-C₂₋₅アルキニル；及びCNからなる群より選ばれ、ここにおいてC₁₋₅アルキル；C₂₋₅アルケニル；C₂₋₅アルキニル；O-C₁₋₅アルキル；O-C₂₋₅アルケニル；及びO-C₂₋₅アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換され；

10

【0011】

nは1又は2であり；

X¹はN；又はCHであり；

X²はO；S；N-CN；N-OH；又はN-OC₁₋₄アルキルであり；

X³はN；CH；又はCFであり；

X⁴はH；F；又は(CH₂)_{n1}X⁵(CH₂)_{n2}R²であり；

R⁰はFであり；

mは0、1、2、3又は4であり；

RはH；又はFであり；

場合により、R、X⁴は合わせてオキソ(=O)を形成し；

20

n₁；n₂は0；1；及び2からなる群より独立して選ばれ；

X⁵はC(O)；C(O)O；OC(O)；O；C(O)N(R^{1a})；N(R^{1a})C(O)；S(O)₂N(R^{1a})；N(R^{1a})S(O)₂；S(O)N(R^{1a})；N(R^{1a})S(O)；S(O)₂；S(O)；N(R^{1a})S(O)₂N(R^{1b})；S；N(R^{1a})；N(R^{1a})C(O)N(R^{1b})；N(R^{1a})C(O)O；又はOC(O)N(R^{1a})であり；

R^{1a}、R^{1b}はH；C₁₋₄アルキル；C₂₋₄アルケニル；及びC₂₋₄アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいてC₁₋₄アルキル；C₂₋₄アルケニル；及びC₂₋₄アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換され；

R²はH；T；C₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；又はC₂₋₆アルキニルであり、ここにおいてC₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるR³で場合により置換され；

30

R³はハロゲン；CN；C(O)R⁴；C(O)OR⁴；OR⁴；C(O)N(R⁴R^{4a})；S(O)₂N(R⁴R^{4a})；S(O)N(R⁴R^{4a})；S(O)₂R⁴；S(O)R⁴；N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b})；SR⁴；N(R⁴R^{4a})；NO₂；OC(O)R⁴；N(R⁴)C(O)R^{4a}；N(R⁴)SO₂R^{4a}；N(R⁴)S(O)R^{4a}；N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b})；N(R⁴)C(O)OR^{4a}；OC(O)N(R⁴R^{4a})；又はTであり；

R⁴、R^{4a}、R^{4b}はH；T；C₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいてC₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるR⁵で場合により置換され；

【0012】

40

R⁵はハロゲン；CN；C(O)R⁶；C(O)OR⁶；OR⁶；C(O)N(R⁶R^{6a})；S(O)₂N(R⁶R^{6a})；S(O)N(R⁶R^{6a})；S(O)₂R⁶；S(O)R⁶；N(R⁶)S(O)₂N(R^{6a}R^{6b})；SR⁶；N(R⁶R^{6a})；NO₂；OC(O)R⁶；N(R⁶)C(O)R^{6a}；N(R⁶)SO₂R^{6a}；N(R⁶)S(O)R^{6a}；N(R⁶)C(O)N(R^{6a}R^{6b})；N(R⁶)C(O)OR^{6a}；OC(O)N(R⁶R^{6a})；又はTであり；

R⁶、R^{6a}、R^{6b}はH；T；C₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいてC₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換され；

Tはフェニル；ナフチル；アズレニル；インデニル；インダニル；C₃₋₇シクロアルキ

50

ル；3～7員ヘテロシクリル；又は7～11員ヘテロビシクリルであり、ここにおいてTは1つの又はそれより多くの同一又は異なるR⁷で場合により置換され；

R⁷はハロゲン；CN；C(O)OR⁸；OR⁸；C(O)R⁸；C(O)N(R⁸R^{8a})；S(O)₂N(R⁸R^{8a})；S(O)N(R⁸R^{8a})；S(O)₂R⁸；S(O)R⁸；N(R⁸)S(O)₂N(R^{8a}R^{8b})；SR⁸；N(R⁸R^{8a})；NO₂；OC(O)R⁸；N(R⁸)C(O)R^{8a}；N(R⁸)S(O)₂R^{8a}；N(R⁸)S(O)R^{8a}；N(R⁸)C(O)OR^{8a}；N(R⁸)C(O)N(R^{8a}R^{8b})；OC(O)N(R⁸R^{8a})；オキソ(=O)、ここで環は少なくとも部分的に飽和しており；T¹；C₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；又はC₂₋₆アルキニルであり、ここにおいてC₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるR⁹で場合により置換され；

R⁸、R^{8a}、R^{8b}はH；T¹；C₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいてC₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるR¹⁰で場合により置換され；

R⁹、R¹⁰はハロゲン；CN；C(O)R¹¹；C(O)OR¹¹；OR¹¹；C(O)N(R¹¹R^{11a})；S(O)₂N(R¹¹R^{11a})；S(O)N(R¹¹R^{11a})；S(O)₂R¹¹；S(O)R¹¹；N(R¹¹)S(O)₂N(R^{11a}R^{11b})；SR¹¹；N(R¹¹R^{11a})；NO₂；OC(O)R¹¹；N(R¹¹)C(O)R^{11a}；N(R¹¹)SO₂R^{11a}；N(R¹¹)S(O)R^{11a}；N(R¹¹)C(O)N(R^{11a}R^{11b})；N(R¹¹)C(O)OR^{11a}；OC(O)N(R¹¹R^{11a})；及びT¹からなる群より独立して選ばれ；

R¹¹、R^{11a}、R^{11b}はH；T¹；C₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいてC₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換され；

T¹はフェニル；C₃₋₇シクロアルキル；又は3～7員ヘテロシクリルであり、ここにおいてT¹は1つの又はそれより多くの同一又は異なるR¹²で場合により置換され；

【0013】

R¹²はハロゲン；CN；C(O)OR¹³；OR¹³；C(O)R¹³；C(O)N(R¹³R^{13a})；S(O)₂N(R¹³R^{13a})；S(O)N(R¹³R^{13a})；S(O)₂R¹³；S(O)R¹³；N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b})；SR¹³；N(R¹³R^{13a})；NO₂；OC(O)R¹³；N(R¹³)C(O)R^{13a}；N(R¹³)S(O)₂R^{13a}；N(R¹³)S(O)R^{13a}；N(R¹³)C(O)OR^{13a}；N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b})；OC(O)N(R¹³R^{13a})；オキソ(=O)、ここで環は少なくとも部分的に飽和しており；C₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；又はC₂₋₆アルキニルであり、ここにおいてC₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換され；

R₁₃、R_{13a}、R_{13b}はH；C₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルからなる群より独立して選ばれ、ここにおいてC₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；及びC₂₋₆アルキニルは1つの又はそれより多くの同一又は異なるハロゲンで場合により置換される]

の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、プロドラッグ若しくは代謝物であるが、但し、以下の化合物塩：

1-プロピル-4-[3-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-アゼチジニルカルボニル]ピペラジニフマル酸塩[1:1]；

1-メチル-4-[3-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-アゼチジニルカルボニル]ピペラジニシュウ酸塩[1:1.5]；

1-メチル-4-[3-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-アゼチジニルカルボニル]ピペラジニフマル酸塩[1:1]；

1-[3-(4-ブロモフェノキシ)-1-アゼチジニルカルボニル]-4-メチルピペラジニフマル酸塩[1:1]；

1-[3-(3-ブロモフェノキシ)-1-アゼチジニルカルボニル]-4-メチルピ

10

20

30

40

50

ペラジンフマル酸塩 [1 : 1] ;

1 - [3 - (4 - フルオロフェノキシ) - 1 - アゼチジニルカルボニル] - 4 - メチル
ピペラジンフマル酸塩 [1 : 1] ;

1 - [3 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) - 1 - アゼチジニルカルボニル] - 4 - メ
チルピペラジンフマル酸塩 [1 : 1] ;

1 - [3 - [(4 - クロロフェニル) チオ] - 1 - アゼチジニルカルボニル] - 4 - メ
チルピペラジンフマル酸塩 [1 : 1] ;

ヘキサヒドロ - 1 - メチル - 4 - [3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] -
1 - アゼチジニルカルボニル] - 1 H - 1, 4 - ジアゼピンフマル酸塩 [1 : 1]
を除外する。

10

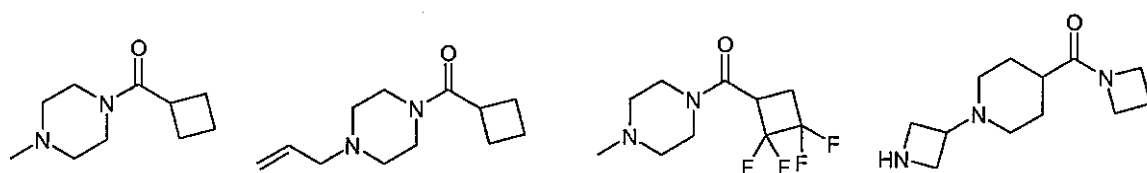
【0014】

式 (I) から排除される個々の塩は、US - A 4956359 に記載されている。ま
た、このような基礎となる化合物及びその薬学的塩も排除されることが好ましい。

【0015】

以下の4つの化合物

【化2】



20

は、このような化合物が本発明の対象となる限り、式 (I) による化合物から排除され
ることが好ましい。

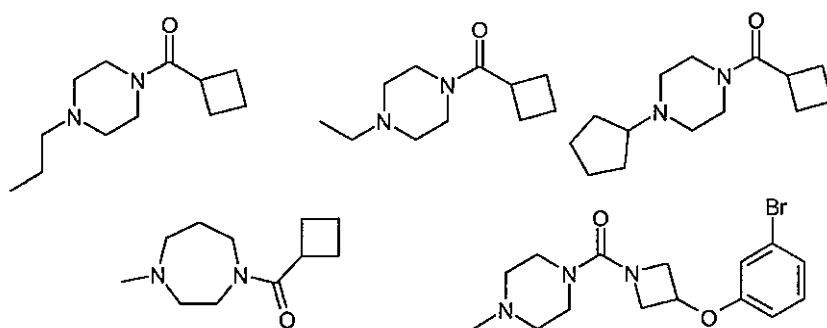
【0016】

薬剤として又は障害の治療若しくは予防方法、本発明の疾患若しくは障害の治療若しく
は予防方法において使用するための薬学的組成物、化合物又はその医薬上許容しうる塩が
対象となる限り、4つの化合物は排除されることが好ましい。

【0017】

さらに、以下の5つの化合物

【化3】



40

は、このような化合物が本発明の対象となる限り、式 (I) による化合物から排除され
ることが好ましい。

【0018】

薬剤として又は障害の治療若しくは予防方法、本発明の疾患若しくは障害の治療若しく
は予防方法において使用するための薬学的組成物、化合物又はその医薬上許容しうる塩が
対象となる限り、5つの化合物は排除されることが好ましい。

【0019】

上記定義された式 (I) における変数又は置換基を異なる変種の一から選ぶことがで
き、そしてこのような変数又は置換基が1回よりも多くある場合、それぞれの変種は、同

50

一又は異なることができる。

【0020】

本発明の意味において、用語は、以下のように用いられる：

「アルキル」は、直鎖又は分枝状飽和炭化水素鎖を意味する。アルキル炭素の各水素は、さらに明記された置換基によって置き換えられていてもよい。

【0021】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を含む直鎖又は分枝状炭化水素鎖を意味する。アルケニル炭素の各水素は、さらに明記された置換基によって置き換えられてもよい。

【0022】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を含む直鎖又は分枝状炭化水素鎖を意味する。アルキニル炭素の各水素は、さらに明記された置換基によって置き換えられてもよい。

【0023】

「 C_{1-4} アルキル」は、1～4個の炭素原子を有するアルキル鎖を意味し、例えば分子の末端に存在する場合：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、又は例えば分子の2つの部分がアルキル基によって結合しているときは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ を意味する。 C_{1-4} アルキル炭素の各水素は、さらに明記された置換基によって置き換えられてもよい。

【0024】

「 C_{1-6} アルキル」は、1～6個の炭素原子を有するアルキル鎖を意味し、例えば分子の末端に存在する場合： C_{1-4} アルキル、メチル、エチル、*n*－プロピル、イソプロピル、*n*－ブチル、イソブチル、*sec*－ブチル、*tert*－ブチル、*n*－ペンチル、*n*－ヘキシル、又は例えば分子の2つの部分がアルキル基によって結合しているときは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ を意味する。 C_{1-6} アルキル炭素の各水素は、さらに明記された置換基によって置き換えられていてもよい。用語「 C_{1-5} アルキル」は、それに応じて定義される。

【0025】

「 C_{2-6} アルケニル」は、2～6個の炭素原子を有するアルケニル鎖を意味し、例えば分子の末端に存在する場合： $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH=CH_2$ 、又は例えば分子の2つの部分がアルケニル基によって結合しているときは、 $-CH=CH-$ を意味する。 C_{2-6} アルケニル炭素の各水素は、さらに明記された置換基によって置き換えられてもよい。用語「 C_{2-4} アルケニル」及び「 C_{2-5} アルケニル」は、それに応じて定義される。

【0026】

「 C_{2-6} アルキニル」は、2～6個の炭素原子を有するアルキニル鎖を意味し、例えば分子の末端に存在する場合： $-C\equiv CH$ 、 $-CH_2-C\equiv CH$ 、 $CH_2-CH_2-C\equiv CH$ 、 $CH_2-C\equiv C-CH_3$ 、又は例えば分子の2つの部分がアルキニル基によって結合しているときは、 $-C\equiv C-$ を意味する。 C_{2-6} アルキニル炭素の各水素は、さらに明記された置換基によって置き換えられてもよい。用語「 C_{2-4} アルキニル」及び「 C_{2-5} アルキニル」は、それに応じて定義される。

【0027】

「 C_{3-7} シクロアルキル」又は「 C_{3-7} シクロアルキル環」は、3～7個の炭素原子を有する環式アルキル鎖、例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、シクロヘプチルを意味する。シクロアルキル炭素の各水素は、さらに明記された置換基によって置き換えられてもよい。用語「 C_{3-5} シクロアルキル」は、それに応じて定義される。

【0028】

10

20

30

40

50

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。ハロゲンはフルオロ又はクロロであることが、一般に好ましい。

【0029】

「3～7員ヘテロシクリル」又は「3～7員複素環」は、最大数までの二重結合を含むうる3、4、5、6又は7個の環原子を有する環（完全飽和、部分飽和又は不飽和の芳香族又は非芳香族の環）を意味し、その際、少なくとも1個の環原子から4個までの環原子は、硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含む）、酸素及び窒素（ N -オキシド： $=N(O)-$ を含む）からなる群より選ばれるヘテロ原子によって置き換えられており、そして環は炭素又は窒素原子を介して残りの分子に結合している。3～7員複素環の例は、アゼリジン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、フラン、チオフエン、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、チアゾール、チアゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリン、チアジアゾール、チアジアゾリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアジアゾリジン、スルホラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、イミダゾリジン、ピリジン、ピリジン- N -オキシド、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ジアゼパン、アゼピン又はホモピペラジンである。用語「4～5員ヘテロシクリル」又は「4～5員複素環」は、それに応じて定義される。用語「5～6員ヘテロシクリル」又は「5～6の員複素環」は、それに応じて定義される。

【0030】

「4～5員飽和ヘテロシクリル」又は「4～5員飽和複素環」は、環中に二重結合のない「4～5員ヘテロシクリル」又は「4～5員複素環」を意味する。

【0031】

「7～11員ヘテロビシクリル」又は「7～11員ヘテロビシクル」は、7～11個の環原子を有する2つの環の複素環式系を意味し、ここで少なくとも1つの環原子は両方の環によって共有されており、そして最大数までの二重結合を含んでもよく（完全飽和、部分飽和又は不飽和の芳香族又は非芳香族の環）、

その際、少なくとも1個の環原子から6個までの環原子は、硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含む）、酸素及び窒素（ N -オキシド： $=N(O)-$ を含む）からなる群より選ばれるヘテロ原子によって置き換えられており、そして環は炭素又は窒素原子を介して残りの分子に結合している。7～11員ヘテロビシクルの例は、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサゾール、イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン、インドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、デカヒドロキノリン、イソキノリン、デカヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキノリン、ベンゾアゼピン、プリン又はプテリジンである。また、用語7～11員ヘテロビシクルは、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンのような2つの環のスピロ構造又は8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタンのような架橋された複素環を含む。用語「8～11員ヘテロビシクリル」又は「8～11員ヘテロビシクル」は、それに応じて定義される。「5～6員芳香族ヘテロシクリル」又は「5～6員芳香族複素環」は、シクロペンタジエニル又はベンゼンから誘導された複素環を意味し、ここで少なくとも1つの炭素原子は、硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含む）、酸素及び窒素（ N -オキシド： $=N(O)-$ を含む）からなる群より選ばれるヘテロ原子によって置き換えられている。このような複素環の例は、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ピラニウム、ピリジン、ピリジン- N -オキ

シド、ピリダジン、ピリミジン、トリアゾール、テトラゾールである。

【0032】

式(I)の好ましい化合物は、その中に含まれる1つ又はそれ以上の残基が以下の意味を有するそれらの化合物であり、好ましい置換基の定義のすべての組み合わせは、本発明の主題である。また、式(I)のすべての好ましい化合物に関して、本発明は、すべての互変異性及び立体異性形態及び全ての比率におけるそれらの混合物、及びそれらの薬学的に許容しうる塩並びにそれらの同位体的誘導体を含む。

【0033】

本発明の好ましい実施態様において、式(I)の置換基R、 R^0 、 R^1 、m、n及び $X^1 \sim X^4$ は、以下の意味を独立して有する。したがって、置換基R、 R^0 、 R^1 、m、n及び $X^1 \sim X^4$ の1つ又はそれ以上は、以下に記載された好ましい又はより好ましい意味を有することができる。

10

【0034】

好ましくは、 R^1 は C_{1-5} アルキル； C_{2-5} アルケニル； C_{2-5} アルキニル； C_{3-5} シクロアルキル； CH_2 -シクロプロピル； CHF -シクロプロピル； CF_2 -シクロプロピル； CH_2 -シクロブチル； CHF -シクロブチル； CF_2 -シクロブチル；又は4～5員飽和ヘテロシクリルであり、ここにおいて C_{1-5} アルキル； C_{2-5} アルケニル； C_{2-5} アルキニルは、1つの又はそれより多くの同一又は異なり、そしてハロゲン；OH； OCH_3 ； OCH_2F ； $OCHF_2$ ； OCF_3 ；及びCNからなる群より選ばれる置換基で場合により置換され；そしてここにおいて C_{3-5} シクロアルキル； CH_2 -シクロプロピル； CHF -シクロプロピル； CF_2 -シクロプロピル； CH_2 -シクロブチル； CHF -シクロブチル； CF_2 -シクロブチル；及び4～5員飽和ヘテロシクリルは、1つの又はそれより多くの同一又は異なり、そしてハロゲン；OH； OCH_3 ； OCH_2F ； $OCHF_2$ ； OCF_3 ；CN； CH_3 ； CH_2F ； CHF_2 ；及び CF_3 からなる群より選ばれる置換基で場合により置換される。

20

【0035】

より好ましくは、 R^1 は C_{1-5} アルキル； C_{3-5} シクロアルキル； CH_2 -シクロプロピル； CHF -シクロプロピル； CF_2 -シクロプロピル； CH_2 -シクロブチル； CHF -シクロブチル； CF_2 -シクロブチル；又は4～5員飽和ヘテロシクリルであり、ここにおいて C_{1-5} アルキル； C_{3-5} シクロアルキル； CH_2 -シクロプロピル； CHF -シクロプロピル； CF_2 -シクロプロピル； CH_2 -シクロブチル； CHF -シクロブチル； CF_2 -シクロブチル；及び4～5員飽和ヘテロシクリルは、1つの又はそれより多くの同一又は異なり、そしてハロゲン；OH； OCH_3 ； OCH_2F ； $OCHF_2$ ； OCF_3 ；CN； CH_3 ； CH_2F ； CHF_2 ；及び CF_3 からなる群より選ばれる置換基で場合により置換される。

30

【0036】

より好ましくは、 R^1 は C_{3-5} シクロアルキル； CH_2 -シクロプロピル； CHF -シクロプロピル； CF_2 -シクロプロピル； CH_2 -シクロブチル； CHF -シクロブチル； CF_2 -シクロブチル；又は4～5員飽和ヘテロシクリルであり、ここにおいて C_{3-5} シクロアルキル； CH_2 -シクロプロピル； CHF -シクロプロピル； CF_2 -シクロプロピル； CH_2 -シクロブチル； CHF -シクロブチル； CF_2 -シクロブチル；及び4～5員飽和ヘテロシクリルは、1つの又はそれより多くの同一又は異なり、そしてハロゲン；OH； OCH_3 ； OCH_2F ； $OCHF_2$ ； OCF_3 ；CN； CH_3 ； CH_2F ； CHF_2 ；及び CF_3 からなる群より選ばれる置換基で場合により置換される。

40

【0037】

より好ましい実施態様において、 R^1 は、置換された若しくは非置換の C_{1-5} アルキル；置換された若しくは非置換の C_{3-5} シクロアルキル；置換された若しくは非置換の CH_2 -シクロプロピル；又は置換された若しくは非置換の CH_2 -シクロブチルである。

【0038】

さらに別のより好ましい実施態様において、 R^1 は、置換された若しくは非置換の C_{3-5}

50

シクロアルキル；置換された若しくは非置換の CH_2 -シクロプロピル；又は置換された若しくは非置換の CH_2 -シクロブチルである。

【0039】

なおより好ましい実施態様において、 R^1 はイソプロピル；シクロブチル；エチル；シクロペンチル；シクロプロピル； CH_2 -シクロプロピル；又は CH_2 -シクロブチルである。

【0040】

さらに別のなおより好ましい実施態様において、 R^1 はイソプロピル；シクロブチル；シクロペンチル；シクロプロピル； CH_2 -シクロプロピル；又は CH_2 -シクロブチルである。

10

【0041】

なおより好ましい実施態様において、 R^1 はシクロブチル；エチル；イソプロピル；又はシクロペンチルである。

【0042】

さらに別のなおより好ましい実施態様において、 R^1 はシクロブチル；又はシクロペンチルである。

【0043】

好ましくは、 n は2である。

【0044】

好ましくは、 X^1 はNである。別の好ましい実施態様において、 X^1 はCHである。

20

【0045】

好ましくは、 X^2 はS；又はOである。より好ましい実施態様において、 X^2 はOである。

【0046】

好ましくは、 X^1 、 X^3 の少なくとも1つはNである。好ましくは、 X^3 はCHである。好ましくは、 X^3 はNである。好ましくは、 X^1 、 X^3 はNである。

【0047】

好ましくは、 m は0である。

【0048】

好ましくは、 n_1 ； n_2 は0；及び1からなる群より独立して選ばれる。好ましい実施態様において、 n_1 は0又は1であり、そして n_2 は0である。より好ましい実施態様において、 n_1 及び n_2 は0である。別の好ましい実施態様において、 n_1 、 n_2 の少なくとも1つは0以外である。

30

【0049】

好ましくは、 X^4 は $(\text{CH}_2)_{n_1}\text{X}^5(\text{CH}_2)_{n_2}\text{R}^2$ である。

【0050】

好ましくは、 X^5 は $\text{C}(\text{O})$ ；O； $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1a})$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{O})$ ； $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1a})$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{S}(\text{O})_2$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})$ ；又は $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1b})$ である。また、好ましくは、 X^5 は $\text{C}(\text{O})$ ； $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1a})$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{O})$ ； $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1a})$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{S}(\text{O})_2$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})$ ；又は $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1b})$ である。より好ましい実施態様において、 X^5 は $\text{C}(\text{O})$ ；O； $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1a})$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{O})$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{S}(\text{O})_2$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})$ ；又は $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1b})$ である。さらなるより好ましい実施態様において、 X^5 は $\text{C}(\text{O})$ ； $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1a})$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{O})$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{S}(\text{O})_2$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})$ ；又は $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1b})$ である。なおより好ましい実施態様において、 X^5 は $\text{C}(\text{O})$ ；O； $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1a})$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{O})$ ；又は $\text{N}(\text{R}^{1a})$ である。さらなるなおより好ましい実施態様において、 X^5 は $\text{C}(\text{O})$ ； $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1a})$ ； $\text{N}(\text{R}^{1a})\text{C}(\text{O})$ ；又は $\text{N}(\text{R}^{1a})$ である。

40

【0051】

好ましくは、 R^2 はH；又はTである。より好ましい実施態様において、特にTが芳香

50

族であるとき、 R^2 はTである。なおより好ましい実施態様において、特にTが芳香族であるとき、Tは6員ヘテロシクリルである。さらなるなおより好ましい実施態様において、Tはフェニル；又はピリジンである。さらなるなおより好ましい実施態様において、Tはフェニルである。さらなるなおより好ましい実施態様において、Tはピリジンである。Tは非置換であるか又は置換されていてもよい。好ましくは、Tは非置換であるか又は1、2若しくは3個（より好ましくは、1又は2個）の R^7 で置換されており、それらは同一又は異なっている。

【0052】

R^7 は、ハロゲン；CN；C(O) R^8 ；N(R^8R^{8a})；OR⁸；C(O)N(R^8R^{8a})；S(O)₂ R^8 ；同一若しくは異なる1つ若しくはそれ以上の R^9 で場合により置換されたC₁₋₆アルキル（より好ましくは置換された若しくは非置換CH₂-T¹）；又は置換された若しくは非置換のT1からなる群より選ばれるのが好ましい。

10

【0053】

また、上記の基の一部又は全てが好ましい又はより好ましい意味を有する式(I)の化合物は、本発明の目的である。

【0054】

本発明の好ましい個々の化合物は、

1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール；

1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール；

20

6-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N-メチルピリジン-3-カルボキサミド；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピリジン-2-カルボキサミド；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド；

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N,N-ジエチルピリジン-2-カルボキサミド；

30

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N-メチルベンズアミド；

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド；

1-シクロブチル-4-({3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-[(3-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}アゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパン；

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ベンゾニトリル；

40

1-シクロブチル-4-{[3-(4-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパン；

1-{[3-(4-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-[(3-フェノキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-({3-[4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパン；

1-シクロブチル-4-[(3-{[5-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ピリ

50

ジン-2-イル} オキシ} アゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

1-[4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) フェニル] ピロリジン-2-オン;

1-シクロブチル-4-({3-[4-(ピペリジン-1-イルメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-[(3-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェノキシ} アゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

【0055】

1-シクロブチル-4-[(3-{4-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メチル] フェノキシ} アゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

10

1-({3-[(5-ブromoピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-{ [3-(3,4-ジクロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

1-({3-[(6-ブromoピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-{ [3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

20

1-シクロブチル-4-({3-[(2-メチルピリジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[3-(トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[2-(トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

3-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ベンゾニトリル;

2-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ベンゾニトリル;

30

1-{ [3-(3-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-{ [3-(2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N,3-ジメチルベンズアミド;

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-(シクロプロピルメチル) ピリジン-2-カルボキサミド;

1-シクロブチル-4-[(3-{ [5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} アゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

40

5-({1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

1-シクロブチル-4-[(3-フェノキシアゼチジン-1-イル) カルボニル] ピペラジン;

1-シクロブチル-4-({3-[4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) ピペラジン;

【0056】

4-({1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ベンゾニトリル;

50

1-シクロブチル-4- { [3- (4-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} ピペラジン;

6-シクロブチル-2- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン;

4- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -3-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

1-シクロブチル-4- { [3- (4-ヨードフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

1- ({3- [(6-クロロピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン;

4- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -2-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

1- ({3- [(4-クロロピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(3-フルオロピリジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

1- ({3- [(4-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン;

5- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) イミダゾ [1, 5-a] ピリジン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(2-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

2- [4- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール;

1-シクロブチル-4- ({3- [(2-エチルピリジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- [(3- { [2- (1-メチルエチル) ピリジン-4-イル] オキシ} アゼチジン-1-イル) カルボニル] -1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(2-メトキシピリジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

4- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-アミン;

4- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N, N-ジメチルピリジン-2-アミン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(6-メチルピリダジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

【0057】

2- [4- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -2-フルオロフェニル] プロパン-2-オール;

1-シクロブチル-4- ({3- [(3, 5-ジメチルピラジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(2-メトキシピリミジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(6-メチルピラジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(3, 6-ジメチルピラジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

10

20

30

40

50

1-シクロブチル-4-({3-[(2-メチルピリジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(6-メトキシピラジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-({3-[(3-クロロピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) キノリン;

1-シクロブチル-4-({3-[(2,6-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

10

8-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) イミダゾ [1,2-a] ピリジン;

7-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) イミダゾ [1,2-a] ピリジン;

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-カルボキサミド;

5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-(シクロプロピルメチル) ピリジン-2-カルボキサミド;

1-シクロブチル-4-[(3-{ [6-(ピペリジン-1-イルカルボニル) ピリジン-3-イル] オキシ} アゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

20

3-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルベンズアミド;

1-({3-[(5-クロロピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-({3-[(5-クロロピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(3,5-ジメチルピラジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

【0058】

30

1-({3-[(3-クロロピリジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-({3-[(5-クロロピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-{ [3-(ピリジン-4-イルオキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(5-メトキシピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

2-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -6-(シクロプロピルカルボニル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン;

40

2-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -6-(シクロプロピルアセチル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン;

4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルピリジン-3-カルボキサミド;

1-シクロブチル-4-{ [3-(4-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[4-(1H-ピラゾール-1-イル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

50

1-シクロブチル-4-({ 3-[4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({ 3-[4-(ジフルオロメトキシ) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-{ [3-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-{ [3-(3-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-{ [3-(2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

10

6-({ 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -2-メチルキノリン;

1-シクロブチル-4-[(3-{ [6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} アゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({ 3-[(4-フルオロベンジル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

1-({ 3-[(4-クロロベンジル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン;

20

4-[({ 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) メチル] ベンゾニトリル;

【0059】

1-シクロブチル-4-{ [3-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] シクロブタノン;

c i s-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] シクロブタノール;

6-({ c i s-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] シクロブチル} オキシ) -N-メチルピリジン-3-カルボキサミド;

30

4-({ c i s-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] シクロブチル} オキシ) ベンゾニトリル;

1-シクロブチル-4-[(c i s-3-{ [5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} シクロブチル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

t r a n s-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] シクロブタノール;

4-({ t r a n s-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] シクロブチル} オキシ) ベンゾニトリル;

1-シクロブチル-4-[(t r a n s-3-{ [5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} シクロブチル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン;

40

1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オン;

1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-アミン;

5-({ 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} アミノ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

5-[{ 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} (メチル) アミノ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

4-[({ 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル]

50

アゼチジン-3-イル} アミノ) メチル] ベンゾニトリル;

5- ({1- [(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

5- ({1- [(4- (1-メチルエチル) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

5- ({1- [(4-シクロペンチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

6- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H) -オン;

6- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) -2-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H) -オン;

2- [5- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール;

【0060】

1- [5- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] エタノン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(5-メトキシピリミジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

メチル 1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-カルボキシレート;

N- (4-クロロフェニル) -1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-カルボキサミド;

1-シクロブチル-4- { [3- (ピペリジン-1-イルカルボニル) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- { [3- (モルホリン-4-イルカルボニル) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1, 4-ジアゼパン;

1- { [3- (アゼチジン-1-イルカルボニル) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- { [3- (ピロリジン-1-イルカルボニル) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1, 4-ジアゼパン;

1- { [3- (アゼパン-1-イルカルボニル) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(4-フルオロピペリジン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4- ({3- [(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1, 4-ジアゼパン;

1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] -N-シクロヘキシルアゼチジン-3-カルボキサミド;

1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] -N- (6-メチルピリジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド;

1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] -N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド;

{1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} メタノール;

1- ({3- [(4-クロロフェノキシ) メチル] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン;

6- ({1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] ア

10

20

30

40

50

ゼチジン-3-イル} メトキシ) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H) - オン;
 6 - ({1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] ア
 ゼチジン-3-イル} メトキシ) - 2-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2
 H) - オン;

5 - ({1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] ア
 ゼチジン-3-イル} メトキシ) - N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

【0061】

N - {1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼ
 チジン-3-イル} - 6-メチルピリジン-3-カルボキサミド;

4-クロロ-N - {1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カル
 ボニル] アゼチジン-3-イル} ベンズアミド; 10

N - {1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼ
 チジン-3-イル} シクロヘキサンカルボキサミド;

4-クロロ-N - {1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カル
 ボニル] アゼチジン-3-イル} - N-メチルベンズアミド;

N - {1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼ
 チジン-3-イル} - N, 6-ジメチルピリジン-3-カルボキサミド;

N - {1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼ
 チジン-3-イル} - N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド; 20

1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] - N-メチ
 ル-N - (6-メチルピリジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド;

N - (4-クロロフェニル) - 1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-
 イル) カルボニル] - N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド;

4 - ({1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] ア
 ゼチジン-3-イル} オキシ) - N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;

1-シクロブチル-4 - { [3 - (メトキシメチル) アゼチジン-1-イル] カルボニ
 ル} - 1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4 - ({3 - [4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)
 フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) - 1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4 - ({3 - [4 - (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-
 4-イル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) - 1, 4-ジアゼパン; 30

1-シクロブチル-4 - ({3 - [(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)
 オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) - 1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4 - { [3 - (ナフタレン-2-イルオキシ) アゼチジン-1-イ
 ル] カルボニル} - 1, 4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4 - { [3 - ({ [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イ
 ル] オキシ} メチル) アゼチジン-1-イル] カルボニル} - 1, 4-ジアゼパン;

5 - ({1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] ア
 ゼチジン-3-イル} オキシ) - 1H-インドール;

5 - ({1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] ア
 ゼチジン-3-イル} オキシ) - 1-メチル-1H-インドール; 40

2 - [5 - ({1 - [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニ
 ル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] - 2-メチルプロパン-1-
 オール;

2 - [5 - ({1 - [(4-エチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] ア
 ゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール;

【0062】

2 - {5 - [(1 - { [4 - (1-メチルエチル) - 1, 4-ジアゼパン-1-イル]
 カルボニル} アゼチジン-3-イル) オキシ] ピリジン-2-イル] プロパン-2-オ
 ール; 50

2-[5-({1-[(4-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール;

1-シクロブチル-4-({3-[(5-フルオロピリミジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(5-メトキシピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(5-エチルピリミジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[4-(メチルスルホニル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

1-シクロブチル-4-({3-[(6-メチルピリジン-3-イル) メトキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパン;

2-[5-({c i s-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] シクロブチル} オキシ) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール;

1-シクロブチル-4-({3-[(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) アゼパン;

1-[(4-エチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール;

1-{ [4-(1-メチルエチル) -1,4-ジアゼパン-1-イル] カルボニル} アゼチジン-3-オール;

1-[(4-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール;

エチル5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-カルボキシレート;

1-シクロブチル-4-{ [3-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン;

t r a n s-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] シクロブチルアセテート; 及び

メチル2-[5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] -2-メチルプロパノエート

からなる群より選ばれる。

【0063】

また、本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の範囲内にある。「プロドラッグ」は、生体中の生理学的条件下で酵素、胃酸などとの反応によって、例えばそれぞれ酵素によって実施される酸化、還元、加水分解などによって本発明の化合物に変換される誘導体を意味する。プロドラッグの例は、本発明の化合物中のアミノ基がアシル化、アルキル化若しくはリン酸化されて例えば、エイコサノイルアミノ、アラニルアミノ、ピバロイルオキシメチルアミノを形成するか又はヒドロキシル基がアシル化、アルキル化、リン酸化される、すなわちボレート、例えばアセチルオキシ、パルミトイルオキシ、ピバロイルオキシ、スクシニルオキシ、フマリルオキシ、アラニルオキシに変換されるか又はカルボキシル基がエステル化若しくはアミド化される化合物である。これらの化合物は、よく知られた方法に従って本発明の化合物から製造することができる。

【0064】

また、式(I)の化合物の代謝物は、本発明の範囲内にある。

【0065】

式(I)の化合物の、例えばケト-エノール互換異性のような互変異性が生じうる場合、例えばケト及びエノール形態のような個々の形態は、別々に、そしてあらゆる比率の混合物として一緒に含まれる。同じことは、例えばエナンチオマー、c i s / t r a n s 異性体、コンホマーなどのような立体異性体に適用される。

【0066】

特に、式（I）の化合物においてエナンチオマー又はジアステレオマー形態が得られるとき、それぞれ別々の純粋な形態、そしてあらゆる比率における少なくとも2つの純粋な形態のすべての混合物は、式（I）によって含まれ、そして本発明の主題である。

【0067】

また、式（I）の同位体標識化合物は、本発明の範囲内にある。同位体標識の方法は、当分野で知られている。好ましい同位体は、元素H、C、N、O及びSのものである。所望により、異性体は、当分野でよく知られている方法によって、例えば液体クロマトグラフィによって分離することができる。同じことは、例えばキラル固定相を用いることによってエナンチオマーに適用される。さらに、エナンチオマーは、それをジアステレオマーに変換することによって、すなわち鏡像異性的に純粋な補助化合物とカップリングさせ、続いて生成したジアステレオマーを分離し、そして補助残基を切断することによって単離してもよい。別法として、式（I）の化合物のすべてのエナンチオマーは、光学的に純粋な出発物質、試薬及び／又は触媒を用いる立体選択的合成から入手してもよい。

【0068】

また、式（I）の化合物が1つ又はそれ以上の酸性又は塩基性基を含む場合、本発明は、それらの対応する薬学的に又は毒物学的に許容しうる塩、特にそれらの薬学的に利用できる塩を含む。従って、酸性基を含む式（I）の化合物は、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩として本発明に従って用いることができる。このような塩のより詳細な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩又はアンモニア若しくは有機アミン、例えばエチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンなど若しくはアミノ酸との塩が含まれる。1つ又はそれ以上の塩基性基、すなわちプロトン化することができる基を含む式（I）の化合物は存在することができ、そして無機又は有機酸とのそれらの付加塩の形態で本発明に従って用いることができる。適切な酸の例としては、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、及び当業者に知られている他の酸が含まれる。また、式（I）の化合物が分子中に酸性及び塩基性基を同時に含む場合、本発明は、記載された塩形態に加えて、分子内塩又はベタイン（両性イオン）を含む。式（I）による個々の塩は、当業者に知られている慣用の方法などによって、例えばそれらを溶媒若しくは分散媒中で有機若しくは無機の酸又は塩基と接触させることによって、又は他の塩と陰イオン交換若しくは陽イオン交換によって得ることができる。また、本発明は、低い生理学的適合性のため、薬剤に使用するのに直接適してないが、例えば、化学反応のための又は薬学的に許容しうる塩を製造するための中間体として用いることができる式（I）の化合物のすべての塩を含む。

【0069】

本発明は、ヒスタミンH₃受容体アンタゴニストとして一般式（I）の化合物を提供する。

【0070】

前述のように、ヒスタミンH₃受容体は、Gタンパク質共役受容体（GPCR）、そしてヒスタミン受容体ファミリーの4つの受容体の1つである。ヒスタミン受容体は、長い間、抗ヒスタミン剤の開発において代表される魅力的な薬物標的であり、抗ヒスタミン剤はアレルギー反応の治療のためヒスタミンH₁受容体を対象とするか又は胃酸分泌を阻害することによって胃潰瘍を改善するためヒスタミンH₂受容体を対象としていた。H₃受容体は、ヒスタミンの放出を調節するシナプス前自己受容体としてだけでなく（Arrang et al. (1983) Nature: 302; 832 - 837）、他の多くの重要な神経伝達物質（アセチルコリン、ノルエピネフリン、ドーパミン及びセロトニン）の放出を調節するヘテロ受容体として同定されている。構造的に異なるH₃受容体アンタゴニスト／インバースアゴニス

トが開発されており、マウス及びラットにおけるさまざまな認知試験（例えば、Esbensha de et al. (2006) *Mol Interventions*: 6 (2); 77 - 88) だけでなく睡眠病及びエネルギー収支のモデルにおいても活性であることがわかっている。これらの研究から、このようなアンタゴニストが、認知（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、ダウン症候群並びにその他）、並びに睡眠（例えば睡眠過剰及びナルコレプシー）及びエネルギー恒常性（例えば肥満）に影響を及ぼすさまざまな障害を治療する可能性を含んでいることが結論付けられる（Witkin & Nelson (2004) *JPET*: 103; 1 - 20; Hancock & Brune (2005) *Exp Opin Inves Drugs*: 14 (3), 223 - 241）。

【0071】

10

H3受容体の薬理学は、その局在化によって測定されるだけでなくディファレンシャルスプライシング (differential splicing) によっても調節されと考えられる。現在、20種を超えるスプライスバリエーション (アイソフォーム) が記載されているが、それらの機能は、まだ完全に解明されていない (Bongers et al. (2007) *Biochem Pharm*: 73; 1195 - 1204)。H3受容体は、主に中枢神経系 (CNS) に局在化しており、齧歯動物では、大脳皮質、海馬体、線条体、及び視床下部において最高に発現される (Drutel et al. (2001) *Mol Pharmacol*: 59; 1 - 8)。ヒトにおいても同様に、H3受容体発現は、基底核、淡蒼球、海馬、及び皮質において顕著である (Martinez-Mir et al. (1990) *Brain Res*: 526; 322 - 327)。特に、これらの脳領域の多くは、認知 (皮質及び海馬) 並びに睡眠及び恒常性の調節 (視床下部) にとって重要である。H3受容体は、疼痛の知覚又は伝達 20
に
関与しう
る領域に局在化することがわかっており、そのため異なる疼痛状態に治療機会を提供する可能性がある (Cannon et al. (2007) *Pain*: 129; 76 - 92)。

【0072】

アゴニスト誘発性シグナル伝達に加えて、H3受容体は構成的に活性であり、そしてin vitro及びin vivoの両方でアゴニストとは独立してシグナル伝達することができる (Morisset et al. (2000) *Nature*: 408, 860 - 864)。

【0073】

これらのすべての考察は、本明細書における系列のような新規のH3受容体アンタゴニストが認知機能障害と同様に睡眠及びエネルギー恒常性障害の治療に有用でありうることを示唆している。また、用語「アンタゴニスト」は、インバースアゴニストを含む。 30

【0074】

上記の情報並びにWO-A 2007/080140及びWO-A 2006/136924のようなさらなる文献に基づく以下の疾患及び障害は、好ましい影響を受ける。

【0075】

神経疾患:

主な状態としては、

- ・行動／認知症候群（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、ダウン症候群、てんかん、痙攣、うつ病、不安障害）

- ・発作性障害

40

- ・神経変性障害（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症）

- ・睡眠障害（例えば睡眠過剰及びナルコレプシー、日中の過剰な眠気、睡眠パターンにおける日周期性及び季節性の変動）

- ・片頭痛

- ・脳卒中

- ・振戦

が含まれる。

【0076】

また、用語「神経疾患」には、本発明の意味の範囲内の精神医学的障害が含まれる。また、用語「神経変性障害」には、本発明の意味の範囲内の神経炎症性障害が含まれる。 50

【0077】

エネルギー恒常性に影響を及ぼす障害及びそれに関連する合併症、例えば肥満、過度の食物摂取に関連する摂食障害、過食症、無茶食い、それに関連する合併症、例えば真性糖尿病。

【0078】

疼痛、例えば神経因性疼痛、炎症性疼痛、痛覚。用語「疼痛」は、本発明の意味の範囲内の急性及び慢性疼痛を含む。

【0079】

心臓血管障害、例えば急性心筋梗塞、及び他の障害、すなわち胃腸障害、前庭機能障害（例えばメニエール病、動揺病、薬物乱用）、鼻閉、アレルギー性鼻炎（花粉症）、喘息

10

【0080】

痙攣及びてんかんは、排除されることが好ましい。

【0081】

好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、疾患関連の認知機能障害、レビー小体型認知症、血管性認知症、ダウン症候群、てんかん、痙攣、うつ病、不安障害、突発性過眠症、ナルコレプシー、交代勤務睡眠障害、疾患関連の疲労、慢性疲労症候群、片頭痛、脳卒中、振戦、肥満、摂食障害、真性糖尿病、神経因性疼痛、炎症性疼痛、急性心筋梗塞、胃腸障害、前庭機能障害（例えばメニエール病）、動揺病、薬物乱用、鼻閉、アレルギー性鼻炎（花粉症）、喘息である。

20

【0082】

より好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、軽度認知障害、疾患関連の認知機能障害、レビー小体型認知症、血管性認知症、突発性過眠症、ナルコレプシー、肥満、真性糖尿病、神経因性疼痛、鼻閉、アレルギー性鼻炎（花粉症）、喘息である。

【0083】

なおより好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、突発性過眠症、ナルコレプシー、肥満、神経因性疼痛である。

【0084】

従って、本発明の一態様は、薬剤として使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

30

【0085】

本発明のさらに別の態様は、H₃受容体と関連する疾患及び障害の治療又は予防方法に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0086】

本発明のさらに別の態様は、神経疾患、例えば行動／認知症候群（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、ダウン症候群、てんかん、痙攣、うつ病、不安障害）、発作性障害、神経変性障害（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症）、睡眠障害（例えば過眠症及びナルコレプシー、日中の過剰な眠気、睡眠パターンにおける日周期性及び季節性の変動）、片頭痛、脳卒中、振戦；エネルギー恒常性に影響を及ぼす障害及びそれに関連する合併症、例えば肥満、過度の食物摂取に関連する摂食障害、過食症、無茶食い、それに関連する合併症、例えば真性糖尿病；疼痛、例えば神経因性疼痛、炎症性疼痛、痛覚；心臓血管障害、例えば急性心筋梗塞；胃腸障害；前庭機能障害（例えばメニエール病、動揺病、薬物乱用）；鼻閉；アレルギー性鼻炎（花粉症）；又は喘息の治療又は予防方法に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、疾患関連の認知機能障害、レビー小体型認知症、血管性認知症、ダウン症候群、てんかん、痙攣、う

40

50

うつ病、不安障害、突発性過眠症、ナルコレプシー、交代勤務睡眠障害、疾患関連の疲労、慢性疲労症候群、片頭痛、脳卒中、振戦、肥満、摂食障害、真性糖尿病、神経因性疼痛、炎症性疼痛、急性心筋梗塞、胃腸障害、前庭機能障害（例えばメニエール病）、動揺病、薬物乱用、鼻閉、アレルギー性鼻炎（花粉症）、喘息である。より好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、軽度認知障害、疾患関連の認知機能障害、レビー小体型認知症、血管性認知症、突発性過眠症、ナルコレプシー、肥満、真性糖尿病、神経因性疼痛、鼻閉、アレルギー性鼻炎（花粉症）、喘息である。なおより好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、突発性過眠症、ナルコレプシー、肥満、神経因性疼痛である。

【0087】

10

本発明のさらに別の態様は、H3受容体と関連する疾患及び障害を治療又は予防する薬剤を製造するための本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩の使用である。

【0088】

本発明のさらに別の態様は、神経疾患、例えば行動／認知症候群（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、ダウン症候群、てんかん、痙攣、うつ病、不安障害）、発作性障害、神経変性障害（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症）、睡眠障害（例えば過眠症及びナルコレプシー、日中の過剰な眠気、睡眠パターンにおける日周期性及び季節性の変動）、片頭痛、脳卒中、振戦；エネルギー恒常性に影響を及ぼす障害及びそれに関連する合併症、例えば肥満、過度の食物摂取と関連する摂食障害、過食症、無茶食い、それに関連する合併症、例えば真性糖尿病；疼痛、例えば神経因性疼痛、炎症性疼痛、痛覚；心臓血管障害、例えば急性心筋梗塞；胃腸障害；前庭機能障害（例えばメニエール病、動揺病、薬物乱用）；鼻閉；アレルギー性鼻炎（花粉症）；又は喘息を治療又は予防する薬剤を製造するための本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩の使用である。好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、疾患関連の認知機能障害、レビー小体型認知症、血管性認知症、ダウン症候群、てんかん、痙攣、うつ病、不安障害、突発性過眠症、ナルコレプシー、交代勤務睡眠障害、疾患関連の疲労、慢性疲労症候群、片頭痛、脳卒中、振戦、肥満、摂食障害、真性糖尿病、神経因性疼痛、炎症性疼痛、急性心筋梗塞、胃腸障害、前庭機能障害（例えばメニエール病）、動揺病、薬物乱用、鼻閉、アレルギー性鼻炎（花粉症）、喘息である。より好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、軽度認知障害、疾患関連の認知機能障害、レビー小体型認知症、血管性認知症、突発性過眠症、ナルコレプシー、肥満、真性糖尿病、神経因性疼痛、鼻閉、アレルギー性鼻炎（花粉症）、喘息である。なおより好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、突発性過眠症、ナルコレプシー、肥満、神経因性疼痛である。

20

30

【0089】

本発明のさらに別の態様は、H3受容体と関連する疾患及び障害からなる群より選ばれる1つ又はそれ以上の状態の治療を必要とする哺乳動物の患者において治療、抑制、遅延又は予防方法であり、その際、方法は、本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩の治療上有効量を前記患者に投与することを含む。

40

【0090】

本発明のさらに別の態様は、神経疾患、例えば行動／認知症候群（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、ダウン症候群、てんかん、痙攣、うつ病、不安障害）、発作性障害、神経変性障害（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症）、睡眠障害（例えば過眠症及びナルコレプシー、日中の過剰な眠気、睡眠パターンにおける日周期性及び季節性の変動）、片頭痛、脳卒中、振戦；エネルギー恒常性に影響を及ぼす障害及びそれに関連する合併症、例えば肥満、過度の食物摂取と関連する摂食障害

50

、過食症、無茶食い、それに関連する合併症、例えば真性糖尿病；疼痛、例えば神経因性疼痛、炎症性疼痛、痛覚；心臓血管障害、例えば急性心筋梗塞；胃腸障害；前庭機能障害（例えばメニエール病、動揺病、薬物乱用）；鼻閉；アレルギー性鼻炎（花粉症）；及び喘息からなる群より選ばれる1つ又はそれ以上の状態の治療を必要とする哺乳動物の患者における治療、抑制、遅延又は予防方法であり、その際、方法は、本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩の治療上有効量を前記患者に投与することを含む。好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症、胎児性アルコール症候群、軽度認知障害、加齢性記憶機能障害、疾患関連の認知機能障害、レビー小体型認知症、血管性認知症、ダウン症候群、てんかん、痙攣、うつ病、不安障害、突発性過眠症、ナルコレプシー、交代勤務睡眠障害、疾患関連の疲労、慢性疲労症候群、片頭痛、脳卒中、振戦、肥満、摂食障害、真性糖尿病、神経因性疼痛、炎症性疼痛、急性心筋梗塞、胃腸障害、前庭機能障害（例えばメニエール病）、動揺病、薬物乱用、鼻閉、アレルギー性鼻炎（花粉症）、喘息である。より好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥及び多動障害、統合失調症、軽度認知障害、疾患関連の認知機能障害、レビー小体型認知症、血管性認知症、突発性過眠症、ナルコレプシー、肥満、真性糖尿病、神経因性疼痛、鼻閉、アレルギー性鼻炎（花粉症）、喘息である。なおより好ましい障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病、注意欠陥及び多動障害、統合失調症、突発性過眠症、ナルコレプシー、肥満、神経因性疼痛である。哺乳動物患者は、ヒト患者であることが好ましい。

10

【0091】

20

本発明のさらに別の態様は、本発明の少なくとも1つの化合物又はその薬学的に許容しうる塩を薬学的に許容しうる担体と共に、場合により1つ又はそれ以上の他の生物活性化化合物又は薬学的組成物と組み合わせて含む薬学的組成物である。

【0092】

好ましくは、1つ又はそれ以上の生物活性化化合物は、リパーゼ阻害剤、食欲抑制剤、選択的セロトニン取り込み阻害剤、神経伝達物質再取り込み遮断剤、体脂肪の代謝を刺激する薬剤、抗糖尿病剤、脂質低下剤又はヒスタミンH1受容体アンタゴニストである。特にアレルギー性鼻炎、アレルギー性の充血又は鼻閉の治療について本発明の1つ又はそれ以上のヒスタミンH3受容体アンタゴニストとヒスタミンH1受容体アンタゴニストとの組み合わせは好ましい。

30

【0093】

「薬学的組成物」は、1つ又はそれ以上の活性成分、及び担体を構成する1つ又はそれ以上の不活性成分、と同様にいずれか2つ若しくはそれ以上の成分の組み合わせ、複合体形成若しくは凝集から、又は1つ若しくはそれ以上の成分の解離から、又は1つ若しくはそれ以上の成分の他タイプの反応若しくは相互作用から直接若しくは間接的に生じるあらゆる生成物を意味する。従って、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物及び薬学的に許容しうる担体を混合することによって製造されるあらゆる組成物を包含する。

【0094】

本発明の薬学的組成物は、組成物中の第1の化合物又は他のヒスタミンH3受容体アンタゴニストではない1つ又はそれ以上の式(I)の化合物のような活性成分として1つ又はそれ以上のさらなる化合物を含んでもよい。

40

【0095】

活性成分は、1つ又はそれ以上の異なる薬学的組成物（薬学的組成物の組み合わせ）中に含まれてもよい。

【0096】

用語「薬学的に許容しうる塩」は、無機塩基又は酸及び有機塩基又は酸を含む、薬学的に許容しうる非毒性塩基又は酸から製造された塩のことである。

【0097】

組成物としては、経口、直腸、局所、非経口（皮下、筋肉内、及び静脈内を含む）、眼投与（眼内）、肺内投与（鼻孔又は口腔吸入）、又は鼻内投与に適した組成物が含まれる

50

が、所定の場合の最も適切な経路は、治療する状態の性質及び重症度並びに活性成分の性質に左右される。組成物は、単位剤形で都合よく提示され、そして薬学分野でよく知られた方法のいずれかによって製造することができる。

【0098】

実際の使用では、式（I）の化合物は、慣用の薬学的配合技術に従って薬学的担体との完全な混合物中で活性成分として合わせることができる。担体は、例えば、経口又は非経口（静脈内を含む）投与にとって望ましい製剤形態に応じて様々な形態をとることができる。経口剤形の組成物を製造する際、例えば懸濁剤、エリキシル剤及び液剤のような経口液体製剤の場合、例えば水、グリコール、油、アルコール、矯味矯臭剤、保存剤、着色剤など又は散剤、硬及び軟カプセル剤及び錠剤のような経口固形製剤の場合、担体、例えばデンプン、砂糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などのような通常の薬学的媒体のいずれかを使用することができ、固形経口製剤は、液体製剤よりも好ましい。

10

【0099】

錠剤及びカプセル剤は、それらの投与が容易であるため、最も有益な経口単位剤形を表しており、その場合、固形薬学的担体を使用されることは明らかである。所望により、錠剤は、通常の水性又は非水性法によりコーティングすることができる。このような組成物及び製剤は、少なくとも0.1パーセントの活性化化合物を含まなければならない。もちろん、これらの組成物中の活性化化合物のパーセンテージは変化してもよく、そして都合よくは単位の約2質量パーセント〜約60質量パーセントの間であることができる。このような治療上有用な組成物中の活性化化合物の量は、有効な投与量が得られる量である。活性化化合物は、例えば、液体滴剤又はスプレーとして鼻腔内に投与することもできる。

20

【0100】

錠剤、丸剤、カプセル剤などは、結合剤、例えばトラガカントゴム、アカシア、コーンスターチ又はゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えばコーンスターチ、ジャガイモ澱粉、アルギン酸；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；及び甘味剤、例えばスクロース、ラクトース又はサッカリンを含んでもよい。単位剤形がカプセルであるとき、上記のタイプの物質に加えて、脂肪油のような液体担体を含んでもよい。

【0101】

コーティングとして又は投薬単位の物理的形態を改良するため種々の他の物質が存在してもよい。例えば錠剤は、セラック、砂糖又はその両方でコーティングしてもよい。シロップ剤又はエリキシル剤は、活性成分に加えて、甘味剤としてスクロース、保存剤としてメチル及びプロピルパラベン、色素及び香味剤、例えばチェリー又は橙色香料を含んでもよい。

30

【0102】

式（I）の化合物は、非経口的に投与してもよい。これらの活性化化合物の液剤又は懸濁剤は、ヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤と適切に混合して水中で製造することができる。また、分散製剤は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール及び油中のそれらの混合物中に製造することができる。通常の貯蔵及び使用条件下で、これらの製剤は、微生物の成長を予防するための保存剤を含む。

40

【0103】

注射使用に適した薬学的形態としては、滅菌注射可能な溶液又は分散液の即時調製用の無菌水性溶液又は分散液及び無菌粉末が含まれる。全ての場合において、その形態は無菌でなければならず、そして注射針通過性が容易な程度まで流動体でなければならず、製造及び貯蔵条件で安定でなければならず、そして細菌及び真菌のような微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）、それらの適切な混合物及び植物油を含む溶媒又は分散媒体であることができる。

【0104】

あらゆる適切な投与経路は、本発明の化合物の有効量で哺乳動物、特にヒトに提供する

50

ために使用することができる。例えば、経口、直腸、局所、非経口、眼内、肺内、鼻内などを用いてもよい。剤形には、錠剤、トローチ、分散製剤、懸濁剤、液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤などが含まれる。式（I）の化合物は、経口的に投与するのが好ましい。

【0105】

使用する活性成分の有効投与量は、使用する特定の化合物、投与方式、治療する状態及び治療する状態の重症度に応じて変化しうる。このような投与量は、当業者によって容易に確認することができる。

【0106】

本発明の好ましい実施態様の合成のための出発物質は、商業的に入手可能な供給源、例えばArray、Sigma Aldrich、Acros、Fisher、Fluka、ABCRから購入することができるか、又は当業者によって知られている方法を用いて合成することができる。

10

【0107】

一般に、本発明の化合物を製造するためにいくつかの方法が適用できる。いくつかの場合、種々の戦略を組み合わせることができる。逐次的又は収束的経路を用いてもよい。

【0108】

式（I）中、 X^1 及び X^3 がNであり； X^2 がOであり； X^4 の定義中の n_1 及び n_2 が0であり、そして R^2 が芳香族環Tである本発明の化合物を製造する1つの方法は、

（a）式（I I）

【化4】

20

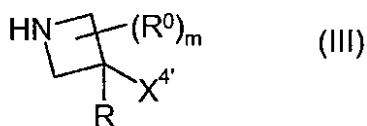


（式中、 n 及び R^1 は上記の意味を有する）の化合物のアミノ基を適したクロロホルメートと反応させ；

（b）工程（a）から生成したカルバメート化合物を式（I I I）

【化5】

30



（式中、 $X^{4'}$ はOHであり、そしてRは上記の意味を有する）の化合物と反応させ；そして

（c）生成した化合物を式C1-T又はF-Tの化合物と反応させて式（I）（式中、 X^1 及び X^3 はNであり； X^2 はOであり； X^4 の定義中の n_1 及び n_2 は0であり、そして R^2 は芳香族環Tである）の化合物を得る、

工程を含む。

40

【0109】

一般に、 X^1 及び X^3 がNであり、そして X^2 がOである式（I）の化合物は、

（a）式（I I a）

【化6】



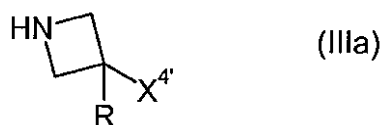
（式中、 n は上記の意味を有し、そして $R^{1'}$ は上記の通りの又は適したN原子保護基とし

50

ての R^1 である) の化合物のアミノ基を、4-ニトロフェニルクロロホルメートのような適したクロロホルメートと反応させ、

(b) 工程 (a) から生成したカルバメート化合物を式 (I I I a)

【化 7】



(式中、 $X^{4'}$ は H ; OH ; 又は $C(O)_2$ (アルキル) であり、R は上記の意味を有する) の化合物と反応させて、 $R^{1'}$ が上記の R^1 であり、そして $X^{4'}$ が上に定義された通りであるときの式 (I) の化合物を得る、

工程を含む方法によって製造することができる。

【0110】

方法は、 $X^{4'}$ が OH であるときのさらなる工程

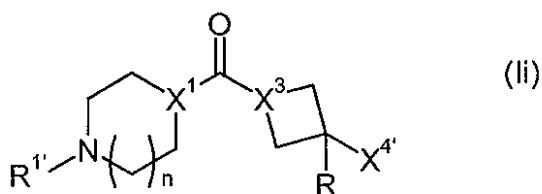
(c1) アルコールを強塩基 (例えば NaH 又は tBuOK) で脱プロトン化し、そして生成したアルコキシドを室温又は高温 (200℃まで) で適したアルキルハライド、ベンジルハライド、活性化されたアルコール (例えば OMs 又は OTs) 又は (ヘテロ) 芳香族ハライドと反応させて式 (I) (式中、 X^4 は $X^5(CH_2)_{n2}R^2$ である) の化合物を得る、

を含んでもよい。

【0111】

式 (I) の $R^{1'}$ が適した N 原子保護基 (例えば Boc 又は cbz) である場合、式 (I i)

【化 8】



によって表される生成した化合物は、式 (I) の化合物を合成するために以下；

(d1) 式 (I i) の化合物を窒素原子で脱保護し；そして

(e1) 工程 (d1) から生成した化合物を STAB のような還元剤の存在下で $R^1 (=O)$ と反応させて式 (I) の化合物を得るか；又は別法として、工程 (d1) から生成した化合物を式 R^1 -ハライドの化合物と (場合により塩基の存在下で) 反応させて式 (I) の化合物を得る、

さらなる工程が必要である。

【0112】

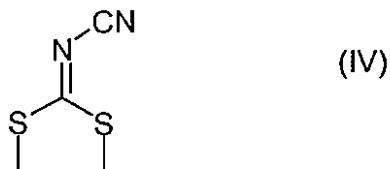
別法として、 X^1 及び X^3 が N であり及び X^2 が S である式 (I) の化合物は、(c) 式 (I I I) の化合物のアミノ基を (通常、0℃と室温の間で) チオ-CDI と反応させ、そして生成した中間体を高温 (100℃まで) で式 (I I) の化合物と反応させて $X^2 = S$ 、そして $X^{4'}$ が上に定義された場合の式 (I) の化合物を得る、工程を含む方法によって製造してもよい。

【0113】

別法として、 X^1 及び X^3 が N であり、そして X^2 が N-CN である式 (I) の化合物は、

(d) シアナミドを二硫化炭素と反応させ、次いで生成した中間体を硫酸ジメチルで処理して式 (I V)

【化 9】



の化合物を形成させ、

(e) 式 (I I) の化合物のアミノ基を (通常、室温と 80 °C の間で) 式 (I V) の化合物と反応させ；

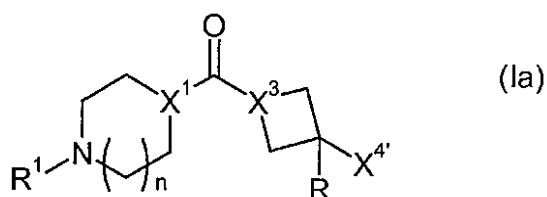
10

(f) 工程 (e) からの化合物を高温 (100 °C まで) で式 (I I I) の化合物と反応させて $X^2 = N-CN$ 、そして $X^{4'}$ が上に定義された場合の式 (I) の化合物を得る、工程を含む方法によって製造してもよい。

【0114】

別法として、 X^2 が $N-OC_{1-4}$ アルキルであり、そして $X^{4'}$ が H 又は OH である一般式 (I) の化合物は、式 (I a)

【化 10】



20

の化合物から

(g) 塩化オキサリルと反応させ、続いて式 NH_2-OC_{1-4} アルキルの化合物と反応させて式 (I) (式中、 X^2 は $N-OC_{1-4}$ アルキルであり、そして $X^{4'}$ は H 又は OH である) の化合物を得る、

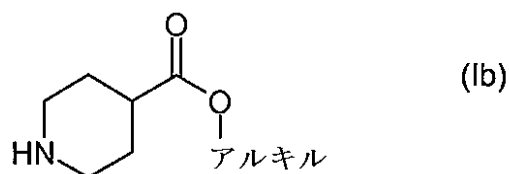
工程を含む方法によって製造してもよい。

【0115】

別法として、 X^1 が CH であり、そして n が 1 である一般式 (I) の化合物は、式 (I b)

30

【化 11】



の化合物から、

(i) アミノ基を式 $R^1=O$ (式中、オキソ基は R^1 の炭素原子に結合している) の化合物と反応させ、続いて生成したイミンを還元し；

40

(j) エステル基を LiOH のような塩基でけん化し；

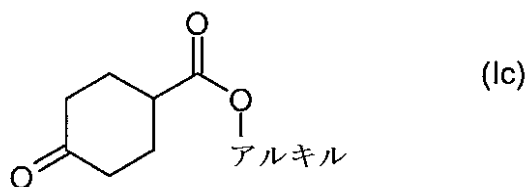
(k) 生成した中間体をアミドカップリング試薬 (例えば HOBt 及び HBTU) で活性化し、そして生成した活性エステルを式 (I I I) の化合物と反応させて式 (I) (式中、 $X^{4'}$ は上に定義された通りである) の化合物を得る、

工程を含む方法によって製造してもよい。

【0116】

別法として、 X^1 が CH であり、そして n が 2 である一般式 (I) の化合物は、式 (I c)

【化 1 2】



の化合物から

(l) ケトン基を室温と 80℃の間でアジ化ナトリウム及び MeSO_3H と反応させ、続いて生成したラクタム及びエステルを（通常、室温と 80℃の間で） LAH により還元し、

10

(m) アミノ基を式 $\text{R}^1=\text{O}$ （式中、オキシ基は R^1 の炭素原子に結合している）の化合物と反応させ、続いて生成したイミンを還元し、

(n) 第一級アルコールを酸化剤（例えばクロム酸／ジョーンズ酸化）によりカルボン酸に酸化し、

(o) 生成したカルボン酸をアミドカップリング試薬（例えば HOBt 及び HBTU ）により活性化し、そして生成した活性エステルを式 (III) の化合物と反応させて式 (I)（式中、 $\text{X}^{4'}$ は上に定義された通りである）の化合物を得る、

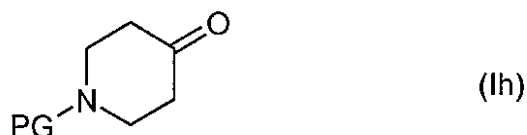
工程を含む方法によって製造してもよい。

20

【0117】

別法として、 X^1 が CH であり、そして n が 2 である一般式 (I) の化合物は、 PG が保護基（通常、 cbz のような炭酸塩保護基）である式 (lh)

【化 1 3】



の化合物から

(pp) ケトン基を通常、−80℃と室温の間で、ルイス酸（例えば三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート）の存在下でアルキルジアゾアセテート（例えばエチルジアゾアセテート）と反応させ；

30

(qq) 生成したアルコールを酸性触媒除去により除去して α, β - 不飽和エステルを得
[別法として、アルコールはハライド（例えば PBr_3 のような試薬を用いるブロミド）又はスルホナート（例えば MsCl 及び TEA との反応を介するメシラート）に変換することができ、そして通常、室温と 100℃の間で、塩基（例えば DBU ）の存在下で除去される]；

(rr) 水素化によりアルケンを除去し（通常、 Pd/C のようなパラジウムの供給源の存在下で水素ガス又はギ酸アンモニウムを使用する）、

(ss) LiOH のような水性塩基又は HCl のような酸を用いてエステルを加水分解してカルボン酸を得；

40

(tt) 生成した中間体をアミドカップリング試薬（例えば HOBt 及び HBTU ）で活性化し、そして生成した活性エステルを式 (III) の化合物と反応させて式 (I)（式中、 $\text{X}^{4'}$ は上に定義された通りである）の化合物を得；

(uu) 保護基を除去し（ cbz 保護基には $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ を用いる）、そしてアミノ基を式 $\text{R}^1=\text{O}$ （式中、オキシ基は R^1 の炭素原子に結合している）の化合物と反応させ、続いて生成したイミンを還元する、

工程を含む方法によって製造してもよい。

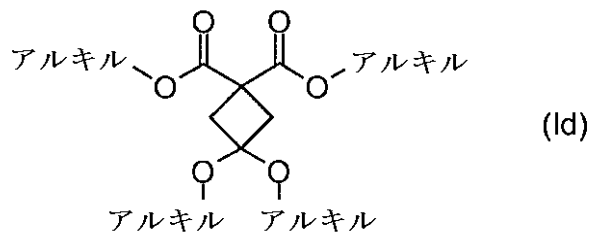
【0118】

一般に、 X^1 が N であり、そして X^3 が CH である式 (I) の化合物は、以下；

50

(p) マロネートエステル（例えばジイソプロピルマロネート）を強塩基（例えばNaH）と反応させ、そして生成したジアニオンを1,3-ジハロ-2,2-ジアルコキシプロパン（例えば1,3-ジブromo-2,2-ジメトキシプロパン）と反応させて式(I d)

【化14】

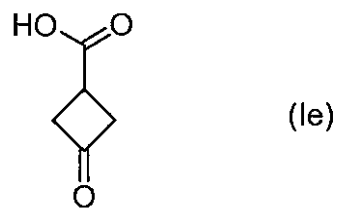


10

の化合物を形成させ、

(q) 式(I d)の化合物を高温(100℃まで)で強酸(例えば5M HCl)で処理して式(I e)

【化15】



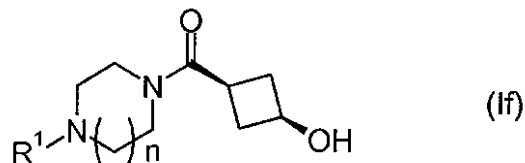
20

によって表される化合物を形成させ、

(r) 式(I e)の化合物をアミドカップリング試薬(例えばCDI)と反応させ、そして生成した中間体を式(I I)の化合物で処理し、

(s) 工程(r)生成物のケトン基を還元剤(例えばNaBH₄)で還元して式(I f)

【化16】



30

(式中、X⁵はOである)の主に(>95:5)シスアルコールを得る、4つの工程を含む方法によって製造することができる。

【0119】

方法は、式(I f)(式中、意味は上記の通りである)の化合物を以下のようにさらに修飾するさらなる工程；

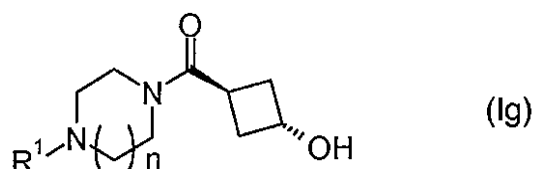
(t) 塩基(例えばTEA)の存在下で適したスルホニルクロリドとの反応によってアルコールを適した脱離基(例えばOMs又はOTs)に変換し、

40

(u) 生成したスルホナートエステルを高温(通常、120℃まで)で酢酸塩(例えば酢酸カリウム)と反応させ、

(v) 酢酸基を塩基(例えばLiOH)で加水分解して式(I g)

【化17】



50

(式中、 X^5 はOである)の主に($>9.5:1$)トランスアルコールを得る、
を含んでもよい。

【0120】

方法は、さらなる工程、

(w) アルコールを強塩基(例えばNaH又はtBuOK)で脱プロトン化し、そして生成したアルコキシドを室温又は高温(200°C まで)で適したアルキルハライド、ベンジルハライド、活性アルコール(例えばOMs又はOTs)又は(ヘテロ)芳香族ハライドと反応させて式(I)(式中、 X^4 は $X^5(\text{CH}_2)_{n2}\text{R}^2$ である)の化合物を得る、
を含んでもよい。

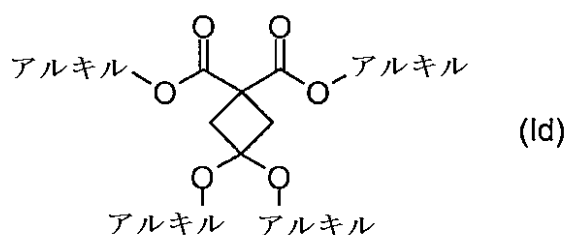
【0121】

10

同様に、さらなる方法経路は、

(x) マロネートエステルを強塩基と反応させ、そして生成したジアニオンを1,3-ジハロ-2,2-ジアルコキシプロパンと反応させて式(I d)

【化18】

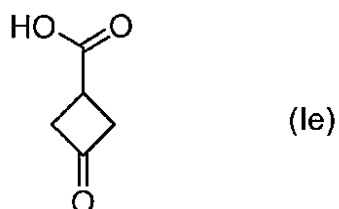


20

の化合物を形成させ、

(y) 式(I d)の化合物を高温で強酸で処理して式(I e)

【化19】



30

によって表される化合物を形成させ、

(z) 式(I e)の化合物をアミドカップリング試薬と反応させ、そして生成した中間体を式(I I)

【化20】

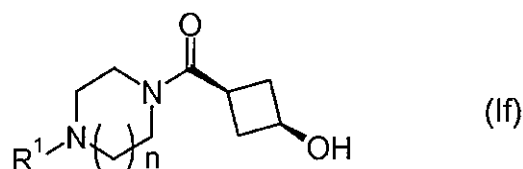


40

の化合物で処理し；

(a a) 工程(z)生成物のケトン基を還元剤で還元して式(I f)

【化21】



(式中、 X^5 はOであり、そして、上記を R^1 及びnは意味を有する)の主に($>9.5:5$

50

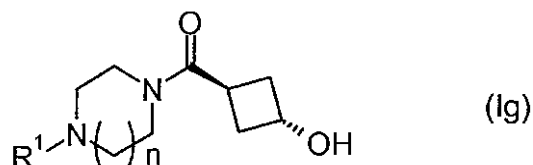
シスアルコールを得る、
工程を含み、場合により、

(b b) 塩基又は酸の存在下で適したスルホニルクロリドとの反応によってアルコールを適した脱離基に変換し；

(c c) 生成したスルホナートエステルを高温で酢酸カリウムのような酢酸塩と反応させ；

(d d) 酢酸基を塩基で加水分解して式 (I g)

【化 2 2】



10

の主に (> 9.5 : 1) トランスアルコールを得る、
さらなる工程を含み、場合により、

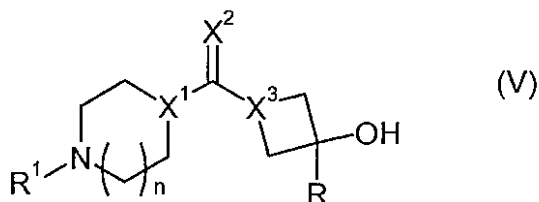
・アルコールを強塩基で脱プロトン化し、そして生成したアルコキシドを室温又は高温で適したアルキルハライド、ベンジルハライド、活性アルコール又は(ヘテロ)芳香族ハライドと反応させて式 (I) (式中、 X^4 は $O(CH_2)_{n2}R^2$ である) の化合物を得る、
さらなる工程を含む、式 (I) 中、 X^1 がNであり、そして X^3 がCHであり； X^2 がOで
あり；mが0であり；RがHである本発明の化合物の製造方法によって提供される。

20

【0 1 2 2】

また、上の工程は、式 (V)

【化 2 3】



30

(式中、 R^1 、R、n、 X^1 、 X^2 、 X^3 は上記の意味を有する) のアルコールに適用してもよい。

【0 1 2 3】

アルコールを強塩基 (例えばNaH又はtBuOK、場合によりCsFの存在下で) で脱プロトン化し、そして生成したアルコキシドを室温又は高温 (200℃まで) で適したアルキルハライド、ベンジルハライド、活性アルコール (例えばOMs又はOTs) 又は(ヘテロ)芳香族ハライドと反応させて式 (I) (式中、 X^4 は $X^5(CH_2)_{n2}R^2$ である) の化合物を得てもよい。

【0 1 2 4】

40

別法として、 X^5 がOである式 (I) の化合物は、式 (V) の化合物から出発して2工程のプロセスで製造することができ、その際、方法は

・塩基 (例えばTEA) の存在下で適したスルホニルクロリドとの反応によってアルコールを適した脱離基 (例えばOMs又はOTs) に変換し、

・式 $HO(CH_2)_{n2}R^2$ の化合物に適した塩基 (例えばNaH又は K_2CO_3) で処理することによって生成したスルホナートエステルを形成されたアルコキシドと反応させて式 (I) (式中、 X^5 はOである) の化合物を得る、
工程を含む。

【0 1 2 5】

別法として、 X^5 がOである式 (I) の化合物は、上の式 (V) の化合物から出発して

50

一工程ウルマン反応で製造することができ、その際、方法は；

・アルコールをフェナントロリン誘導体、銅塩（通常、 Cu I 又は Cu_2O ）及び塩基（例えば Cs_2CO_3 ）の存在下、高温（通常 100°C 位）で（ヘテロ）アリールハライドと反応させて式（I）（式中、 X^5 は O である）の化合物を得る、工程を含む。

【0126】

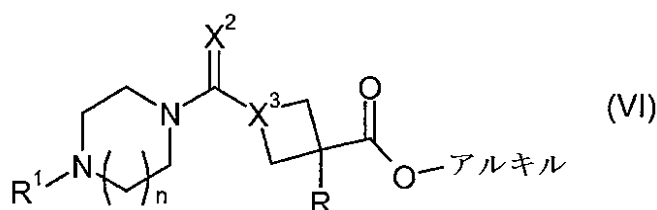
別法として、 X^5 が O である式（I）の化合物は、上の式（V）の化合物から出発して一工程のプロセスで製造することができ、その際、方法は；

・アルコールを強塩基（例えば NaH 又は tBuOK ）で脱プロトン化し、そして生成したアルコキシドを通常、室温と 180°C の間で（ヘテロ）アリールクロリド又はブロミドと KF 及び適したフッ素化剤（例えば Kryptofix-222）との反応によってその場で予め形成された適した（ヘテロ）アリールフルオリドと（通常、室温と 180°C の間で）反応させて式（I）（式中、 X^5 は O である）の化合物を得る、工程を含む。

【0127】

式（I）の X^5 が C（O）である場合、化合物は、上の式（VI）

【化24】



の化合物から出発して；

・塩基（例えば水性 LiOH ）又は酸により式（VI）のエステル基をけん化し、
・続いて、生成した中間体をアミドカップリング試薬（例えば HOBt 及び HBTU ）で活性化し、そして生成した活性エステルを R^2 に定義された第一級又は第二級アミン化合物のいずれかと反応させて式（I）（式中、 X^4 は $\text{X}^5 (\text{CH}_2)_{n2} \text{R}^2$ である）の化合物を得る、

2工程のプロセスで製造することができる。

【0128】

式（I）の $n1$ が 1 である場合、化合物は、上の式（VI）の化合物から出発して；

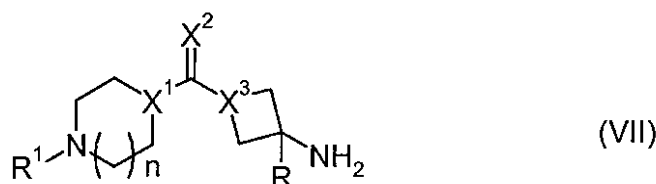
・式（VI）のエステル基を水素化ホウ素ナトリウムで還元し、
・続いて生成したアルコールを強塩基（例えば NaH 又は tBuOK ）により脱プロトン化し、そして生成したアルコキシドを室温又は高温（ 200°C まで）で適したアルキルハライド、ベンジルハライド、活性アルコール（例えば OMs 又は OTs ）又は（ヘテロ）芳香族ハライドと反応させて式（I）（式中、 X^4 は $(\text{CH}_2)_{n1} \text{X}^5 (\text{CH}_2)_{n2} \text{R}^2$ である）の化合物を得る、

2工程のプロセスで製造することができる。

【0129】

式（I）の X^5 が $\text{N}(\text{R}^{1a})$ である場合、式（VII）

【化25】



によって表される化合物は、上の式（V）の化合物から出発して以下の3工程のプロセス

;

・アルコールを強塩基（例えばNaH又はtBuOK）で脱プロトン化し、そして生成したアルコキシドをM s C lと反応させ、

・高温（通常、100℃まで）で加熱してアジド（例えばアジ化ナトリウム）によりメシラートを置換し、

・水の存在下、室温でPPh₃によりアジドを還元して式（I）（式中、X⁵はNHである）の化合物を得る、

ことで製造することができる。

【0130】

方法は、式（V I I）（式中、意味は上記の通りである）の化合物を以下のようにさらに修飾するさらなる工程；

（e e）第一級アミンを有機塩基（例えばTEA）の存在下、室温又は高温（200℃まで）で適したアルキルハライド、ベンジルハライド、活性アルコール（例えばOMs又はOTs）又は（ヘテロ）芳香族ハライドと反応させて式（I）（式中、X⁴はNH（CH₂）_{n2}R²である）の化合物を得、

（f f）工程（e e）から生成した第二級アミンを室温又は高温（200℃まで）で有機塩基（例えばTEA）の存在下で適したアルキルハライド又は活性アルコール（例えばOMs又はOTs）と反応させて式（I）（式中、X⁴はN（R^{1a}）（CH₂）_{n2}R²である）の化合物を得る、

を含んでもよい。

【0131】

別法として、X⁴がN（R^{1a}）（CH₂）_{n2}R²である式（I）の化合物は、以下のようない工程のプロセス；

・工程（e e）からの第二級アミンを有機酸（例えばAcOH）及び還元剤（例えばNaBH₃CN）の存在下、室温又は高温（100℃まで）で適したアルキルアルデヒドと反応させて式（I）（式中、X⁴はN（R^{1a}）（CH₂）_{n2}R²である）の化合物を得ることによって、

製造することができる

別法として、上の工程（e e）を下工程（g g）；

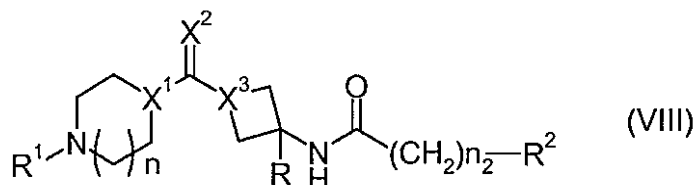
（g g）式（V I I）の化合物の第一級アミンをパラジウム触媒化カップリング試薬（例えばPd₂（dba）₃、BINAP及びtBuOK）の存在下、高温（120℃まで）で（ヘテロ）芳香族ハライドと反応させて式（I）（式中、X⁴はNHR²である）の化合物を得る、

で置き換えてX⁴がNHR²である式（I）の化合物を得てもよい。

【0132】

式（I）のX⁵がNHC（O）である場合、式（V I I I）；

【化26】



によって表される化合物は、

（h h）式（V I I）の化合物のアミン基を有機塩基（例えばTEA）の存在下で式R²（CH₂）_{n2}COC lの化合物又はアミドカップリング試薬（例えばDCC／DMAP）の存在下で式R²（CH₂）_{n2}C（O）OHの化合物のいずれかと反応させて式（I）（式中、X⁴はNHC（O）（CH₂）_{n2}R²である）の化合物を得る、

を含む方法によって製造することができる。

【0133】

方法は、式(VIII) (式中、意味は上記の通りである) の化合物を以下のようにさらに修飾するさらなる工程；

(ii) 式(VIII) の化合物の第一級アミド基を強塩基 (例えばNaH) と反応させ、続いて式 R^{1a} -ハライド又は活性アルコール (例えば R^{1a} -OMs又は R^{1a} -OTs) の化合物を室温又は高温 (200℃まで) で加えて式(I) (式中、 X^4 は $N(R^{1a})C(O)(CH_2)_{n2}R^2$ である) の化合物を得る、を含んでもよい。

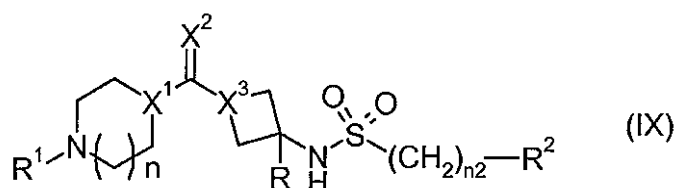
【0134】

同じ反応タイプを、式(I) においてmが0以外である本発明の化合物に適用してもよい。

【0135】

式(I) の X^5 がNHS(O)₂である場合、式(IX)；

【化27】



によって表される化合物は、

(jj) 式(VIII) の化合物のアミン基を有機塩基 (例えばTEA又はピリジン) の存在下で式 $R^2(CH_2)_{n2}(O)_2Cl$ の化合物と反応させて式(I) の化合物 (式中、 X^4 はNHS(O)₂(CH₂)_{n2}R²である) を得る、を含む方法によって製造することができる。

【0136】

方法は、式(I) (式中、意味は上記の通りであり、そしてR²は潜在的に化学反応性の基を有する) の化合物を以下のようにさらに修飾するさらなる工程：

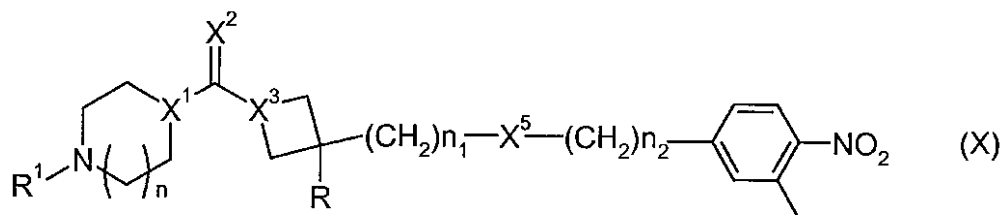
(kk) 適したアルコール又は (ヘテロ) 芳香族アルコールを強塩基 (例えばNaH又はtBuOK) と反応させ、そして生成したアルコキシド又は (ヘテロ) アリールオキシドをR²のハライド又は活性アルコール (スルホナートエステル) 置換基と反応させて (通常、室温と180℃の間で) 式(I) の化合物を得るか；又は

(ll) 塩基 (例えばK₃PO₄又はK₂CO₃) の存在下でパラジウムホスフィン触媒 (例えばPd₂(dba)₃及びトリシクロヘキシルホスフィンから形成されたもの) 及び適したボロネートエステル又はボロン酸 (通常、室温から150℃で) を用いてスズキ反応においてR²のハライド又は活性アルコール (スルホナートエステル) 置換基を反応させて式(I) の化合物を得る、を含んでもよい。

【0137】

方法は、式(X)；

【化28】



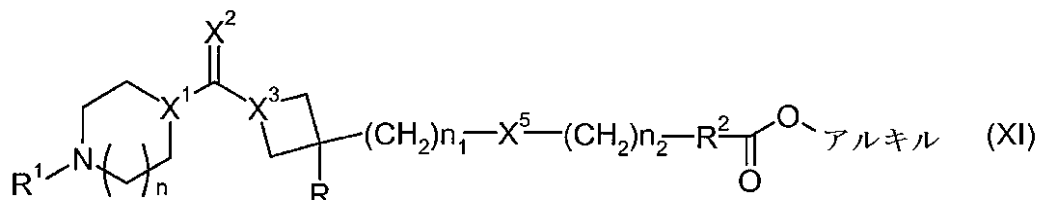
(式中、意味は上記の通りである) によって表される式(I) の化合物を以下のようにさらに修飾するさらなる工程、

(mm) ニトロ基を高温（通常 $>50^{\circ}\text{C}$ ）でDMF、DMA及びピロリジンと反応させ、そして生成した中間体をラネーニッケル及びヒドラジン（通常、室温で）と反応させて式（I）の化合物を得る、
を含んでもよい。

【0138】

方法は、式（XI）；

【化29】



10

（式中、意味は上記の通りである）によって表される式（I）の化合物を以下のようにさらに修飾するさらなる工程、

（nn）エステル基を、場合により塩化リチウムの存在下、通常、 -78°C と 150°C の間の温度でグリニャール試薬（例えばMeMgBr）と反応させて式（I）の化合物を得る、

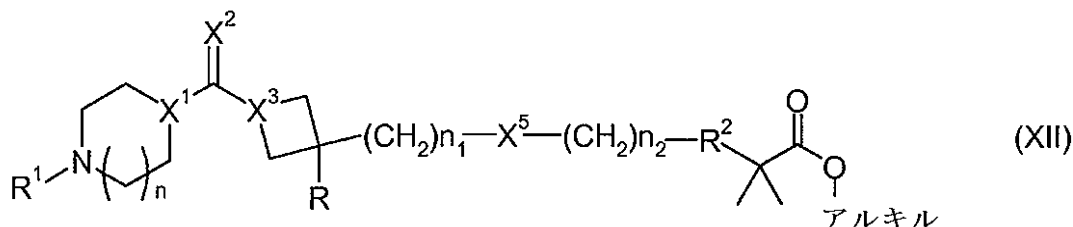
を含んでもよい。

20

【0139】

方法は、式（XII）

【化30】



30

（式中、意味は上記の通りである）によって表される式（I）の化合物を以下のようにさらに修飾するさらなる工程；

（oo）エステル基を -50 から 100°C までの範囲の温度で（通常、 LiAlH_4 により）還元して式（I）の化合物を得る、

を含んでもよい。

【0140】

同じ反応タイプは、式（I）においてmが0以外である本発明の化合物に適用してもよい。

【0141】

本明細書に記載された製造経路が、場合により活性化及び保護／脱保護技術を用いることによって組み合わせ、そして変更することができることは、当業者にとって明らかである。

40

【0142】

〔実施例〕

生物学的評価：

発明化合物をin vitroで特徴づけるために用いた細胞株

ヒトH3受容体を発現するCHO-K1細胞株をEuroscreen (Gosselies, Belgium, Cat. no.: ES-392-C) から購入した。

ヒトH3受容体を発現する細胞株をEuroscreenによって提供されたプロトコールに従って10%FBS [Sigma, Cat. no. F9665]、 $400\mu\text{g/ml}$ G418 [Sigma, Cat. no. N1876

50

]及び250 µg/mlゼオシン[Invitrogen, Cat. no. 46-0509])で補充されたハムF12 [Sigma, Cat. no. N6658]中で増殖させた。

【0143】

ヒトH3受容体試験のcAMP定量プロトコール

アッセイでは、ヒスタミン受容体アゴニストにより誘導された細胞内遊離cAMPの減少を阻害する試験化合物の能力を測定した(受容体はGi共役する)。

【0144】

具体的には、DiscoverX (cAMP XS+; Cat. no. 90-0075)からのcAMP定量アッセイ系を用いた。

【0145】

cAMPアッセイでは、集密細胞を1xトリプシン-EDTA溶液(Sigma)により培養容器から分離し、そして384-ウェルCostarプレート(白色、透明な底、Cat. no. 3707)にウェル当たり10,000細胞の密度で播種した。抗生物質なしの培地に50 µlの体積で細胞を播種し、そして5%CO₂の加湿雰囲気中37℃で一夜インキュベートした。

【0146】

cAMPアッセイは、DiscoverXによって提供されたプロトコールに従って行なった。

【0147】

細胞培養培地を除去し、そして細胞をPBS(50 µlウェル当たり)で1回洗浄した。プレートを反転して空にし、そしてPBS中の7.5 µl/ウェルの化合物(1 mM IBMX及び0.03%BSAを含む)を加え、そして37℃で30分間インキュベートした。

【0148】

続いて7.5 µl/ウェルの特異的アゴニスト溶液を加え、そしてさらに30分間、プレートを37℃でインキュベートした。

【0149】

以下のアゴニスト溶液を、個々の細胞株について用いた:

hH3:100 nMヒスタミン、PBS中の10 µMフォルスコリン(1 mM IBMX及び0.03%BSAを含む)

【0150】

アゴニストでインキュベーションした後、5 µl/ウェルのcAMP XS抗体溶液を、続いて20 µl/ウェルのGal/EI/Lysis(1:5:19)+ED(1:1)を加えた。プレートを室温で1時間インキュベートし、そして、その後、20 µl/ウェルのEA試薬を加えた。室温で約3時間、発光が生じ、そして「BMG Novostar」プレートリーダーを用いてプレートを読み取った。

【0151】

化合物のアッセイ

試験化合物は、三つ組(triplicate)8種の濃度でアッセイした。最終濃度より100倍高い濃度で100%DMO中の連続10倍希釈を行い、次いでアッセイ緩衝液中の2工程プロトコールで希釈して必要なアッセイ濃度及び1%DMOに到達させた。

【0152】

以下に例証された特異的化合物は、以下の効力範囲(IC₅₀値)によって分類した:

A:<100 nM; B:>100 nM~500 nM; C:>500 nM~5000 nM

。

【0153】

Caco-2透過性アッセイ

Caco-2透過性アッセイでは、Caco-2細胞株を横断する化合物の輸送速度を測定することによって腸壁を横断するin vivo薬物吸収を予測するための確立された方法を用いる。

【0154】

Caco-2細胞株は、ヒト結腸がんから誘導した。これらの細胞は、腸の上皮細胞に似た特

10

20

30

40

50

徴、例えば分極した単層の形成、頂端面において明確な刷子縁、及び細胞間結合を有する。

【0155】

細胞単層を横断する両方向（頂端から基底（A－B）及び基底から頂端（B－A））における輸送を評価することで流出比の測定が可能となり、これは、化合物が活性流出を受けるかどうかに関する指標を提供する。

【0156】

Caco-2細胞単層を横断する化合物の透過性を研究することは、経口吸収についてスクリーニングするため、そして輸送機構を評価することのための確立されたin vitroモデルとして広く認められている。Caco-2細胞研究から誘導されるサンプルの分析にLC-MS/MSを用いることでCaco-2細胞単層を横断する薬物輸送の迅速かつ正確な測定が可能となる（Wang Z, Hop C.E., Leung K.H. and Pang J. (2000) J Mass Spectrom 35 (1); 71-6）

【0157】

式（I）の好ましい化合物は、 ≤ 3.0 のCaco-2流出比を有する。

【0158】

化合物の合成：

分析法

使用したNMR分光計：

Bruker DRX 500 MHz NMR

Bruker AVANCE 400 MHz NMR

Bruker DPX 250 MHz NMR

Bruker DPX 360 MHz NMR

【0159】

Bruker DRX 500 MHz NMRの構成

高性能デジタルNMR分光計、2チャンネルマイクロベiconソール（2-channel mic robay console）及びTopspin バージョン1.3を実行するWindows^(R) XPホストワークステーション。

【0160】

以下を具備した：

- ・Oxford instruments磁石11.74テスラ（プロトン共鳴周波数500MHz）
- ・B-VT 3000温度調節器
- ・2Dパルスシーケンスの高速取得のためのGRASP II勾配分光法付属品
- ・勾配磁場均一調整（gradient shimming）のための重水素ロックスイッチ
- ・自動化チューニング及びマッチング（BBIATMA）を備えた5mmBroad Band In verse構造の二重共鳴プローブ。2Hロック及び保護されたz勾配コイルによる¹⁵N及び³¹P周波数範囲における核のパルシング／デカップリングにより¹H観察が可能となる。

【0161】

Bruker DPX 250MHz NMRの構成

高性能ワンベyBruker 250 MHzデジタル2チャンネルNMR分光計コンソール及びXwinNMR バージョン3.5を実行するWindows^(R) XPホストワークステーション

以下を具備した：

- ・Oxford instruments磁石5.87テスラ（プロトン共鳴周波数250MHz）
- ・B-VT 3300可変温度調節ユニット
- ・2Hロックした¹H、¹³C、¹⁹F及び³¹P観察用の4核（QNP）切換可能なプローブ

【0162】

Bruker AVANCE 400MHz NMRの構成

高性能ワンベyBruker AVANCE 400 MHzデジタル2チャンネルNMR分光計コンソール

以下を具備した：

- ・Bruker磁石9.40テスラ（プロトン共鳴周波数400MHz）

- ・ B-VT 3200変数温度調節ユニット
- ・ 50 Gauss cm^{-1} までの一磁場勾配を生成させるためのGRASP II勾配分光法付属品
- ・ 勾配分光法用のz勾配コイルで ^2H ロックした ^1H 、 ^{13}C 、 ^{19}F 及び ^{31}P 観察用の4核（QNP）切換可能なプローブ。

【0163】

使用したLCMS法

実施例の化合物及びそれらの中間体は、以下の装置：Shimadzu、Waters又はMicromass ZMD、ZQ又はLCT質量分析器とAgilent、Waters又はPolymer Labs UV及びELS検出器の組み合わせを使用するHPLC-MSによって分析した。HPLC条件を下の表の通りである。データ収集、処理及び報告にはOpenLynx™ BrowserによるMicromass MassLynx™ Operating Softwareを用いた。

【0164】

【表1】

LCMS法A（2分法）

	一般的な2分法	
カラム	Atlantis dC18 2.1 x 30mm, 3um	
移動相	A = ギ酸(水性) 0.1% B = ギ酸(アセトニトリル) 0.1%	
流速	1 mL/分	
注射体積	3ul	
検出器	215nm (公称)	
勾配	時間(分)	%有機
	0	5
	1.50	100
	1.60	100
	1.61	5

【0165】

10

20

30

【表 2】

LCMS法B (3.5分法)

	標準的な3.5分法	
カラム	Atlantis dC18 2.1 x 50mm, 5um	
移動相	A = ギ酸(水性) 0.1% B = ギ酸(アセトニトリル) 0.1%	
流速	1 mL/分	
注射体積	3ul	
検出器	215nm (公称)	
勾配	時間(分)	%有機
	0	5
	2.5	100
	2.7	100
	2.71	5
	3.0	5

10

20

【0166】

【表 3】

LCMS法C (7分法)

	高分解法	
カラム	Waters Atlantis dC18 100 x 2.1mm, 3μm カラム 40 °C	
移動相	A - 0.1%ギ酸(水) B - 0.1%ギ酸(アセトニトリル)	
流速	0.6 mL/分	
注射体積	3ul	
検出器	215nm (公称)	
勾配	時間(分)	%有機
	0.00	5
	5.00	100
	5.40	100
	5.42	5
	7.00	5

30

40

【0167】

【表 4】

LCMS法D (10分法)

カラム	Chromolith Speed Rod RP -18c 4.6 x 50 mm	
移動相	A - 緩衝液+アセトニトリル(95:5) 緩衝液: 0.01%酢酸アンモニウム pH 5.00 (水) B - アセトニトリル	
流速	1.5 mL/分	
注射体積	10ul	
検出器	PDA 検出器 検出: 最大スペクトル	
勾配	時間(分)	%有機
	0.00	5
	0.60	5
	5.00	95
	8.00	95
	8.50	5
	10.0	5

10

20

【0168】

【表 5】

LCMS法E(15分法)

カラム	Waters X-terra MS C-18 4.6 x 50 mm, 5 ミクロン	
移動相	A - 緩衝液+アセトニトリル(95:5) 緩衝液: 0.01%酢酸アンモニウム pH 5.00 (水) B - アセトニトリル	
流速	1.0 mL/分	
注射体積	10ul	
検出器	PDA 検出器 検出: 最大スペクトル	
勾配	時間(分)	%有機物
	0.00	5
	1.00	5
	7.00	95
	12.0	95
	13.0	5
	15.0	5

30

40

【0169】

50

使用した分取HPLC法：

示される場合、実施例の化合物及びそれらの中間体を、以下の方法の1つ又は任意の組み合わせによって精製した。

【0170】

【表6】

分取法1（低pH）

カラム	Waters SunFire Prep C18 OBD 5um 19 x 100mm
移動相	A, TFA (水性) 0.1%
	B, TFA (CH ₃ CN) 0.1%

10

分取法2

カラム	Phenomenex Gemini C18 NX 5u 100 x 21.2mm
移動相	A, 2mM 炭酸水素アンモニウム, pH10 に緩衝化
	B, アセトニトリル:2mM 炭酸水素アンモニウム 95:5

分取法3（低pH）

カラム	Waters SunFire Prep C18 OBD 5um 19 x 100mm
移動相	A, HCO ₂ H (水性) 0.1%
	B, HCO ₂ H (MeOH) 0.1%

20

分取法4

カラム	Waters SunFire Prep C18 OBD 5um 19 x 100mm
移動相	A, H ₂ O
	B, CH ₃ CN

30

分取法5（中性）

カラム	Waters SunFire Prep C18 OBD 5um 19 x 100mm
移動相	A, H ₂ O
	B, MeOH

【0171】

化合物の命名

すべての化合物は、IUPAC命名プロトコールに従うACD Labs 10.0命名ソフトウェアを用いて命名した。いくつかの化合物は、TFA塩として単離し、それは化学名によって示されていない。本発明の意味の範囲内で、その化学名は、適用可能な場合、中性形態と同様にそのTFA塩又はいずれか他の塩、特に薬学的に許容しうる塩の化合物を表す。

【0172】

略語のリスト

A c O H	酢酸
A g ₂ C O ₃	炭酸銀
b r s	ブロードな一重線
B o c	t e r t -ブトキシカルボニル

40

50

B I N A P	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	
^t BuOK	カリウムtert-ブトキシド	
ⁿ BuLi	n-ブチルリチウム	
^{sec} BuLi	第二級ブチルリチウム	
c a t	触媒	
c b z	ベンジルオキシカルボニル	
C D I	1,1'-カルボニルジイミダゾール	
クロロホルム-d	重水素化クロロホルム	
D C C	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C E	1,2-ジクロロエタン	10
D C M	ジクロロメタン	
D I P E A	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	N,N-4-ジメチルアミノピリジン	
E D C I	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ	
ミド塩酸塩		
e q	当量	
エーテル	ジエチルエーテル	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	20
F C C	フラッシュカラムクロマトグラフィ	
h	時間	
h r s	時間	
H C l	塩酸	
H ₂ S O ₄	硫酸	
H D A	ジイソプロピルアミン	
H O B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H B T U	o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラ	
メチルウロニウムテトラフルオロボレート		
I B X	1-ヒドロキシ-1,2-ベンゾヨードキソール-3 (1 h)	30
ーオン1-オキシド		
I P A	イソプロピルアルコール	
Kryptofix-222	4,7,13,16,21,24-ヘキサオキサ-1,10-ジアザ	
ビスクロ [8.8.8] -ヘキサコサン		
L A H	水素化アルミニウムリチウム	
L i A l H ₄	水素化アルミニウムリチウム	
L i T M P	2,2,6,6-テトラメチルピペリジン	
L C M S	液体クロマトグラフィ及び質量分析	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	40
M e O D	重水素化メタノール	
M s C l	メタンスルホニルクロリド	
M e I	ヨウ化メチル	
m	多重線	
m i n (s)	分	
m L	ミリリットル	
m l	ミリリットル	
m o l / M	モル/モル濃度	
M W	分子量	
N M R	核磁気共鳴	50

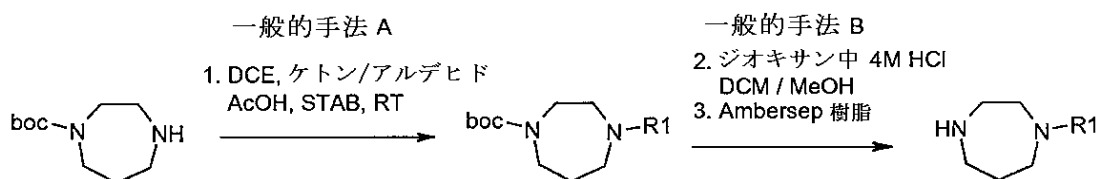
NaBH ₃ CN	ナトリウムシアノボロヒドリド	
NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム	
NEt ₃	トリエチルアミン	
OMs	メタンスルホナート	
OTs	パラートルエンスルホナート	
Pd ₂ (dba) ₃	ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)	
PBr ₃	トリブロモホスフィン	
PMA	リンモリブデン酸	
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
PS-DIPEA	ポリマー担持されたN,N-ジイソプロピルエチルアミン	10
Rt	保持時間	
RT	室温	
SOCl ₂	塩化チオニル	
STAB	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
pTSA	パラートルエンスルホン酸	
チオ-CDI	チオ-カルボニルジイミダゾール	
TBAF	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド	
TBAI	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムヨード	
TBDMSCl	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリクロリド	
TEA	トリエチルアミン	20
TFA	2,2,2-トリフルオロ酢酸	
TFAA	2,2,2-トリフルオロ酢酸無水物	
TFE	2,2,2-トリフルオロエタノール	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィ	
TMS	トリメチルシリル	
W	ワット	

【0173】

経路1

【化31】

30



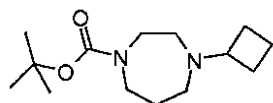
【0174】

一般的手法 A :

tert-ブチル 4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの製造

【化32】

40



20~25℃でDCE(70ml)中の[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5g, 24.97mmol)の攪拌溶液にシクロブタノン(1.75g, 24.97mmol)、続いて酢酸(1.5g, 24.97mmol)を滴加した。生成した混合物を20~25℃で約2時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(7.94g, 37.46mmol)を9つの部分に分けて加え、20~25℃の範囲に温度を維持した。生成した懸濁液を20~25℃で一夜攪拌した。飽和NaHCO

50

3 (80 ml) を4つの部分に分けて加え、そして二相混合物を20～25℃で約1/2時間攪拌した。有機層を分離し、水(20 ml)で洗浄し、そして水相をpH 9でDCM(20 ml)により逆抽出した。合わせた有機相を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして真空中で濃縮して表題化合物を黄色油状物(6.1 g, 96%)として得た。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (255)；実測値100% [$2(\text{M-Boc})\text{H}^+$] m/z (307), R_t = 1.4分

NMRデータ： ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.38 - 3.52 (4 H, m), 2.86 - 2.98 (1 H, m), 2.40 - 2.54 (4 H, m), 2.02 - 2.12 (2 H, m), 1.77 - 1.92 (4 H, m), 1.61 - 1.75 (2 H, m), 1.46 (9 H, s).

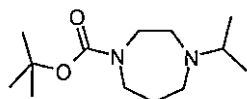
【0175】

以下の中間体は、上の経路1、一般的手法Aに記載された通り製造した。

10

tert-ブチル4-(1-メチルエチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート
の製造

【化33】



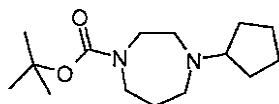
同様のやり方(R1, 一般的手法A)で、tert-ブチル1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(500 mg, 2.45 mmol)及びアセトン(198 μL , 2.69 mmol)から表題化合物(560 mg, 収率93%)を無色油状物として得た。生成物を、さらに精製することなく次の工程に用いた。

20

【0176】

tert-ブチル4-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの製造

【化34】



同様のやり方(R1, 一般的手法A)で、シクロペンタノン(1.36 mL, 15 mmol)から表題化合物(3.68 g, 収率91%)を透明な淡黄色油状物として得た。

30

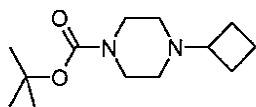
LCMSデータ：計算値 MH^+ (269)；実測値98% [$(\text{M-Boc})\text{H}^+$] m/z (213), R_t = 1.4分

NMRデータ： ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.24-1.35 (2 H, m), 1.37 (9 H, s), 1.42-1.49 (2 H, m), 1.53 - 1.66 (4 H, m), 1.97 - 2.08 (2 H, m), 1.69 - 1.84 (4 H, m), 2.55-2.67 (4 H, m), 2.73-2.85 (1 H, m), 3.33- 3.47 (4 H, m).

【0177】

tert-ブチル4-シクロブチルピペラジン-1-カルボキシレートの製造

【化35】



40

同様のやり方(R1, 一般的手法A)で、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(13.0 g, 69.8 mmol)及びシクロブタノン(1.36 mL, 15 mmol)から表題化合物(12 g, 収率71.5%)を透明な淡黄色油状物として得た。この化合物は、TLC(uv 215 nm)により単一スポットを示し、そしてさらに精製することなく次の工程に用いた。

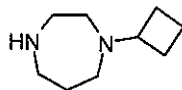
【0178】

一般的手法B：

1-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造

50

【化 3 6】



20～25℃でDCM(70ml)中のtert-ブチル4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(6.1g, 23.98mmol)の攪拌溶液にジオキサン中の4M HCl溶液(30ml, 120mmol)を滴加した。生成した混合物を20～25℃で約2時間攪拌した。MeOH(6ml)を加え、そして生成した混合物を20～25℃で1～2日間攪拌した。溶媒を真空で除去し、そして生成したゴム状残留物をエーテル(100ml)中で0.5時間スラリー化した。溶媒を蒸発させ、そして残留物をエーテル/MeOH(10:1, 66ml)中でスラリー化した。生成した白色固形物を濾過によって集め、DCM(150ml)中に懸濁し、そして2M NaOHで処理した。TLC分析(溶離液, DCM/MeOH/濃NH₃(90:10:1); 着色剤, PMA)によってモニターして有機層中に生成物が完全に移るまで水相をDCMで抽出した。合わせた有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして真空で濃縮して表題化合物を橙色油状物(2.67g, 73%)として得た。

LCMSデータ: 計算値MH⁺(155); 実測値100% (MH⁺) m/z 155, Rt = 0.44分

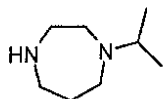
NMRデータ: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.85 - 2.97 (5 H, m), 2.43 - 2.53 (4 H, m), 1.97 - 2.08 (2 H, m), 1.52 - 1.91 (7 H, m).

【0179】

以下の中間体は、上の経路1、一般的手法Bに記載された通り製造した。

1-(1-メチルエチル)-1,4-ジアゼパンの製造

【化 3 7】



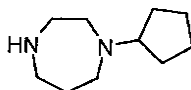
同様のやり方(R1, 一般的手法B)で、tert-ブチル4-(1-メチルエチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(560mg, 2.31mmol)から表題化合物(633mg, 収率133% - ¹H NMR分析は、有意量の含有ジオキサンを示す)を褐色油状物として得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.41 - 3.85 (9 H, m), 2.27 - 2.46 (2 H, m), 1.42 (6 H, d).

【0180】

1-シクロペンチル-1,4-ジアゼパンの製造

【化 3 8】



同様のやり方(R1, 一般的手法B)で、tert-ブチル4-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(3.68g, 13.7mmol)から表題化合物(1.96g, 収率85%)を淡黄色の半固形物として得た。

LCMSデータ: 計算値MH⁺(169); 実測値100% (MH⁺) m/z 169, Rt = 0.25分

NMRデータ: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.73 - 2.84 (5 H, m), 2.53 - 2.62 (4 H, m), 1.56 - 1.76 (4 H, m), 1.16 - 1.56 (6 H, m).

【0181】

1-シクロブチルピペラジンの製造

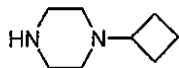
10

20

30

40

【化 3 9】



同様のやり方（R1，一般的手法B）で、tert-ブチル4-シクロブチルピペラジン-1-カルボキシレート（12 g，49.9 mmol）から表題化合物（5.23 g，収率74.7%）を白色の半結晶性固形物として得た。

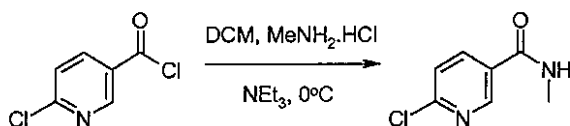
LCデータ：Rt = 2.74分（高pH）

^1H NMR（500 MHz，クロロホルム-d） δ ppm 5.39（2 H，br. s.），3.03（2 H，t，J=4.8 Hz），2.63 - 2.82（1 H，m），2.10 - 2.62（6 H，m），1.96（2 H，q，J=7.7 Hz），1.73 - 1.92（2 H，m），1.53 - 1.72（2 H，m）。 10

【0182】

経路 2

【化 4 0】

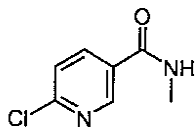


【0183】

20

6-クロロ-N-メチルピリジン-3-カルボキサミドの製造

【化 4 1】



0℃でDCM（10 ml）中の6-クロロピリジン-3-カルボニルクロリド（1.5 g，8.52 mmol）の攪拌溶液にメチルアミン塩酸塩（1.73 g，25.5 mmol）を加え、続いてトリエチルアミン（3.55 ml，25.5 mmol）を10分かけて滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでブライン（15 ml）及び飽和Na₂CO₃（5 ml）を加えてクエンチした。有機層を集め、そして水層をDCM（2×20 ml）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 ml）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして蒸発乾固した。熱DCM（約10 ml）から再結晶して表題化合物（0.995 g，5.8 mmol，68%）を白色結晶として得た。

30

LCMSデータ：計算値MH⁺（171）；実測値100%（MH⁺）m/z 171，Rt = 2.30分

^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ ppm 8.74（1 H，d，J=2.4 Hz），8.09（1 H，dd，J=8.3，2.4 Hz），7.42（1 H，d，J=8.1 Hz），6.41（1 H，br. s.），3.03（3 H，d，J=4.9 Hz）。 40

【0184】

40

経路 3

【化 4 2】

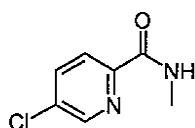


【0185】

一般的手法 C：

50

5-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造
【化43】



20～25℃でDCE（2.5ml）中の5-クロロピリジン-2-カルボン酸（315mg, 2.0mmol）の攪拌溶液にCDI（324mg, 2.0mmol）を加え、そして混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を約50℃に加熱し、そしてTHF中のメチルアミンの溶液（2M, 5.0mmol）を加えた。生成した混合物を50℃で一夜攪拌し、次いで室温に冷却し、そしてDCM（20mL）で希釈した。反応混合物を飽和NaHCO₃（10ml）で洗浄し、そして有機層を乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして真空中で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィ（DCM/MeOH 95:5で溶離する）により精製して表題化合物をオフホワイト色固形物（140mg, 41%）として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺（171）；実測値100%（MH⁺）m/z 171, Rt = 1.32分

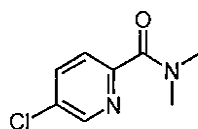
NMRデータ：¹H NMR（400 MHz, MeOD）δ ppm 8.58（1 H, d, J=2.4 Hz）, 8.02 - 8.08（1 H, m）, 7.94 - 8.00（1 H, m）, 2.95（3 H, s）.

【0186】

以下の化合物は、上の経路3、一般的手法Cに記載された通り製造した。

5-クロロ-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミドの製造

【化44】



同様のやり方（経路3、一般的手法C）で、5-クロロピリジン-2-カルボン酸（315mg, 2.0mmol）及びEtOH中のジメチルアミンの溶液（5.6M, 5.0mmol）から表題化合物をオフホワイト色固形物（190mg, 収率51%）として得た。

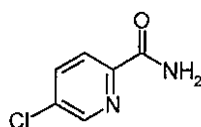
LCMSデータ：計算値MH⁺（185）；実測値100%（MH⁺）m/z 185, Rt = 1.16分

NMRデータ：（400 MHz, MeOD）δ ppm 8.60（1 H, d, J=2.2 Hz）, 7.99（1 H, dd, J=8.3, 2.4 Hz）, 7.62（1 H, d, J=8.3 Hz）, 3.13（3 H, s）, 3.04（3 H, s）.

【0187】

5-クロロピリジン-2-カルボキサミドの製造

【化45】



同様のやり方（経路3、一般的手法C）で、5-クロロピリジン-2-カルボン酸（126mg, 0.80mmol）及びメタノール中のアンモニア溶液（7M, 2.38mmol）から表題化合物を淡桃色固形物（40mg, 32%）として得た。

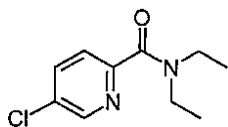
LCMSデータ：計算値MH⁺（157）；実測値99%（MH⁺）m/z 157, Rt = 1.17分

NMRデータ：（500 MHz, DMSO）δ ppm 8.68（1 H, d）, 8.09 - 8.17（2 H, m）, 8.04（1 H, d）, 7.73（1 H, br. s）.

【0188】

5-クロロ-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミドの製造

【化46】



同様のやり方（経路3，一般的手法C）で、5-クロロピリジン-2-カルボン酸（126mg，0.80mmol）及びジエチルアンモニウムクロリド（259mg，2.38mmol）及びDIPEA（0.55ml，3.18mmol）から表題化合物を桃色油状物（105mg，62%）として得た。

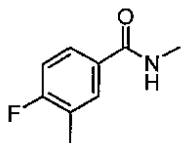
LCMSデータ：計算値MH⁺（213）；実測値100%（MH⁺）m/z 213，Rt = 1.53分

NMRデータ：(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.71 (1 H, dd, J=8.3, 2.5 Hz), 7.54 (1 H, d, J=8.4 Hz), 3.50 (2 H, q, J=7.2 Hz), 3.34 (2 H, q, J=7.0 Hz), 1.21 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.12 (3 H, t, J=7.1 Hz).

【0189】

4-フルオロ-N,3-ジメチルベンズアミドの製造

【化47】



同様のやり方（経路3，一般的手法C）で、4-フルオロ-3-メチル安息香酸（97mg，0.63mmol）及びMeOH中のメチルアミン溶液（2M，0.89mmol）から表題化合物をオフホワイト色固形物（73mg，69%）として得た。

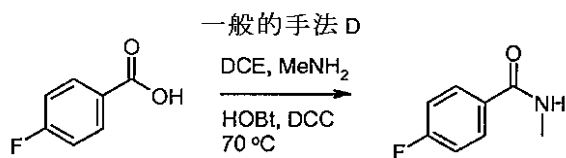
LCMSデータ：計算値MH⁺（168）；実測値100%（MH⁺）m/z 168，Rt = 1.03分

NMRデータ：(250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.64 (1 H, dd, J=7.1, 1.9 Hz), 7.50-7.59 (1 H, m), 7.03 (1 H, t, J=8.8 Hz), 6.07 (1 H, br s), 3.0 (3 H, d, J=4.9 Hz), 2.30 (3 H, d, J=2.0 Hz).

【0190】

経路4

【化48】

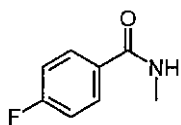


【0191】

一般的手法D：

4-フルオロ-N-メチルベンズアミドの製造

【化49】



室温でDCE（3ml）中の4-フルオロ安息香酸（200mg，1.43mmol）の攪拌溶液にTHF中のメチルアミン溶液（2M，1.43mmol）及びNEt₃（198μl，1.43mmol）を加えそして約10分間攪拌するにまかせた。HOBT（

10

20

30

40

50

221 mg, 1.43 mmol) 及び DCC (295 mg, 1.43 mmol) を加え、そして反応混合物を 70 °C で 3 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ (5 ml) で洗浄し、そして DCM で逆抽出した。有機物を合わせ、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH 100:0~80:20 の勾配で溶離する) により精製して表題化合物をオフホワイト色固形物 (137 mg, 63%) として得た。

LCMS データ: 計算値 MH⁺ (154); 実測値 100% (MH⁺) m/z 154.2, Rt = 1.11 分

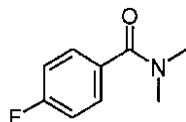
【0192】

以下の化合物は、上の経路 4、一般的な手法 D に記載された通り製造した。

4-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミドの製造

10

【化 50】



同様のやり方 (経路 4、一般的な手法 D) で、4-フルオロ安息香酸 (200 mg, 1.43 mmol) 及び EtOH 中のジメチルアミン溶液 (5.6 M, 1.43 mmol) から表題化合物をオフホワイト色固形物 (172 mg, 72%) として得た。

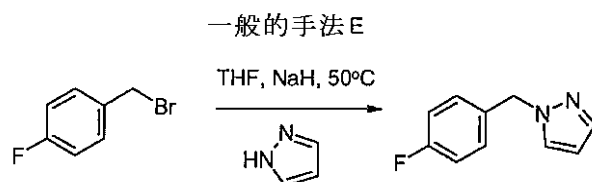
LCMS データ: 計算値 MH⁺ (168); 実測値 89% (MH⁺) m/z 168, Rt = 1.03 分

20

【0193】

経路 5

【化 51】



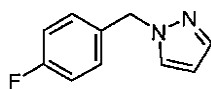
【0194】

30

一般的な手法 E:

1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾールの製造

【化 52】



室温で DMSO (2 ml) 中のピラゾール (300 mg, 4.4 mmol) の攪拌溶液に NaH (176 mg, 4.4 mmol, 鉱油中 60%) を少しずつ加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、そして 4-フルオロベンジルブロミド (1.0 g, 5.3 mmol) を滴加した。混合物を 50 °C で 0.5 時間攪拌し、室温に冷却し、そして DCM (20 ml) で希釈した。生成した混合物を濾過し、そして濾液をブライン (10 ml) で洗浄した。次いで、有機層を乾燥し (NaSO)、濾過し、そして減圧で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH 95:5 で溶離する) により精製して表題化合物を無色油状物 (650 mg, 84%) として得た。

40

LCMS データ: 計算値 MH⁺ (177); 実測値 100% (MH⁺) m/z 177, Rt = 1.66 分

NMR データ: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.68 (1 H, d, J=2.2 Hz), 7.51 (1 H, d, J=1.7 Hz), 7.19 - 7.27 (2 H, m), 7.01 - 7.09 (2 H, m), 6.32 (1 H, t, J=2.2 Hz), 5.32 (2 H, s).

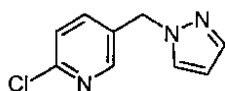
【0195】

以下の化合物は、上の経路 5、一般的な手法 E に記載された通り製造した。

50

2-クロロ-5-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ピリジンの製造

【化53】



同様のやり方（経路5，一般的手法E）で、2-クロロ-5-(クロロメチル)ピリジン（450mg，2.5mmol，純度90%）及びピラゾール（170mg，2.5mmol）から表題化合物を無色油状物（372mg，77%）として得た。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (194)；実測値89% (MH^+) m/z 194, R_t = 1.39分

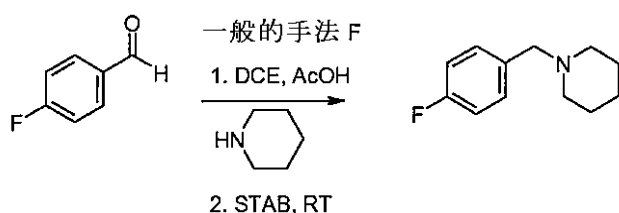
10

NMRデータ： ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.25 (1 H, d, $J=2.2$ Hz), 7.77 (1 H, d, $J=2.2$ Hz), 7.64 (1 H, dd, $J=8.2, 2.3$ Hz), 7.55 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 7.42 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.35 (1 H, t, $J=2.1$ Hz), 5.40 (2 H, s).

【0196】

経路6

【化54】



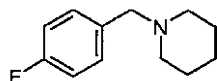
20

【0197】

一般的手法F：

1-(4-フルオロベンジル)ピペリジンの製造

【化55】



30

室温でDCE（3ml）中の4-フルオロベンズアルデヒド（500mg，4.0mmol）の攪拌溶液にピペリジン（309mg，3.6mmol）、続いてAcOH（242mg，4.0mmol）を加えた。溶液を室温で2時間攪拌し、次いでSTAB（1.3g，6.05mmol）を一度に加えた。生成した混合物を室温で一夜攪拌し、次いで飽和 $NaHCO_3$ （10ml）でクエンチした。有機層を分離し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過し、そして減圧で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィ（DCM/MeOH/ NH_3 90:10:1で溶離する）により精製して表題化合物を無色油状物（650mg，95%）として得た。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (194)；実測値100% (MH^+) m/z 194, R_t = 0.62分

NMRデータ： ^1H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.23 - 7.32 (2 H, m), 6.99 (2 H, t, $J=8.6$ Hz), 3.43 (2 H, s), 2.36 (4 H, br. s.), 1.57 (4 H, 五重線, $J=5.6$ Hz), 1.44 (2 H, d, $J=5.4$ Hz).

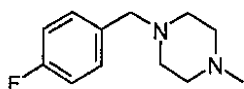
40

【0198】

以下の化合物は、上の経路6、一般的手法Fに記載された通り製造した。

1-(4-フルオロベンジル)-4-メチルピペラジンの製造

【化56】



50

同様のやり方（経路6，一般的手法F）で、4-フルオロベンズアルデヒド（500 mg，4.0 mmol）及びN-メチルピペラジン（363 mg，3.63 mmol）から表題化合物を無色油状物（657 mg，88%）として得た。

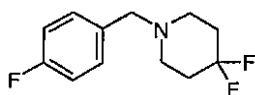
LCMSデータ：計算値MH⁺ (209)；実測値100% (MH⁺) m/z 209, Rt = 0.48分

NMRデータ：¹H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.28 (2 H, dd, J=8.6, 5.4 Hz), 6.94 - 7.03 (2 H, m), 3.47 (2 H, s), 2.46 (8 H, d, J=5.9 Hz), 2.29 (3 H, s).

【0199】

4,4-ジフルオロ-1-(4-フルオロベンジル)ピペリジンの製造

【化57】



10

同様のやり方（経路6，一般的手法F）で、4-フルオロベンズアルデヒド（250 mg，2.0 mmol）及び4,4-ジフルオロピペリジン（285 mg，1.8 mmol）から表題化合物を無色油状物（370 mg，90%）として得た。

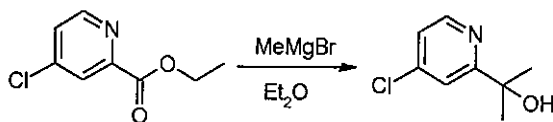
LCMSデータ：計算値MH⁺ (230)；実測値100% (MH⁺) m/z 230, Rt = 0.66分

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.22 - 7.35 (2 H, m), 6.94 - 7.08 (2 H, m), 3.51 (2 H, s), 2.53 (4 H, t, J=5.6 Hz), 1.89 - 2.09 (4 H, m).

【0200】

経路7

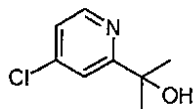
【化58】



【0201】

2-(4-クロロピリジン-2-イル)プロパン-2-オールの製造

【化59】



エチル4-クロロピリジン-2-カルボキシレート（200 mg，1.08 mmol）をジエチルエーテル（10 ml）に溶解し、そして0℃に冷却した。MeMgBr（ジエチルエーテル中の3 M溶液1.08 ml，3.24 mmol）を滴加し、そして反応液を室温に加温し、そして30分間攪拌した。飽和NaHCO₃（2 ml）でクエンチし、そしてジエチルエーテル（40 ml）で希釈した後、生成した混合物を30分間激しく攪拌して生成した固形物をばらばらにした。混合物を飽和NaHCO₃（20 ml）で2回洗

浄し、乾燥し（MgSO₄）、そして減圧で濃縮した。生成した残留物をジエチルエーテル（10 ml）に溶解し、そしてグリニャール反応を繰り返して表題化合物を無色油状物（157 mg，85%）として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (186)；実測値92% (MH⁺) m/z 186, Rt = 1.57分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.42 (1 H, d, J=1.2 Hz), 7.22 (1 H, dd, J=5.3, 1.8 Hz), 4.56 (1 H, s), 1.55 (6 H, s).

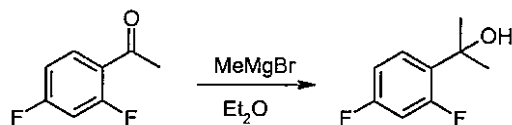
【0202】

経路8

40

30

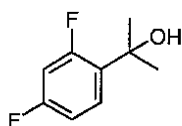
【化 6 0】



【 0 2 0 3】

2-(2,4-ジフルオロフェニル) - プロパン - 2 - オールの製造

【化 6 1】



10

MeMgBr (ジエチルエーテル中の3M溶液1.83ml, 5.5mmol)を0℃でジエチルエーテル(20ml)中の2,4-ジフルオロアセトフェノン(782mg, 5.0mmol)の溶液に滴加した。反応液を室温に加温し、そして1時間後、クエンチし、そして水(2×20ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして減圧下で濃縮して表題生成物を無色油状物(800mg, 93%)として得た。

LCMSデータ: MH⁺ (173); 実測値75% (M-OH)⁺ m/z 155, Rt = 1.75分

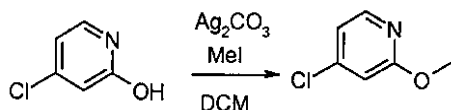
NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49 - 7.61 (1 H, m), 6.83 - 6.89 (1 H, m), 6.75 - 6.83 (1 H, m), 2.02 (1 H, s), 1.63 (6 H, s).

20

【 0 2 0 4】

経路 9

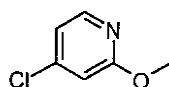
【化 6 2】



【 0 2 0 5】

4-クロロ-2-メトキシピリジンの製造

【化 6 3】



30

4-クロロ-2-ヒドロキシピリジン(247mg, 1.91mmol)、Ag₂CO₃(1.58g, 5.74mmol)及びMeI(0.13ml, 2.11mmol)を密閉管中50℃で16時間加熱し、次いでセライトを通して濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物をFCC(ペンタン/ジエチルエーテル99:1~95:5の勾配)により精製して表題化合物を無色油状物(160mg, 58%)として得た。

40

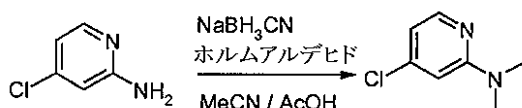
LCMSデータ: 計算値MH⁺ (144); 実測値100% (MH⁺) m/z 144, Rt = 1.71分

NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (1 H, d, J=5.5 Hz), 6.89 (1 H, d, J=5.5, 1.5 Hz), 6.77 (1 H, d, J=1.7 Hz), 3.94 (3 H, s).

【 0 2 0 6】

経路 10

【化 6 4】

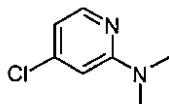


50

【0207】

4-クロロ-N,N-ジメチルピリジン-2-アミンの製造

【化65】



酢酸 (0.6 ml, 10.5 mmol) を 0℃ で MeCN (10 ml) 及び水 (2 ml) 中の 2-アミノ-4-クロロピリジン (384 mg, 3.0 mmol)、ホルムアルデヒド (37% 水溶液 2.4 ml, 29.6 mmol) 及び NaBH₃CN (581 mg, 9.0 mmol) の溶液に滴加した。10 分後、反応液を室温に加熱し、そして 3 日間攪拌した。反応液を 1 M 水性 NaOH で pH 4 の塩基性にし、次いでジエチルエーテル (3 × 30 ml) で抽出し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物を FCC (ヘキサン/ジエチルエーテル 98:2 ~ 8:2 の勾配) により精製して表題化合物を無色油状物 (260 mg, 56%) として得た。

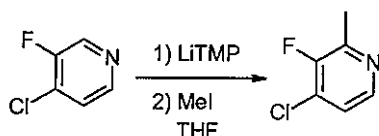
LCMS データ: 計算値 MH⁺ (157); 実測値 100% (MH⁺) m/z 157, Rt = 0.63 分

NMR データ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.05 (1 H, d, J=5.3 Hz), 6.54 (1 H, d, J=5.5 Hz), 6.49 (1 H, d, J=1.5 Hz), 3.08 (6 H, s).

【0208】

経路 11

【化66】



【0209】

4-クロロ-3-フルオロ-2-メチルピリジンの製造

【化67】



n-BuLi (ヘキサン中の 1.2 M 溶液 8.5 ml, 10.2 mmol) を 0℃ で THF (30 ml) 中の 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (1.73 ml, 10.2 mmol) の溶液に滴加した。次いで、混合物を -78℃ に冷却し、そして 4-クロロ-3-フルオロピリジン (1.0 ml, 10.2 mmol) を 15 分かけて滴加し、次いで 25 分間攪拌した。MeI (0.64 ml, 10.2 mmol) を -78℃ で滴加し、そして生成した溶液を数時間かけて室温に温まるのにまかせ、そして飽和 NaHCO₃ (5 ml) でクエンチした。反応液を減圧で濃縮し、ジクロロメタン (50 ml) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (25 ml) で 2 回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物を FCC (ペンタン/ジエチルエーテル 9:1 ~ 8:2 の勾配) により精製して表題化合物を無色油状物 (833 mg, 56%) として得た。

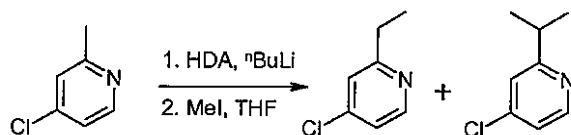
LCMS データ: 生成物はイオン化せず、Rt = 3.59 分で 96% UV が観察された (高 pH 法)。

NMR データ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (1 H, d, J=5.2 Hz), 7.17 - 7.25 (1 H, m), 2.56 (3 H, d, J=3.2 Hz).

【0210】

経路 12

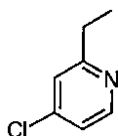
【化 6 8】



【 0 2 1 1】

2-エチル-4-クロロピリジンの製造

【化 6 9】



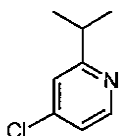
−20℃でTHF（15ml）中のジイソプロピルアミン（0.86ml，6.1mmol）の攪拌溶液にヘキサン中のn-ブチルリチウムの溶液（1.2M，5.07ml，6.1mmol）を滴加した。反応混合物を−20℃で20分間攪拌し、次いで−70℃に冷却した。THF（10ml）中の2-メチル-4-クロロピリジン（0.74g，5.8mmol）の溶液を20分かけて滴加し、そして反応混合物を−70℃で1時間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル（0.38ml，6.1mmol）を滴加し、そして反応液を攪拌しながら室温に温まるのにまかせた。溶媒を減圧で蒸発させ、そして生成した残留物をFCCによって精製した。¹H NMRは、2-エチル及び2-（1-メチルエチル）化合物の約2.2：1混合物を示した。シリカFCC〔ペンタン／エーテル9：1～1：1の勾配で溶離する〕により再精製して表題化合物（209mg，24%）を無色油状物として得た。

LCMSデータ：生成物はイオン化せず、Rt = 4.34分で99% UVが観察された（高pH法）。
NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.19 (1 H, d, J=2.0 Hz), 7.13 (1 H, dd, J=5.3, 2.0 Hz), 2.82 (2 H, q, J=7.6 Hz), 1.31 (3 H, t, J=7.6 Hz).

【 0 2 1 2】

4-クロロ-2-（1-メチルエチル）ピリジンの製造

【化 7 0】



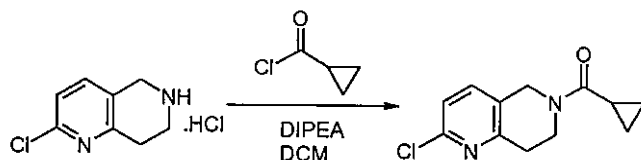
表題化合物（97mg，10%）を経路12から無色油状物として回収した。

LCMSデータ：生成物はイオン化せず、Rt = 3.93分で91% UVが観察された（高pH法）。
NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.44 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.19 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.13 (1 H, dd, J=5.3, 2.0 Hz), 2.97 - 3.12 (1 H, sept, J=6.8 Hz), 1.30 (6 H, d, J=6.8 Hz).

【 0 2 1 3】

経路 1 3

【化 7 1】

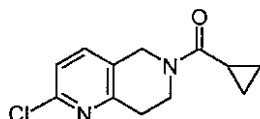


【0 2 1 4】

2-クロロ-6-(シクロプロピルカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-
ナフチリジンの製造

10

【化 7 2】



窒素雰囲気下でジクロロメタン (2 ml) 中の 2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン塩酸塩 (50 mg, 0.24 mmol) の室温攪拌懸濁液に DIPEA (0.12 ml, 0.73 mmol)、続いてシクロプロピルカルボニルクロリド (24 μ l, 0.27 mmol) を加えた。生成した混合物を 16 時間攪拌し、ジクロロメタン (30 ml) 及び 1 M 水性 HCl (2 ml) で希釈した。有機層を分離し、そして飽和水性 NaHCO₃ (15 ml) 及びブライン (15 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮して表題化合物 (60 mg, 95%) を得、これをさらに精製することなく用いた:

20

LCMS データ: 計算値 MH⁺ (237); 実測値 100% (MH⁺) m/z 237, Rt = 1.08 分

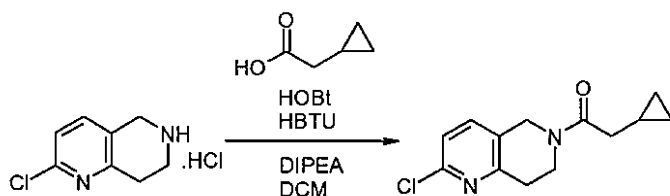
NMR データ: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.18 (1 H, d, J=7.5 Hz), 4.68–4.92 (2 H, m), 3.83–4.10 (2 H, m), 2.90–3.19 (2 H, m), 1.86–1.92 (1 H, m), 0.97–1.08 (2 H, m), 0.77–0.88 (2 H, m).

【0 2 1 5】

経路 1 4

30

【化 7 3】

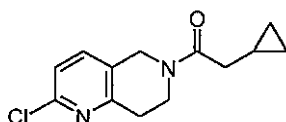


【0 2 1 6】

2-クロロ-6-(シクロプロピルアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-
ナフチリジンの製造

40

【化 7 4】



室温で DMF (1 ml) 中のシクロプロピル酢酸 (24 mg, 0.24 mmol) の攪拌溶液に HBTU (185 mg, 0.49 mmol) 及び HOBt (72 mg, 0.53 mmol) を順に加え、そして生成した溶液を 15 分間攪拌した。次いで、DMF (1 ml

50

1) 中の 2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン塩酸塩 (50 mg, 0.24 mmol) 及び DIPEA (89 μ l, 0.53 mmol) を加え、そして生成した混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を蒸発乾固し、そして残留物をシリカゲル上の FCC (DCM/MeOH/NH₃ 99:1:1) によって精製して表題化合物 (56 mg, 95%) を得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (251)；実測値89% (MH⁺) m/z 251, Rt = 1.14分

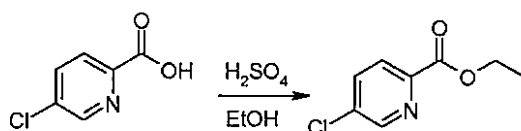
NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44 (1 H, d, J=7.5Hz), 7.20 (1 H, d, J=7.5Hz), 4.76 (2 H, s), 3.78 (2 H, t, J=7.5Hz), 3.00–3.06 (2 H, m), 2.40 (2 H, d, J=7.5Hz), 1.03–1.16 (1 H, m), 0.56–0.64 (2 H, m), 0.16–0.25 (2 H, m).

【0217】

10

経路 15

【化75】

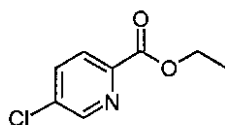


【0218】

エチル 3-クロロピリジン-2-カルボキシレートの製造

【化76】

20



5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸 (1.0 g, 6.35 mmol) 及び濃 H₂SO₄ (0.1 ml) の混合物を EtOH (10 ml) 中 80 °C で 16 時間加熱した。冷却し、そして減圧で濃縮した後、残留物を EtOAc (50 ml) に溶解し、飽和 NaHCO₃ (25 ml) 及びブライン (25 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧で再濃縮して表題化合物 (990 mg, 84%) を得た。

30

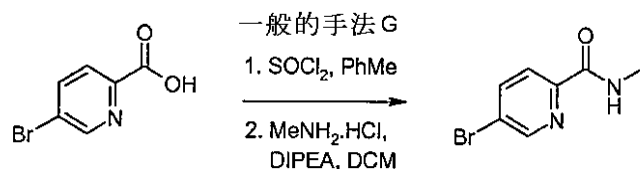
LCMSデータ：計算値MH⁺ (186)；実測値98% (MH⁺) m/z 186, Rt = 1.13分

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.63 - 8.76 (1 H, m), 8.10 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (1 H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 4.49 (2 H, q, J=7.2 Hz), 1.45 (3 H, t, J=7.2 Hz).

【0219】

経路 16

【化77】



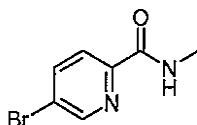
40

【0220】

一般的手法 G：

5-ブロモ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造

【化 7 8】



5-ブロモピリジン-2-カルボン酸 (2.59 g, 12.8 mmol) 及び塩化チオニル (2.79 ml) をトルエン (25 ml) 中、還流で16時間加熱した。過剰の試薬を真空中で除去し、そして残留物をジクロロメタン (50 ml) 中で希釈した。ジクロロメタン (10 ml) 中のメチルアミン塩酸塩 (2.60 g, 38.5 mmol) 及びDIPEA (6.7 ml, 38.5 mmol) の混合物を攪拌溶液に滴加し、そして生成した混合物を室温で5時間維持した。溶液を飽和水性NaHCO₃ (25 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして真空中で濃縮した。生成した褐色の固形物を再結晶 (ヘプタン/EtOAc) して表題化合物をオフホワイト色の針状物 (1.74 g, 63%) として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (215/217)；実測値100% (MH⁺) m/z 215/217, Rt = 1.36分

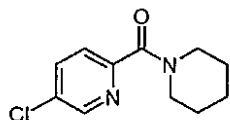
¹H NMRデータ：(250MHz, MeOD) δ ppm 8.70 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.06 - 8.19 (1 H, m), 7.99 (1 H, d, J=8.4 Hz), 2.95 (3 H, s).

【0221】

以下の化合物は、上の経路16、一般的手法Gに記載された通り製造した。

5-クロロ-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピリジンの製造

【化 7 9】



同様のやり方 (経路16, 一般的手法G) で、5-クロロピリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.64 mmol) 及びピペリジン (189 μl, 1.91 mmol) から、SiO₂プラグ (ヘプタン/EtOAc) により精製した後、表題化合物を薄茶色油状物 (122 mg, 86%) として得た。

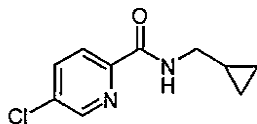
LCMSデータ：計算値MH⁺ (225)；実測値92% (MH⁺) m/z 225, Rt = 1.17分

¹H NMRデータ：(250MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.54 (1 H, dd, J=2.4, 0.6 Hz), 7.77 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.58 (1 H, dd, J=8.3, 0.7 Hz), 3.73 (2 H, br.s.), 3.37 - 3.53 (2 H, m), 1.48 - 1.77 (7 H, m).

【0222】

5-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【化 8 0】



同様のやり方 (経路16, 一般的手法G) で、5-クロロピリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.64 mmol) 及びシクロプロピルメチルアミン (166 μl, 1.91 mmol) から、SiO₂プラグ (ヘプタン/EtOAc) により精製した後、表題化合物を薄茶色油状物 (86 mg, 64%) として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (211)；実測値94% (MH⁺) m/z 211, Rt = 1.28分

¹H NMRデータ：(250MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.47 - 8.57 (1 H, m), 8.17 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.90 - 8.09 (1 H, m), 7.83 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 3.34 (2 H, dd, J=7.0, 5.8 Hz), 1.08 (1 H, s), 0.52 - 0.66 (2 H, m), 0.21 - 0.35 (2 H, m).

【0223】

10

20

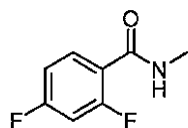
30

40

50

2,4-ジフルオロ-N-メチルベンズアミドの製造

【化 8 1】



同様のやり方（経路 1 6、一般的手法 G）で、2,4-ジフルオロ安息香酸（874 mg, 5.5 mmol）及びメチルアミン塩酸塩（1.87 g, 27.6 mmol）から、ヘプタン/EtOAc から再結晶することにより精製した後、表題化合物をオフホワイト

10

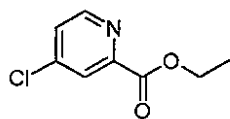
色固形物（393 mg, 42%）として得た。
LCMSデータ：計算値 MH^+ (172)；実測値100% (MH^+) m/z 172, R_t = 1.19分

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 - 8.21 (1 H, m), 6.95 - 7.06 (1 H, m), 6.81 - 6.91 (1 H, m), 6.52 - 6.77 (1 H, s (ブロード)), 3.03 (3 H, d, $J=4.9$ Hz).

【0 2 2 4】

エチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレートの製造

【化 8 2】



20

同様のやり方（経路 1 6、一般的手法 G）で、4-クロロピリジン-2-カルボン酸（463 mg, 2.94 mmol）及びエタノール（2 ml）から、シリカ F C C により精製した後、表題生成物を無色油状物として得た（310 mg, 79%）。

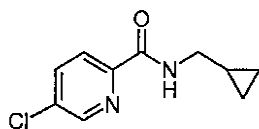
LCMSデータ：計算値 MH^+ (186)；実測値92% (MH^+) m/z 186, R_t = 1.57分

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.59 (1 H, d, $J=5.2$ Hz), 8.07 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 7.42 (1 H, dd, $J=5.2, 2.0$ Hz), 4.42 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 1.38 (3 H, t, $J=7.2$ Hz).

【0 2 2 5】

4-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【化 8 3】



30

同様のやり方（経路 1 6、一般的手法 G）で、5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸（100 mg, 0.63 mmol）及び1-シクロプロピルメタンアミン（166 μ l, 1.91 mmol）から、再結晶（ヘプタン/EtOAc）により精製した後、表題生成物を白色固形物（86 mg, 65%）として得た。

40

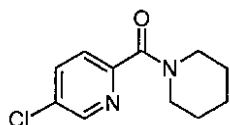
LCMSデータ：計算値 MH^+ (211)；実測値100% (MH^+) m/z 211, R_t = 1.25分

NMRデータ： ^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 8.17 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 8.00 (1 H, br. s.), 7.83 (1 H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 3.34 (2 H, dd, $J=7.0, 5.8$ Hz), 1.00 - 1.16 (1 H, m), 0.52 - 0.63 (2 H, m), 0.24 - 0.35 (2 H, m).

【0 2 2 6】

4-クロロ-2-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピリジンの製造

【化 8 4】



同様のやり方（経路 1 6，一般的手法 G）で、5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸（100 mg，0.63 mmol）及びピペリジン（189 μ l，1.91 mmol）から、再結晶（ヘプタン／EtOAc）により精製した後、表題生成物を白色固形物（122 mg，84%）として得た。

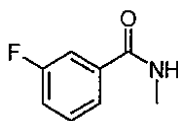
LCMSデータ：計算値MH⁺ (225)；実測値100% (MH⁺) m/z 225, Rt = 1.55分

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.54 (1 H, dd, J=2.4, 0.6 Hz), 7.77 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.58 (1 H, dd, J=8.3, 0.7 Hz), 3.65 - 3.81 (2 H, m), 3.37 - 3.53 (2 H, m), 1.48 - 1.77 (6 H, m).

【0 2 2 7】

3-フルオロ-N-メチルベンズアミドの製造

【化 8 5】



同様のやり方（経路 1 6，一般的手法 G）で、3-フルオロ安息香酸（300 mg，2.1 mmol）及びメチルアミン塩酸塩（430 mg，6.4 mmol）から、後処理した後、表題生成物を白色固形物（235 mg，72%）として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (154)；実測値90% (MH⁺) m/z 154, Rt = 1.15分

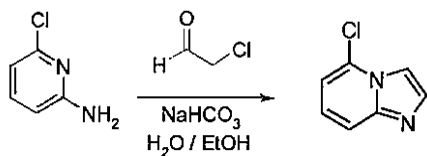
NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.41 - 7.70 (3 H, m), 7.16 - 7.36 (1 H, m), 2.91 (3 H, s).

【0 2 2 8】

経路 1 7

【化 8 6】

一般的手法 x

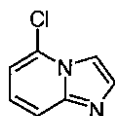


【0 2 2 9】

一般的手法 X：

5-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

【化 8 7】



水（5 ml）及びエタノール（20 ml）中の pTSA（103 mg，0.65 mmol）の溶液に室温でクロロアセトアルデヒドジメチルアセタール（2.0 g，16.0 mmol）を加えた。反応液を 65℃で 30 分間攪拌し、次いで室温に冷却し、そして pH 7 に到達するまで飽和溶液 NaHCO₃ を滴加した。次いで、エタノール：水 4：1（20 ml）中の 2-アミノ-6-クロロピリジン（2.1 g，16 mmol）を加え、そし

10

20

30

40

50

て反応液を還流で3時間加熱した。冷却し、そして減圧で濃縮した後、残留物をFCC（DCM/MeOH 98：2）によって精製して表題化合物（850mg，36%）を褐色油状物として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺（153/155）；実測値97%（MH⁺）m/z 153/155，Rt = 3.35分（高pH法）。

NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，CDCl₃）δ ppm 7.79（1 H，s），7.73（1 H，s），7.64（1 H，d，J=9.2 Hz），7.19（1 H，dd，J=8.9，7.3 Hz），6.92（1 H，d，J=7.3 Hz）。

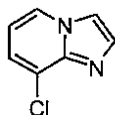
【0230】

以下の化合物は、上の経路17、一般的手法Xに記載された通り製造した。

8-クロロイミダゾ〔1,2-a〕ピリジンの製造

10

【化88】



同様のやり方（経路17，一般的手法X）で、2-アミノ-3-クロロピリジン（2.05g，16.0mmol）を用い、石油エーテルから再結晶により精製した後、表題化合物（500mg，20%）を白色固形物として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺（153/155）；実測値100%（MH⁺）m/z 153/155，Rt = 2.90分（高pH法）。

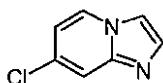
20

NMRデータ：¹H NMR（250 MHz，CDCl₃）δ ppm 8.08（1 H，dd，J=6.7，0.9 Hz），7.66（2 H，dd，J=8.5，1.1 Hz），7.18 - 7.31（1 H，m），6.73（1 H，t，J=7.1 Hz）。

【0231】

7-クロロイミダゾ〔1,2-a〕ピリジンの製造

【化89】



30

同様のやり方（経路17，一般的手法X）で、2-アミノ-4-クロロピリジン（2.0g，15.5mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物（1.0g，42%）を橙色油状物として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺（153/155）；実測値100%（MH⁺）m/z 153/155，Rt = 3.19分（高pH法）。

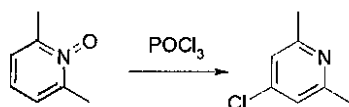
NMRデータ：¹H NMR（250 MHz，CDCl₃）δ ppm 8.05（1 H，dd，J=7.2，0.7 Hz），7.62（2 H，s），7.56（1 H，s），6.78（1 H，dd，J=7.2，2.0 Hz）。

【0232】

経路18

【化90】

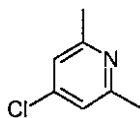
40



【0233】

4-クロロ-2,6-ジメチルピリジンの製造

【化 9 1】



10℃で濃HCl（10ml）の溶液に2,6-ジメチルピリジンN-オキシド（3.0g, 24.3mmol）を加え、そして生成した白色スラリーを室温で3時間攪拌した。生成物を濾過し、そしてiPrOH（2×10ml）で洗浄し、そして減圧で乾燥した。生成した固形物をPOCl₃（10ml）に溶解し、そして還流で8時間加熱してから0℃に冷却した。反応液を飽和K₂CO₃（40ml）で注意深くクエンチし、そしてジクロロメタン（2×50ml）で抽出し、乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物をエタノール（20ml）及びNEt₃（5ml）に溶解し、そして還流で24時間加熱してから室温に冷却し、そして減圧で濃縮した。水（5ml）を残留物に加え、水性混合物をクロロホルム（2×10ml）で抽出した。有機物を合わせ、そしてブライン（10ml）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして減圧で濃縮して表題化合物を褐色の固形物（1.0g, 33%）として得た。

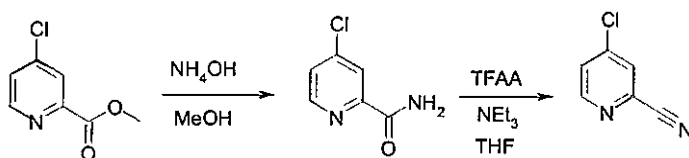
LCMSデータ：生成物はイオン化せず、Rt = 3.99分で100% UVが観察された（高pH法）。

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.88 (2 H, s), 2.76 (6 H, s).

【0234】

経路19a

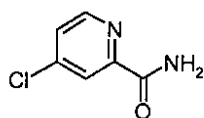
【化 9 2】



【0235】

4-クロロピリジン-2-カルボキサミドの製造

【化 9 3】



水酸化アンモニウム（2ml）を密閉管においてMeOH（4ml）中のメチル4-クロロピリジン-2-カルボキシレート（100mg, 0.58mmol）に加え、そして50℃で4時間加熱した。反応液を室温に冷却し、そして減圧で濃縮した。残留物をジクロロメタン（20ml）に溶解し、水（2×10ml）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして減圧で濃縮して表題化合物（66mg, 72%）を得た。

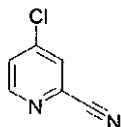
LCMSデータ：計算値MH⁺ (157/159)；実測値100% (MH⁺) m/z 157/159, Rt = 3.68分

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.5 (1 H, dd, J=5, 0.6 Hz), 8.22 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.48 (1 H, dd, J=5, 1.5 Hz).

【0236】

4-クロロピリジン-2-カルボニトリルの製造

【化 9 4】



−15℃でTHF（5ml）中の4-クロロピリジン-2-カルボキサミド（150mg, 0.96mmol）の攪拌溶液にNEt₃（331μl, 2.40mmol）、続いてTFAA（150μl, 1.08mmol）を加えた。0℃で2時間攪拌した後、反応液を濃縮してからEtOAc（30ml）で希釈し、そして水（2×15ml）で洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、濾過し、そして減圧で濃縮した。FCCにより精製した後、表題化合物を白色固形物（105mg, 79%）として得た。

LCMSデータ：生成物はイオン化せず、Rt = 3.47分で100% UVが観察された（高pH法）

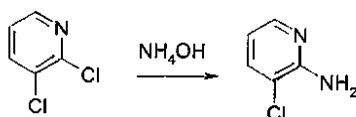
。

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.64 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.72 (1 H, dd, J=2.0, 0.6 Hz), 7.56 (1 H, dd, J=5.3, 2.0 Hz).

【0237】

経路19b

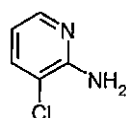
【化 9 5】



【0238】

2-アミノ-3-クロロピリジンの製造

【化 9 6】



2,3-ジクロロピリジン（5.0g, 34mmol）及び水酸化アンモニウム（125ml）をスチールボンベ中に置き、そして190℃で48時間加熱した。室温に冷却した後、反応液をEtOAc（150ml）で希釈し、水（3×50ml）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、そして減圧で濃縮した。再結晶（EtOAc）により表題化合物（2.0g, 45%）を淡黄色の固形物として得た。

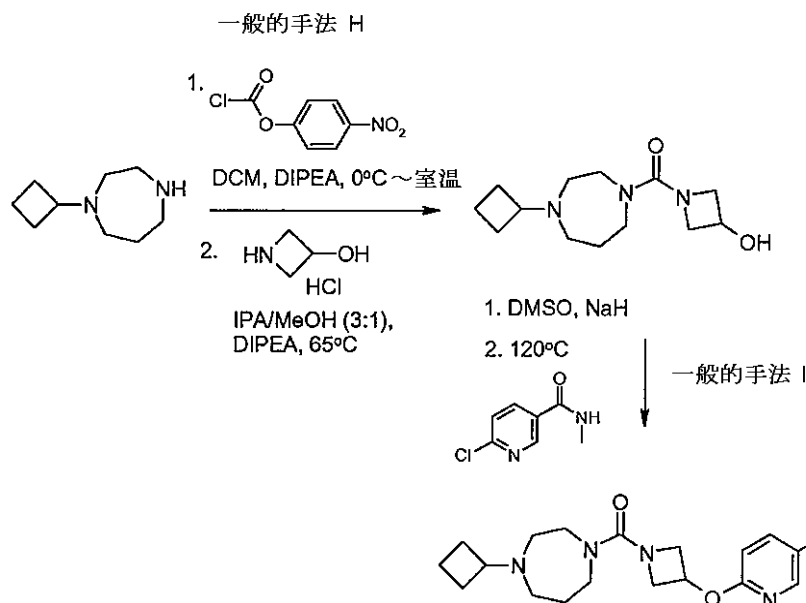
LCMSデータ：計算値MH⁺ (129/131)；実測値100% (MH⁺) m/z 129/131, Rt = 溶媒先端

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.0 (1 H, dd, J=2, 0.6 Hz), 7.49 (1 H, d, J=4.9, 0.6 Hz), 6.6 (1 H, dd, J=4.9, 2 Hz).

【0239】

経路20

【化 9 7】



【0240】

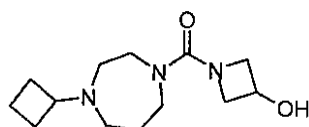
一般的手法 H :

20

実施例 1

－ 1 － [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパニン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン
 － 3 - オールの製造 効力範囲 A

【化 9 8】



DCM (1 0 m l) 中の 4 - ニトロフェニルクロロホルメート (2 . 6 3 g , 1 3 . 0 5 m m o l) の攪拌室温溶液に DCM (2 m l) 中の 1 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン (1 . 8 3 g , 1 1 . 8 6 m m o l) 及びピリジン (1 . 0 3 g , 1 3 . 0 5 m m o l) の溶液を滴加した。生成した混合物を室温で約 3 日間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、そして残留物を MeOH / IPA (1 : 3 , 4 0 m l) に溶解した。アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (1 . 3 g , 1 1 . 8 6 m m o l) 及び DIPEA (3 . 3 7 g , 2 6 . 1 m m o l) を加え、そして生成した混合物を還流 (約 9 0 ° C) に一夜加熱した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、そして残留物を DCM (4 0 m l) と 2 M 水性 K₂CO₃ (2 0 m l) との間で分配した。有機層を分離し、そして水性相を DCM (2 0 m l) で再抽出した。合わせた有機相を乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過し、そして減圧下で濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィ (DCM / MeOH / NH₃ 9 0 : 1 0 : 1) により精製して表題化合物を黄色固形物 (1 . 1 6 g , 3 9 %) として得た。

30

LCMS データ : 計算値 MH⁺ (254) ; 実測値 100 % (MH⁺) m / z 254 , Rt = 3.00 分

NMR データ : ¹H NMR (360 MHz , クロロホルム - d) δ ppm 4.47 - 4.60 (1 H , m) , 4.16 (2 H , dd , J = 9.5 , 6.8 Hz) , 3.84 (2 H , dd , J = 9.5 , 4.5 Hz) , 3.33 - 3.46 (4 H , m) , 2.76 - 2.89 (1 H , m) , 2.36 - 2.55 (4 H , m) , 1.95 - 2.09 (2 H , m) , 1.74 - 1.91 (4 H , m) , 1.52 - 1.73 (2 H , m) .

40

【0241】

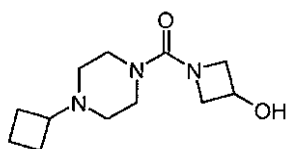
以下の化合物は、上の経路 20、一般的手法 H に記載された通り製造した。

実施例 2 1 - [(4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン -

50

3-オール製造 効力範囲C

【化99】



同様のやり方（経路20，一般的手法H）で、1-シクロブチルピペラジン（200 mg，1.42 mmol）から表題化合物を黄色油（198 mg，59%）として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (240)；溶媒先端でラン。

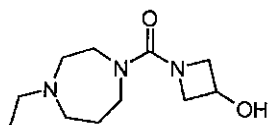
10

NMRデータ：¹H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 4.38 - 4.57 (1 H, m), 4.15 - 4.24 (2 H, m), 3.69 - 3.84 (2 H, m), 3.34 - 3.38 (3 H, m), 2.71 - 2.83 (2 H, m), 2.27 - 2.37 (4 H, m), 1.99 - 2.11 (2 H, m), 1.85 - 1.93 (2 H, m), 1.70 - 1.78 (2 H, m).

【0242】

実施例2a 1-[(4-エチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オールの製造

【化100】



20

同様のやり方（経路20，一般的手法H）で、1-エチル-1,4-ジアゼパン（292 mg，2.23 mmol）から表題化合物を黄色油状物（90 mg，16%）として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (228)；実測値(MH⁺) m/z 228. 生成物は溶媒先端で溶離した。

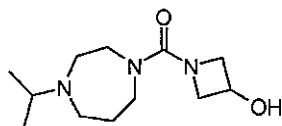
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.52 - 4.61 (1 H, m), 4.14 - 4.21 (2 H, m), 3.80 - 3.87 (2 H, m), 3.43 - 3.49 (2 H, m), 3.36 - 3.43 (2 H, m), 2.64 - 2.72 (2 H, m), 2.57 - 2.64 (2 H, m), 2.53 (2 H, q, J=7.1 Hz), 1.83 - 1.92 (2 H, m), 1.06 (3 H, t, J=7.2 Hz).

30

【0243】

実施例2b 1-{[4-(1-メチルエチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]カルボニル}アゼチジン-3-オールの製造

【化101】



同様のやり方（経路20，一般的手法H）で、1-(1-メチルエチル)-1,4-ジアゼパン（662 mg，3.07 mmol）から表題化合物を黄色油状物（335 mg，45%）として得た。

40

LCMSデータ：計算値MH⁺ (242)；実測値100% (MH⁺) m/z 242, Rt = 1.25分

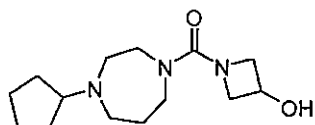
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.50 - 4.61 (1 H, m), 4.11 - 4.22 (2 H, m), 3.79 - 3.90 (2 H, m), 3.32 - 3.45 (4 H, m), 2.82 - 2.95 (1 H, m), 2.62 - 2.71 (2 H, m), 2.53 - 2.62 (2 H, m), 1.73 - 1.87 (2 H, m), 0.99 (6 H, d, J=6.6 Hz).

【0244】

実施例2c 1-[(4-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オールの製造

50

【化 1 0 2】



同様のやり方（経路 2 0，一般的手法 H）で、1-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン（387 mg，2.23 mmol）から表題化合物を黄色油状物（350 mg，59%）として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (268)；実測値100% (MH⁺) m/z 286, Rt = 1.36分

10

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.47 - 4.61 (1 H, m), 4.08 - 4.21 (2 H, m), 3.76 - 3.90 (2 H, m), 3.32 - 3.52 (4 H, m), 2.76 - 2.87 (1 H, m), 2.69 - 2.76 (2 H, m), 2.59 - 2.68 (2 H, m), 1.74 - 1.92 (4 H, m), 1.59 - 1.73 (2 H, m), 1.45 - 1.59 (2 H, m), 1.30 - 1.43 (2 H, m).

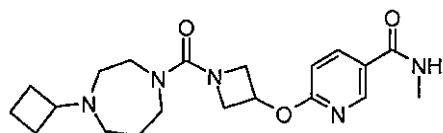
【0 2 4 5】

一般的手法 I：

実施例 3 6 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) - N - メチルピリジン - 3 - カルボキサミドの製造 効力範囲 A

【化 1 0 3】

20



DMSO (2 ml) 中の 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - オール (40 mg, 0.158 mmol) の攪拌溶液に室温で NaH (14 mg, 0.316 mmol, 鉱油中 60) を一度に加えた。懸濁液を室温で 2 時間攪拌してから 6-クロロ-N-メチルピリジン-3-カルボキサミド (54 mg, 0.316 mmol) を一度に加えた。混合物を密閉管中 80 ~ 100 °C で一夜加熱した。室温に冷却した後、溶液をブライン/水 (1 : 1 混合物, 15 ml) と DCM (20 ml) との間で分配した。有機層を分離し、ブライン (2 × 20 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して表題化合物を白色固形物 (83 mg, 収率 56%) として得た。

30

LCMSデータ：計算値MH⁺ (388)；実測値100% (MH⁺) m/z 388, Rt = 2.31分

¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 8.58 (1 H, s), 8.09 (1 H, d), 6.91 (1 H, d), 5.33 - 5.45 (1 H, m), 4.34 - 4.48 (2 H, m), 3.95 - 4.06 (2 H, m), 3.41 - 3.54 (4 H, m), 2.85 - 3.06 (4 H, m), 2.44 - 2.65 (4 H, m), 2.03 - 2.18 (2 H, m), 1.87 - 1.94 (4 H, m), 1.65 - 1.78 (2 H, m).

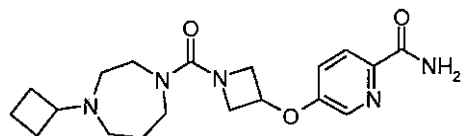
【0 2 4 6】

40

以下の化合物は、上の経路 2 0、一般的手法 I に記載された通り製造した。

実施例 4 5 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } オキシ) ピリジン - 2 - カルボキサミドの製造 効力範囲 A

【化 1 0 4】



50

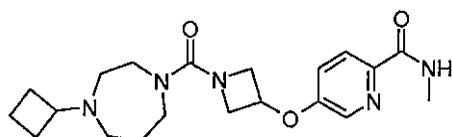
同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（54mg，0.21mmol）及び5-クロロピリジン-2-カルボキサミド（40mg，0.26mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を白色固形物として得た（20mg，26%）。
 LCMSデータ：計算値MH⁺（374）；実測値100%（MH⁺）m/z 374，Rt = 2.24分
 NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，MeOD）δ ppm 8.25（1 H，d，J=2.8 Hz），8.07（1 H，d，J=8.8 Hz），7.35（1 H，dd，J=8.7，2.8 Hz），5.08 - 5.19（1 H，m），4.46（2 H，dd，J=9.4，6.5 Hz），4.05（2 H，dd，J=9.7，3.7 Hz），3.39 - 3.52（4 H，m），2.85 - 2.98（1 H，m），2.52 - 2.61（2 H，m），2.42 - 2.52（2 H，m），2.01 - 2.13（2 H，m），1.79 - 1.95（4 H，m），1.57 - 1.76（2 H，m）。

10

【0247】

実施例5 5-（{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ）-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化105】



20

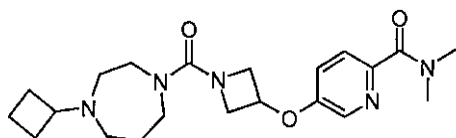
同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50mg，0.19mmol）及び5-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド（44mg，0.26mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（54mg，54%）。
 LCMSデータ：計算値MH⁺（388）；実測値100%（MH⁺）m/z 388，Rt = 2.34分
 NMRデータ：¹H NMR（400 MHz，MeOD）δ ppm 8.22（1 H，d，J=2.7 Hz），8.03（1 H，d，J=8.6 Hz），7.33（1 H，dd，J=8.8，2.7 Hz），5.09 - 5.17（1 H，m），4.34 - 4.65（2 H，m），3.82 - 4.19（3 H，m），3.72（1 H，五重線，J=8.4 Hz），3.38 - 3.61（5 H，m），2.87 - 3.08（5 H，m），2.07 - 2.39（6 H，m），1.69 - 1.91（2 H，m）。

30

【0248】

実施例6 5-（{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ）-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化106】



40

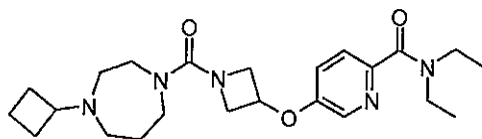
同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50mg，0.19mmol）及び5-クロロ-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド（47mg，0.26mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（49mg，48%）。
 LCMSデータ：計算値MH⁺（402）；実測値100%（MH⁺）m/z 402，Rt = 2.27分
 NMRデータ：¹H NMR（400 MHz，MeOD）δ ppm 8.21（1 H，br. s.），7.61（1 H，d，J=8.6 Hz），7.38（1 H，dd，J=8.7，2.8 Hz），5.10 - 5.19（1 H，m），4.34 - 4.64（2 H，m），3.83 - 4.21（3 H，m），3.72（1 H，五重線，J=8.4 Hz），3.38 - 3.62（5 H，m），2.89 - 3.16（8 H，m），2.05 - 2.40（6 H，m），1.71 - 1.91（2 H，m）。

50

【0249】

実施例7 5-（{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N,N-ジエチルピリジン-2-カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化107】



10

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（104mg，0.41mmol）及び5-クロロ-N,N-ジエチルピリジン-2-カルボキサミド（105mg，0.49mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（56mg，32%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（430）；実測値97%（MH⁺）m/z 430，Rt = 2.63分

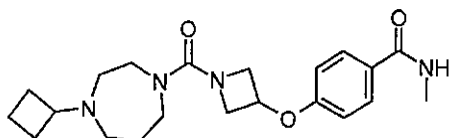
NMRデータ：¹H NMR（400 MHz，MeOD）δ ppm 8.20（1 H，d，J=2.7 Hz），7.56（1 H，d，J=8.7 Hz），7.36（1 H，dd，J=8.7，2.9 Hz），5.04 - 5.19（1 H，m），4.45（2 H，dd，J=9.4，6.5 Hz），4.04（2 H，dd，J=9.5，4.0 Hz），3.33 - 3.63（8 H，m），2.80 - 3.00（1 H，m），2.40 - 2.62（4 H，m），1.98 - 2.16（2 H，m），1.77 - 1.98（4 H，m），1.56 - 1.77（2 H，m），1.21（6 H，dt，J=19.9，7.0 Hz）。

20

【0250】

実施例8 4-（{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N-メチルベンズアミドの製造 効力範囲A

【化108】



30

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40mg，0.158mmol）及び4-フルオロ-N-メチルベンズアミド（48mg，0.316mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（11mg，18%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（388）；実測値100%（MH⁺）m/z 388，Rt = 2.32分

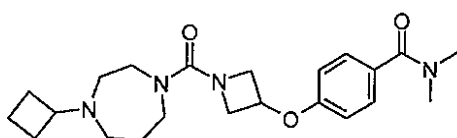
¹H NMR（250 MHz，MeOD）δ ppm 8.55（1 H，s），8.08（1 H，d），6.91（1 H，d），5.31 - 5.47（1 H，m），4.35 - 4.49（2 H，m），3.94 - 4.09（2 H，m），3.37 - 3.54（4 H，m），2.94 - 3.08（4 H，m），2.49 - 2.67（4 H，m），2.03 - 2.18（2 H，m），1.85 - 1.96（4 H，m），1.65 - 1.77（2 H，m）。

40

【0251】

実施例9 4-（{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N,N-ジメチルベンズアミドの製造 効力範囲A

【化109】



50

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40mg，0.158mmol）及び4-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド（52mg，0.316mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（7mg，11%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（401）；実測値100%（MH⁺）m/z 401，Rt = 2.51分

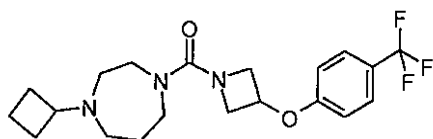
¹H NMR（360 MHz，MeOH）δ ppm 7.41（2 H，d，J=9.1 Hz），6.89（2 H，d，J=8.6 Hz），5.01 - 5.09（1 H，m），4.54（1 H，t，J=7.5 Hz），4.30 - 4.46（1 H，m），4.04 - 4.18（1 H，m），3.82 - 4.04（2 H，m），3.62 - 3.79（1 H，m），3.36 - 3.61（5 H，m），3.05（8 H，d，J=17.7 Hz），2.04 - 2.41（6 H，m），1.69 - 1.93（2 H，m）。

10

【0252】

実施例10 1-シクロブチル-4-（{3-〔4-（トリフルオロメチル）フェノキシ〕アゼチジン-1-イル}カルボニル）-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化110】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50mg，0.19mmol）及び1-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）ベンゼン（26mg，0.24mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（35mg，34%）。

20

LCMSデータ：計算値MH⁺（398）；実測値100%（MH⁺）m/z 398，Rt = 3.17分

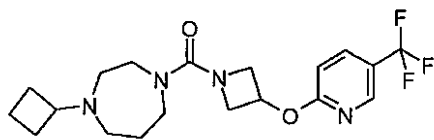
NMRデータ：¹H NMR（400 MHz，MeOD）δ ppm 7.60（2 H，d，J=8.6 Hz），6.97（2 H，d，J=8.6 Hz），5.04 - 5.12（1 H，m），4.32 - 4.63（2 H，m），3.85 - 4.18（3 H，m），3.72，（1 H，五重線，J=8.4 Hz），3.38 - 3.61（5 H，m），2.88 - 3.08（2 H，m），2.03 - 2.40（6 H，m），1.71 - 1.92（2 H，m）。

【0253】

30

実施例11 1-シクロブチル-4-〔（3-〔5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル〕オキシ〕アゼチジン-1-イル）カルボニル〕-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化111】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40mg，0.158mmol）及び2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（57mg，0.316mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（15mg，24%）。

40

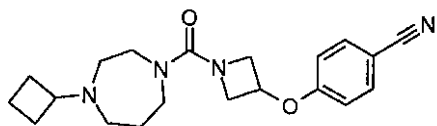
LCMSデータ：計算値MH⁺（399）；実測値98%（MH⁺）m/z 399，Rt = 2.95分

¹H NMR（400 MHz，MeOD）δ ppm 8.45（1 H，s），7.99（1 H，d，J=8.8 Hz），7.02（1 H，d，J=8.8 Hz），5.36 - 5.48（1 H，m），4.43（2 H，dd），4.03（2 H，dd，J=9.5，4.2 Hz），3.38 - 3.52（4 H，m），2.94（1 H，qt），2.55 - 2.65（2 H，m），2.47 - 2.54（2 H，m），2.04 - 2.13（2 H，m），1.84 - 1.95（4 H，m），1.62 - 1.75（2 H，m）。

【0254】

50

実施例 12 4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ベンゾニトリルの製造 効力範囲 A
【化 1 1 2】



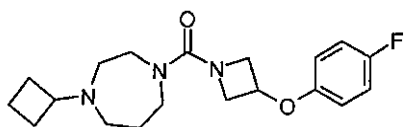
同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（50 mg，0.19 mmol）及び 4-フルオロベンゾニトリル（48 mg，0.4 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（36 mg，39%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (355)；実測値100% (MH⁺) m/z 355, Rt = 2.69分

NMRデータ：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.65 - 7.71 (2 H, m), 6.94 - 7.01 (2 H, m), 5.05 - 5.13 (1 H, m), 4.32 - 4.62 (2 H, m), 3.83 - 4.17 (3 H, m), 3.72 (1 H, 五重線, J=8.4 Hz), 3.37 - 3.61 (5 H, m), 2.89 - 3.10 (2 H, m), 2.04 - 2.40 (6 H, m), 1.70 - 1.91 (2 H, m).

【0 2 5 5】

実施例 13 1-シクロブチル-4-{ [3-(4-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A
【化 1 1 3】



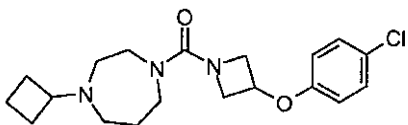
同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（50 mg，0.19 mmol）及び 1,4-ジフルオロベンゼン（56 mg，0.49 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（19 mg，21%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (348)；実測値100% (MH⁺) m/z 348, Rt = 2.86分

NMRデータ：¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.98 - 7.07 (2 H, m), 6.76 - 6.85 (2 H, m), 4.92 - 4.99 (1 H, m), 4.28 - 4.57 (2 H, m), 3.84 - 4.15 (3 H, m), 3.72 (1 H, 五重線, J=8.4 Hz), 3.37 - 3.61 (5 H, m), 2.89 - 3.08 (2 H, m), 2.03 - 2.40 (6 H, m), 1.71 - 1.93 (2 H, m).

【0 2 5 6】

実施例 14 1-{ [3-(4-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A
【化 1 1 4】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（40 mg，0.158 mmol）及び 1-クロロ-4-フルオロベンゼン（33.7 μl，41 mg，0.316 mmol）から、FCC（シリカ，ヘプタン/EtOAc 20：80で溶離する）により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（47 mg，84%）。

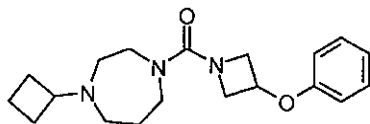
LCMSデータ：計算値MH⁺ (364)；実測値94% (MH⁺) m/z 364, Rt = 2.98分

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.21 - 7.34 (2 H, m), 6.77 - 6.87 (2 H, m), 4.92 - 5.01 (1 H, m), 4.40 (2 H, dd, $J=9.3, 6.4$ Hz), 3.98 (2 H, dd), 3.37 - 3.53 (4 H, m), 2.80 - 2.96 (1 H, m), 2.52 - 2.62 (2 H, m), 2.42 - 2.50 (2 H, m), 2.01 - 2.13 (2 H, m), 1.79 - 1.93 (4 H, m), 1.61 - 1.74 (2 H, m).

【0257】

実施例15 1-シクロブチル-4-[(3-フェノキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化115】



10

同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(40mg, 0.158mmol)及びフルオロベンゼン(20 μ l, 30mg, 0.316mmol)から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た(13mg, 25%)。

LCMSデータ: 計算値 MH^+ (330); 実測値100% (MH^+) m/z 330, R_t = 2.83分

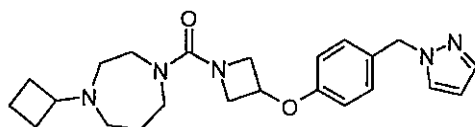
^1H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 7.20 - 7.36 (2 H, m), 6.92 - 7.03 (1 H, m), 6.74 - 6.87 (2 H, m), 4.97 - 5.07 (1 H, m), 4.31 - 4.57 (2 H, m), 3.86 - 4.17 (3 H, m), 3.68 - 3.78 (1 H, m), 3.42 - 3.58 (5 H, m), 2.93 - 3.09 (2 H, m), 2.11 - 2.39 (6 H, m), 1.77 - 1.93 (2 H, m).

20

【0258】

実施例16 1-シクロブチル-4-({3-[4-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化116】



30

同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(50mg, 0.19mmol)及び1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール(35mg, 0.19mmol)から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た(42mg, 40%)。

LCMSデータ: 計算値 MH^+ (410); 実測値100% (MH^+) m/z 410, R_t = 2.76分

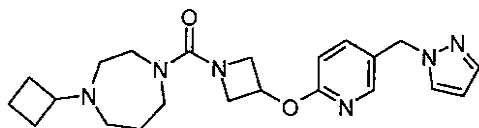
NMRデータ: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.66 (1 H, d, $J=2.2$ Hz), 7.51 (1 H, d, $J=1.7$ Hz), 7.19 (2 H, d, $J=8.6$ Hz), 6.78 (2 H, d, $J=8.6$ Hz), 6.31 (1 H, t, $J=2.0$ Hz), 5.27 (2 H, s), 4.98 (1 H, tt, $J=6.4, 3.9$ Hz), 4.26 - 4.56 (2 H, m), 3.82 - 4.15 (3 H, m), 3.71 (1 H, 五重線, $J=8.4$ Hz), 3.49 (5 H, d, $J=11.0$ Hz), 2.97 (2 H, d, $J=9.8$ Hz), 2.04 - 2.39 (6 H, m), 1.71 - 1.91 (2 H, m).

40

【0259】

実施例17 1-シクロブチル-4-[(3-{[5-(1H-ピラゾール-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}アゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 1 1 7】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50 mg, 0.19 mmol）及び 2-クロロ-5-（1H-ピラゾール-1-イルメチル）ピリジン（35 mg, 0.19 mmol）から、シリカゲルで精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（50 mg, 62%）。

10

LCMSデータ：計算値MH⁺ (411)；実測値100% (MH⁺) m/z 411, Rt = 2.57分

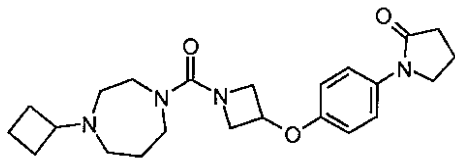
NMRデータ：¹H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 8.04 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.71 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.60 (1 H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.51 (1 H, s), 6.81 (1 H, d, J=8.6 Hz), 6.32 (1 H, t, J=2.0 Hz), 5.24 - 5.35 (3 H, m), 4.38 (2 H, dd, J=10.0, 6.8 Hz), 3.97 (2 H, dd, J=10.0, 4.5 Hz), 3.36 - 3.47 (4 H, m), 2.82 - 2.95 (1 H, m), 2.50 - 2.57 (2 H, m), 2.41 - 2.48 (2 H, m), 1.99 - 2.11 (2 H, m), 1.77 - 1.93 (4 H, m), 1.57 - 1.75 (2 H, m).

【0 2 6 0】

実施例 18 1-[(4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ)フェニル)ピロリジン-2-オン]の製造効力範囲 A

20

【化 1 1 8】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50 mg, 0.19 mmol）及び 1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン（35 mg, 0.19 mmol）から、シリカゲルで精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（50 mg, 62%）。

30

LCMSデータ：計算値MH⁺ (413)；実測値100% (MH⁺) m/z 413, Rt = 2.65分

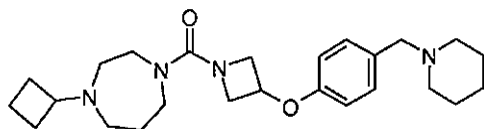
NMRデータ：¹H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 8.04 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.71 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.60 (1 H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.51 (1 H, s), 6.81 (1 H, d, J=8.6 Hz), 6.32 (1 H, t, J=2.0 Hz), 5.24 - 5.35 (3 H, m), 4.38 (2 H, dd, J=10.0, 6.8 Hz), 3.97 (2 H, dd, J=10.0, 4.5 Hz), 3.36 - 3.47 (4 H, m), 2.82 - 2.95 (1 H, m), 2.50 - 2.57 (2 H, m), 2.41 - 2.48 (2 H, m), 1.99 - 2.11 (2 H, m), 1.77 - 1.93 (4 H, m), 1.57 - 1.75 (2 H, m).

40

【0 2 6 1】

実施例 19 1-シクロブチル-4-({3-[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造効力範囲 A

【化 1 1 9】



50

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（60mg，0.24mmol）及び1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン（55mg，0.28mmol）により、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（22mg，17%）。

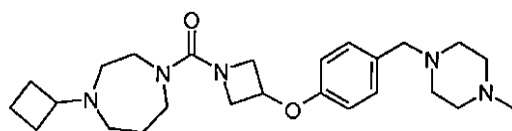
LCMSデータ：計算値MH⁺（427）；実測値100%（MH⁺）m/z 427，Rt = 2.17分

NMRデータ：¹H NMR（250 MHz，MeOD）δ ppm 7.44（2 H，d，J=8.7 Hz），6.92（2 H，d，J=8.8 Hz），4.98 - 5.10（1 H，m），4.31 - 4.62（2 H，m），4.22（2 H，s），3.32 - 4.16（11 H，m），2.80 - 3.13（4 H，m），2.08 - 2.44（6 H，m），1.36 - 2.01（8 H，m）。

【0262】

実施例20 1-シクロブチル-4-[(3-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパン製造 効力範囲A

【化120】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（60mg，0.24mmol）及び1-(4-フルオロベンジル)-4-メチルピペラジン（59mg，0.28mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（33mg，25%）。

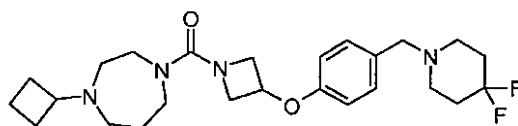
LCMSデータ：計算値MH⁺（442）；実測値100%（MH⁺）m/z 442，Rt = 1.91分

NMRデータ：¹H NMR（250 MHz，MeOD）δ ppm 7.29 - 7.38（2 H，m），6.78 - 6.88（2 H，m），4.94 - 5.05（1 H，m），4.28 - 4.61（2 H，m），3.36 - 4.17（12 H，m），2.67 - 3.23（10 H，m），2.04 - 2.42（6 H，m），1.67 - 1.96（2 H，m）。

【0263】

実施例21 1-シクロブチル-4-[(3-{4-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル]フェノキシ}アゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化121】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（60mg，0.24mmol）及び4,4-ジフルオロ-1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン（65mg，0.28mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（25mg，18%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（463）；実測値100%（MH⁺）m/z 463，Rt = 2.17分

NMRデータ：¹H NMR（250 MHz，MeOD）δ ppm 7.41 - 7.50（2 H，m），6.88 - 6.98（2 H，m），4.98 - 5.10（1 H，m），4.26 - 4.63（4 H，m），3.33 - 4.18（12 H，m），2.77 - 3.27（3 H，m），2.02 - 2.50（10 H，m），1.65 - 1.96（2 H，m）。

【0264】

実施例22 1-({3-[(5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

10

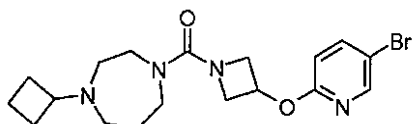
20

30

40

50

【化 1 2 2】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（100 mg，0.395 mmol）及び 5-ブロモ-2-フルオロピリジン（81 μ l，139 mg，0.79 mmol）から、FCC（シリカ，溶離液の勾配；EtOAc/MeOH/NH₃ 100:0:0~80:20:1 を使用）により精製した後、表題化合物（89 mg，54%）をオフホワイト色固形物として得た。

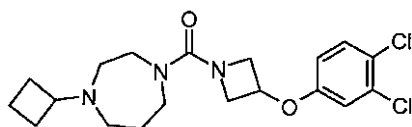
LCMS データ：計算値 MH⁺ (410)；実測値 100% (MH⁺) m/z 410, Rt = 2.83 分

¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.14 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.68 (1 H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 6.70 (1 H, d, J=8.7 Hz), 5.22 - 5.33 (1 H, m), 4.34 (2 H, dd, J=9.5, 6.6 Hz), 3.99 (2 H, dd, J=9.9, 4.7 Hz), 2.85 (1 H, t, J=7.6 Hz), 2.34 - 2.60 (4 H, m), 1.51 - 2.11 (12 H, m).

【0 2 6 5】

実施例 23 1-シクロブチル-4-{[3-(3,4-ジクロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 2 3】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40 mg，0.158 mmol）及び 1,2-ジクロロ-4-フルオロベンゼン（37 μ l，52 mg，0.316 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（14 mg，23%）。

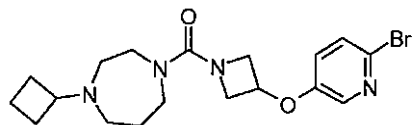
LCMS データ：計算値 MH⁺ (398)；実測値 100% (MH⁺) m/z 398, Rt = 3.06 分

¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.43 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (1 H, d, J=2.9 Hz), 6.79 (1 H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 4.95 - 5.06 (1 H, m), 4.24 - 4.60 (2 H, m), 3.81 - 4.17 (3 H, m), 3.71 (1 H, t, J=8.3 Hz), 3.37 - 3.62 (5 H, m), 2.81 - 3.20 (2 H, m), 2.00 - 2.46 (6 H, m), 1.65 - 1.97 (2 H, m).

【0 2 6 6】

実施例 24 1-({3-[(6-ブロモピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 2 4】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（100 mg，0.398 mmol）及び 2-ブロモ-5-フルオロピリジン（139 mg，0.79 mmol）から、FCC（シリカ，溶離液の勾配；EtOAc/MeOH/NH₃ 100:0:0~80:20:1 を使用）により精製し、続いてジエチルエーテルで摩砕した後、表題化合物を

10

20

30

40

50

オフホワイト色固形物として得た (106 mg, 65%)。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (410)；実測値100% (MH⁺) m/z 410, Rt = 2.67分

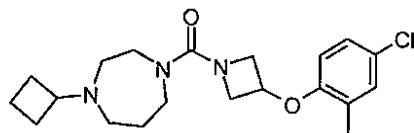
¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.91 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.40 (1 H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=8.7, 3.2 Hz), 4.84 - 4.99 (1 H, m), 4.28 - 4.41 (2 H, m), 4.04 (2 H, dd, J=9.7, 4.1 Hz), 3.33 - 3.52 (4 H, m), 2.77 - 2.90 (1 H, m), 2.37 - 2.58 (4 H, m), 1.95 - 2.12 (2 H, m), 1.75 - 1.94 (4 H, m), 1.65 - 1.72 (2 H, m).

【0267】

実施例25 1- { [3- (4-クロロ-2-メチルフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

10

【化125】



同様のやり方 (経路20, 一般的手法I) で、1- [(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール (50 mg, 0.19 mmol) 及び4-クロロ-1フルオロ2-メチルベンゼン (43 mg, 0.29 mmol) から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た (59 mg, 60%)。

20

LCMSデータ：計算値MH⁺ (378)；実測値100% (MH⁺) m/z 378, Rt = 3.12分

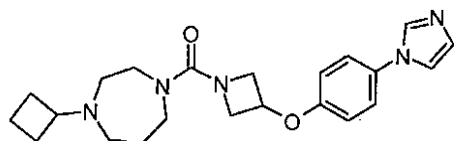
NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.00 - 7.21 (2 H, m), 6.48 - 6.66 (1 H, m), 5.00 - 5.05 (1 H, m), 4.26 - 4.60 (2 H, m), 3.35 - 4.18 (9 H, m), 3.00 (2 H, br. s.), 2.03 - 2.42 (9 H, m), 1.82 (2 H, m).

【0268】

実施例26 1-シクロブチル-4- ({3- [4- (1H-イミダゾール-1-イル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化126】

30



同様のやり方 (経路20, 一般的手法I) で、1- [(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール (50 mg, 0.19 mmol) 及び1- (4-フルオロフェニル) -1H-イミダゾール (48 mg, 0.29 mmol) から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た (49 mg, 49%)。

40

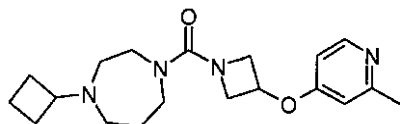
LCMSデータ：計算値MH⁺ (396)；実測値100% (MH⁺) m/z 396, Rt = 1.92分

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 9.35 (1 H, t, J=1.4 Hz), 7.98 (1 H, t, J=1.8 Hz), 7.71 - 7.79 (1 H, m), 7.61 - 7.71 (2 H, m), 7.02 - 7.12 (2 H, m), 5.11 (1 H, tt, J=6.4, 4.0 Hz), 4.49 (2 H, br. s.), 3.33 - 4.33 (9 H, m), 2.80 - 3.28 (2 H, m), 2.09 - 2.42 (6 H, m), 1.70 - 1.95 (2 H, m).

【0269】

実施例27 1-シクロブチル-4- ({3- [(2-メチルピリジン-4-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 1 2 7】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（50 mg，0.19 mmol）及び 4-クロロ-2-メチルピリジン（33 mg，0.26 mmol）から、シリカゲルで精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（27 mg，40%）。

10

LCMSデータ：計算値 MH^+ (345)；実測値100% (MH^+) m/z 345, R_t = 0.65分

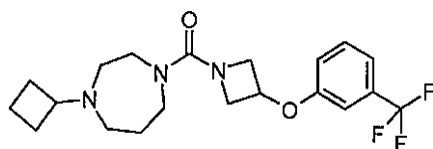
NMRデータ： ^1H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 8.23 (1 H, d, $J=5.9$ Hz), 6.77 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 6.72 (1 H, dd, $J=5.8, 2.4$ Hz), 5.08 (1 H, tt, $J=6.5, 4.0$ Hz), 4.37 - 4.50 (2 H, m), 3.95 - 4.06 (2 H, m), 3.37 - 3.51 (4 H, m), 2.82 - 2.97 (1 H, m), 2.51 - 2.60 (2 H, m), 2.41 - 2.51 (5 H, m), 1.98 - 2.15 (2 H, m), 1.77 - 1.96 (4 H, m), 1.57 - 1.76 (2 H, m).

【0 2 7 0】

実施例 28 1-シクロブチル-4-({3-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル} カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 2 8】

20



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（40 mg，0.158 mmol）及び 1-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン（52 mg，0.316 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（25 mg，31%）。

30

LCMSデータ：計算値 MH^+ (398)；実測値100% (MH^+) m/z 398, R_t = 3.02分

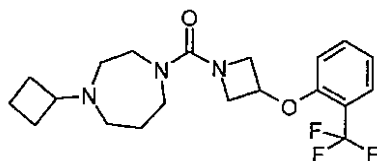
^1H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 7.45 - 7.55 (1 H, m), 7.29 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.09 (2 H, br. s.), 5.06 - 5.12 (1 H, m), 4.51 - 4.59 (1 H, m), 4.36 - 4.43 (1 H, m), 4.09 - 4.16 (1 H, m), 3.88 - 4.02 (2 H, m), 3.68 - 3.76 (1 H, m), 3.40 - 3.57 (5 H, m), 2.93 - 3.07 (2 H, m), 2.06 - 2.36 (6 H, m), 1.75 - 1.92 (2 H, m).

【0 2 7 1】

実施例 29 1-シクロブチル-4-({3-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル} カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 2 9】

40



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（40 mg，0.158 mmol）及び 1-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン（52 mg，0.316 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（27 mg，33%）。

50

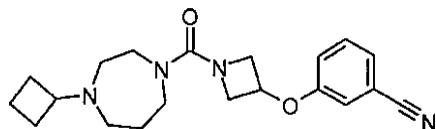
LCMSデータ：計算値 MH^+ (398)；実測値100% (MH^+) m/z 398, R_t = 2.99分

^1H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 7.50 - 7.65 (2 H, m), 7.12 (1 H, t, $J=7.5$ Hz), 6.90 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 5.08 - 5.17 (1 H, m), 4.53 - 4.61 (1 H, m), 4.36 - 4.46 (1 H, m), 4.09 - 4.18 (1 H, m), 3.87 - 4.04 (2 H, m), 3.64 - 3.77 (1 H, m), 3.40 - 3.60 (5 H, m), 2.88 - 3.09 (2 H, m), 2.08 - 2.37 (6 H, m), 1.73 - 1.91 (2 H, m).

【0272】

実施例30 3-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ベンゾニトリルの製造 効力範囲A

【化130】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40mg，0.158mmol）及び3-フルオロベンゾニトリル（38mg，0.316mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（19mg，26%）。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (355)；実測値100% (MH^+) m/z 355, R_t = 2.66分

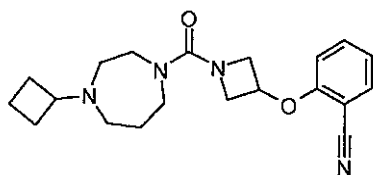
^1H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 7.42 - 7.54 (1 H, m), 7.36 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.13 - 7.20 (2 H, m), 5.02 - 5.11 (1 H, m), 4.32 - 4.61 (2 H, m), 3.86 - 4.18 (3 H, m), 3.72 (1 H, q), 3.40 - 3.60 (5 H, m), 2.87 - 3.10 (2 H, m), 2.07 - 2.39 (6 H, m), 1.70 - 1.92 (2 H, m).

【0273】

実施例31 2-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ベンゾニトリルの製造

効力範囲A

【化131】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40mg，0.158mmol）及び2-フルオロベンゾニトリル（38mg，0.316mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（21mg，26%）。

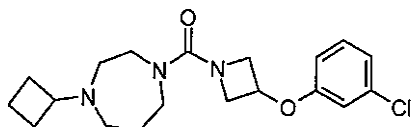
LCMSデータ：計算値 MH^+ (355)；実測値100% (MH^+) m/z 355, R_t = 2.65分

^1H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 7.56 - 7.72 (1 H, m), 7.06 - 7.18 (1 H, m), 6.92 (1 H, d, $J=8.2$ Hz), 5.10 - 5.19 (1 H, m), 4.51 - 4.62 (1 H, m), 4.38 - 4.47 (1 H, m), 4.11 - 4.24 (1 H, m), 4.01 - 4.08 (1 H, m), 3.90 - 3.97 (1 H, m), 3.68 - 3.75 (1 H, m), 3.40 - 3.58 (5 H, m), 2.91 - 3.10 (2 H, m), 2.04 - 2.40 (6 H, m), 1.77 - 1.90 (2 H, m).

【0274】

実施例32 1-{{3-[(3-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 1 3 2】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40 mg，0.158 mmol）及び 1-クロロ-3-フルオロベンゼン（48 mg，0.316 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（33 mg，44 %）。

10

LCMS データ：計算値 MH^+ (364)；実測値 100% (MH^+) m/z 364, R_t = 2.95 分

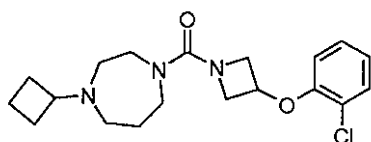
^1H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 7.22 - 7.33 (1 H, m), 6.96 - 7.05 (1 H, m), 6.86 (1 H, s), 6.71 - 6.81 (1 H, m), 4.97 - 5.07 (1 H, m), 4.45 - 4.60 (1 H, m), 4.28 - 4.44 (1 H, m), 4.04 - 4.16 (1 H, m), 3.86 - 4.01 (2 H, m), 3.68 - 3.78 (1 H, m), 3.43 - 3.61 (5 H, m), 2.95 - 3.06 (2 H, m), 2.10 - 2.39 (6 H, m), 1.72 - 1.91 (2 H, m).

【0 2 7 5】

実施例 33 1- { [3- (2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル } -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

20

【化 1 3 3】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40 mg，0.158 mmol）及び 1-クロロ-2-フルオロベンゼン（48 mg，0.316 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（5 mg，7 %）。

30

LCMS データ：計算値 MH^+ (364)；実測値 100% (MH^+) m/z 364, R_t = 2.92 分

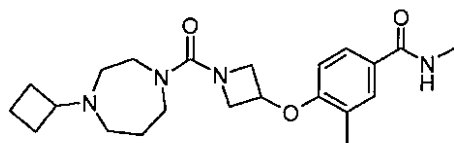
^1H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 7.40 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.25 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 6.97 (1 H, t, $J=7.7$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 5.02 - 5.11 (1 H, m), 4.50 - 4.59 (1 H, m), 4.35 - 4.44 (1 H, m), 4.11 - 4.19 (1 H, m), 3.98 - 4.06 (1 H, m), 3.88 - 3.96 (1 H, m), 3.73 (1 H, q), 3.40 - 3.58 (5 H, m), 2.93 - 3.07 (2 H, m), 2.16 - 2.40 (6 H, m), 1.74 - 1.92 (2 H, m).

【0 2 7 6】

実施例 34 4- ({1- [(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル} オキシ) -N,3-ジメチルベンズアミドの製造 効力範囲 A

40

【化 1 3 4】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40 mg，0.16 mmol）及び 4-フルオロ-N,3-ジメチルベンズアミド（54 mg，0.32 mmol）から、シリカゲルで精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（24 mg，38 %）

50

。

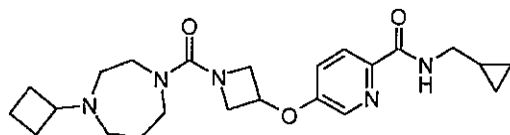
LCMSデータ：計算値 MH^+ (401)；実測値100% (MH^+) m/z 401, R_t = 2.35分

NMRデータ： ^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.52 - 7.60 (2 H, m), 6.43-6.49 (1 H, d, $J=10.8$ Hz), 5.99 - 6.06 (1H, m), 4.88 - 4.98 (1 H, m), 4.35 (2 H, dd, $J=9.4$, 6.6 Hz), 4.05 (2 H, dd, $J=9.5$, 4.3 Hz), 3.37-3.51 (5H, m), 3.00 (3H, d, NCH_3), 2.76-2.92 (1H, m), 2.48 - 2.57 (2H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 2.63 (3H, s), 1.96 - 2.10 (2H, m), 1.55-1.94 (8H, m).

【0277】

実施例35 5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N-(シクロプロピルメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化135】



同様のやり方（経路20，一般的手法I；溶媒としてDMSOの代わりにDMFを使用することを除く）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50mg，0.20mmol）及び5-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド（84mg，0.40mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（25mg，0.48mmol，0.047mmol，23%）。

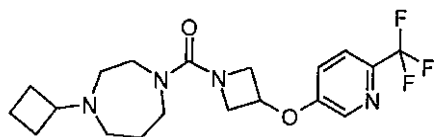
LCMSデータ：計算値 MH^+ (428)；実測値100% (MH^+) m/z 428, R_t = 2.81分

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 11.42 - 11.61 (1 H, m), 7.99 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 7.87 (1 H, t, $J=5.3$ Hz), 6.98 (1 H, dd, $J=8.7$, 2.7 Hz), 5.06 (3 H, br. s.), 4.86 - 4.92 (1 H, m), 4.37 - 4.47 (2 H, m), 4.13 - 4.22 (1 H, m), 4.04 - 4.12 (1 H, m), 3.84 (2 H, br. s.), 3.36 - 3.51 (3 H, m), 3.27 - 3.35 (2 H, m), 3.19 (3 H, t, $J=6.4$ Hz), 2.74 (1 H, br. s.), 2.28 - 2.55 (4 H, m), 2.11 (3 H, d, $J=6.5$ Hz), 1.77 (1 H, q, $J=10.2$ Hz), 1.52 - 1.66 (1 H, m), 0.86 - 1.00 (1 H, m), 0.38 - 0.49 (2 H, m), 0.11 - 0.21 (2 H, m).

【0278】

実施例36 1-シクロブチル-4-[(3-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}アゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化136】



同様のやり方（経路7 一般的手法H）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50mg，0.20mmol）及び5-ブロモ-2-トリフルオロメチルピリジン（59mg，0.26mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物（16mg，0.031mmol，16%）を無色油状物として得た。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (399)；実測値100% (MH^+) m/z 399, R_t = 2.81分

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $MeOD-d$) δ ppm 8.32 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 7.77 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.42 (1 H, dd, $J=8.6$, 2.6 Hz), 5.14 - 5.21 (1 H, m), 4.54 - 4.61 (1 H, m), 4.38 - 4.47 (1 H, m), 4.11 - 4.20 (1 H, m), 4.00 - 4.08 (1 H, m), 3.88 -

10

20

30

40

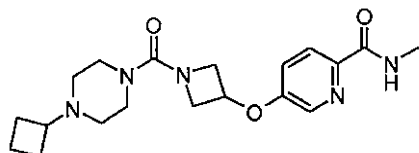
50

3.97 (1 H, m), 3.72 (1 H, 五重線, $J=8.4$ Hz), 3.39 - 3.61 (5 H, m), 3.00 (2 H, m, $J=10.9$ Hz), 2.30 - 2.40 (2 H, m), 2.18 - 2.30 (3 H, m), 2.05 - 2.18 (1 H, m), 1.73 - 1.93 (2 H, m).

【0279】

実施例37 5-({1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化137】



10

同様のやり方（経路20，一般的手法I；溶媒としてDMSOの代わりにDMFを用いることを除く）で、1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（150mg，0.63mmol）及び5-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド（214mg，1.26mmol）から、FCC（SiO₂ DCM/MeOH/NH₃ 98：2：0.5で溶離する）により精製した後、表題化合物（156mg，0.42mmol，66%）を白色固形物として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (374)；実測値100% (MH⁺) m/z 374, Rt = 2.35分

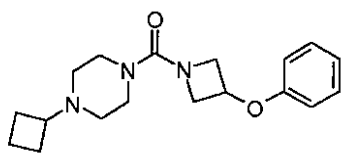
20

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.24 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 8.04 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.34 (1 H, dd, $J=8.7, 2.8$ Hz), 5.12 - 5.18 (1 H, m), 4.53 - 4.60 (1 H, m), 4.39 - 4.46 (1 H, m), 4.11 - 4.18 (1 H, m), 3.97 - 4.06 (1 H, m), 3.84 - 3.94 (1 H, m), 3.41 - 3.63 (5 H, m), 3.17 - 3.29 (2 H, m), 2.94 (6 H, d, $J=5.2$ Hz), 1.98 - 2.30 (2 H, m).

【0280】

実施例38 1-シクロブチル-4-[(3-フェノキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]ピペラジンの製造 効力範囲A

【化138】



30

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40mg，0.167mmol）及び4-フルオロベンゼン（32mg，0.334mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物（11.1mg，15%）を無色油状物として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (316)；実測値100% (MH⁺) m/z 316, Rt = 2.66分

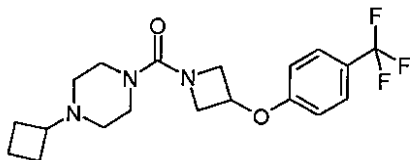
¹H NMR (360 MHz, MeOD) δ ppm 7.29 (2 H, t, $J=7.9$ Hz), 6.97 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 6.80 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 4.98 - 5.05 (1 H, m), 4.47 (2 H, dd, $J=9.5, 6.4$ Hz), 4.06 (4 H, dd, $J=9.3, 3.9$ Hz), 3.64 - 3.76 (1 H, m), 3.43 - 3.53 (2 H, m), 3.13 - 3.22 (2 H, m), 2.81 - 2.93 (2 H, m), 2.30 - 2.39 (2 H, m), 2.19 - 2.28 (2 H, m), 1.84 - 1.95 (2 H, m).

40

【0281】

実施例39 1-シクロブチル-4-({3-[(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)ピペラジンの製造 効力範囲A

【化 1 3 9】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40 mg，0.167 mmol）及び 1-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン（55 mg，0.334 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物（14.5 mg，18%）を無色油状物として得た。

10

LCMS データ：計算値 MH^+ (384)；実測値 100% (MH^+) m/z 384, R_t = 3.12 分

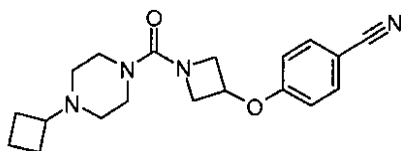
^1H NMR (360 MHz, MeOD) δ ppm 7.61 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 6.97 (2 H, d, $J=8.6$ Hz), 5.06 - 5.14 (1 H, m), 4.50 (2 H, dd, $J=9.5, 6.4$ Hz), 3.93 - 4.16 (4 H, m), 3.63 - 3.76 (1 H, m), 3.36 - 3.49 (2 H, m), 3.11 - 3.22 (2 H, m), 2.81 - 2.92 (2 H, m), 2.32 - 2.38 (2 H, m), 2.23 - 2.26 (2 H, m), 1.79 - 1.97 (2 H, m).

【0 2 8 2】

実施例 40 4-({1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ベンズニトリルの製造 効力範囲 A

【化 1 4 0】

20



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40 mg，0.167 mmol）及び 4-フルオロベンズニトリル（40 mg，0.334 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物（14.8 mg，19%）を無色油状物として得た。

LCMS データ：計算値 MH^+ (341)；実測値 100% (MH^+) m/z 341, R_t = 2.56 分

30

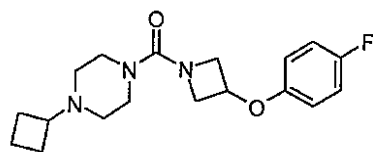
^1H NMR (360 MHz, MeOD) δ ppm 7.69 (2 H, d, $J=8.2$ Hz), 6.98 (2 H, d, $J=8.6$ Hz), 5.08 - 5.15 (1 H, m), 4.45 - 4.53 (2 H, m), 3.99 - 4.12 (4 H, m), 3.64 - 3.73 (1 H, m), 3.39 - 3.55 (2 H, m), 3.09 - 3.24 (2 H, m), 2.82 - 2.94 (2 H, m), 2.28 - 2.41 (2 H, m), 2.20 - 2.27 (2 H, m), 1.81 - 1.95 (2 H, m).

【0 2 8 3】

実施例 41 1-シクロブチル-4-{[3-(4-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}ピペラジンの製造 効力範囲 A

【化 1 4 1】

40



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（40 mg，0.167 mmol）及び 1,4-ジフルオロベンゼン（38 mg，0.334 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物（12.9 mg，18%）を無色油状物として得た。

LCMS データ：計算値 MH^+ (334)；実測値 100% (MH^+) m/z 334, R_t = 2.70 分

^1H NMR (360 MHz, MeOD) δ ppm 7.03 (2 H, t, $J=8.9$ Hz), 6.80 (2 H, dd, $J=9.1, 4.5$ Hz), 4.95 - 5.01 (1 H, m), 4.46 (2 H, dd, $J=9.3, 6.6$ Hz), 4.04 (4 H, dd, $J=9.3,$

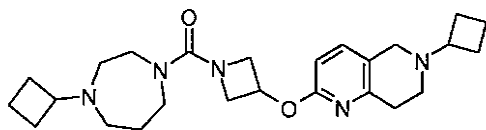
50

3.9 Hz), 3.64 - 3.75 (1 H, m), 3.37 - 3.54 (2 H, m), 3.10 - 3.25 (2 H, m), 2.80 - 2.98 (2 H, m), 2.18 - 2.38 (4 H, m), 1.80 - 1.96 (2 H, m).

【0284】

実施例42 6-シクロブチル-2-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパネン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジンの製造 効力範囲A

【化142】



10

同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパネン-1-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン(40mg, 0.16mmol)及び2-クロロ-6-シクロブチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン(39mg, 0.17mmol)から、シリカ上でFCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た(5.6mg, 8%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (440); 実測値100% (MH⁺) m/z 440, Rt = 4.87分

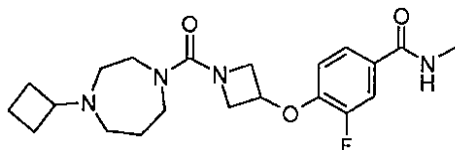
NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25 (1H, d, J=8.3), 6.54 (1H, d, J=8.3), 5.34-5.28 (1H, m), 4.34 (2H, dd, J=9.5 及び 6.9 Hz), 3.98 (2H, dd, J=9.7 及び 4.5 Hz), 3.51-3.38 (5H, m), 2.65 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.57-2.41 (4H, m), 2.19-1.58 (13H, m).

20

【0285】

実施例43 4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパネン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-3-フルオロ-N-メチルベンズアミドの製造 効力範囲A

【化143】



30

同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパネン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(40mg, 0.16mmol)及び3,4-ジフルオロ-N-メチルベンズアミド(54mg, 0.32mmol)から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た(2.2mg, 3%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (405); 実測値100% (MH⁺) m/z 405, Rt = 2.27分

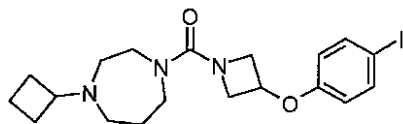
NMRデータ: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.37-7.53 (2 H, m), 6.58-6.67 (1 H, m), 6.01-6.12 (1H, m), 4.88-5.00 (1 H, m), 4.08-4.52 (9 H, m), 3.81-3.99 (2 H, m), 3.18-3.58 (7H, m), 2.92 (3H, d), 2.28-2.61 (2H, m), 1.78-2.26 (1H, m).

40

【0286】

実施例44 1-シクロブチル-4-{[3-(4-ヨードフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 1 4 4】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（300 mg，1.19 mmol）及び 1-フルオロ 4-ヨードベンゼン（184 μ l，1.78 mmol）から、シリカ F C C により精製した後、表題化合物をオフホワイト色固形物として得た（200 mg，37%）。

10

LCMS データ：計算値 MH^+ (456)；実測値 94% (MH^+) m/z 456, R_t = 3.13 分

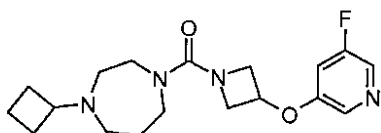
NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.53 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 4.81 - 4.88 (1 H, m), 4.32 (2 H, m), 4.01 (2 H, m), 3.37 - 3.48 (4 H, m), 2.84 (1 H, m), 2.46 - 2.55 (2 H, m), 2.37 - 2.46 (2 H, m), 1.97 - 2.09 (2 H, m), 1.56 - 1.91 (6 H, m).

【0 2 8 7】

実施例 45 1-シクロブチル-4-({3-[(5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 4 5】

20



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（35 mg，0.14 mmol）及び 3,5-ジフルオロピリジン（38 μ l，0.42 mmol）から、TFA 塩として分取 H P L C により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（29 mg，44%）。

30

LCMS データ：計算値 MH^+ (349)；実測値 100% (MH^+) m/z 349, R_t = 2.33 分

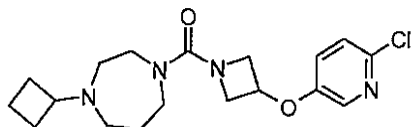
NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.19 (1 H, m), 8.12 (1 H, m), 7.29 (1 H, dt, $J=10.3, 2.3$ Hz), 5.08 - 5.18 (1 H, m), 4.48 - 4.63 (1 H, m), 4.34 - 4.47 (1 H, m), 4.07 - 4.20 (1 H, m), 3.83 - 4.07 (2 H, m), 3.66 - 3.77 (1 H, m), 3.37 - 3.62 (5 H, m), 2.88 - 3.08 (2 H, m), 2.07 - 2.40 (6 H, m), 1.70 - 1.92 (2 H, m).

【0 2 8 8】

実施例 46 1-({3-[(6-クロロピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン 効力範囲 A

【化 1 4 6】

40



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール及び 2-クロロ-5-フルオロピリジンから表題化合物を TFA 塩として得た（31 mg，48%）。

LCMS データ：計算値 MH^+ (365)；実測値 100% (MH^+) m/z 365, R_t = 2.45 分

NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.97 (1 H, d, $J=2.9$ Hz), 7.36 - 7.41 (1

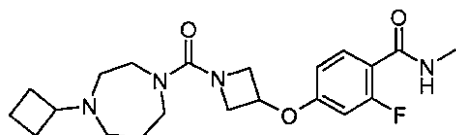
50

H, m), 7.30 - 7.36 (1 H, m), 5.04 - 5.11 (1 H, m), 4.46 - 4.59 (1 H, m), 4.32 - 4.46 (1 H, m), 4.06 - 4.17 (1 H, m), 3.84 - 4.05 (2 H, m), 3.67 - 3.77 (1 H, m), 3.37 - 3.61 (5 H, m), 2.98 (2 H, d, J=12.5 Hz), 2.05 - 2.39 (6 H, m), 1.72 - 1.91 (2 H, m).

【0289】

実施例47 4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-2-フルオロ-N-メチルベンズアミドの製造 効力範囲A

【化147】



10

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（125mg，0.20mmol）及び2,4-ジフルオロ-N-メチルベンズアミド（171mg，0.22mmol）から、TFA塩として分取HPLCにより精製した後表題化合物を無色油状物として得た（46mg，44%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（405）；実測値95%（MH⁺）m/z 405，Rt = 2.33分

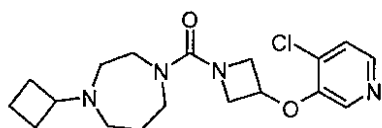
20

NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，MeOD）δ ppm 7.84（1 H，dd，J=8.5，6.9 Hz），6.76 - 6.87（1 H，m），6.61（1 H，dd，J=10.5，2.0 Hz），5.08 - 5.15（1 H，m），4.48 - 4.62（1 H，m），4.34 - 4.47（1 H，m），4.13 - 4.25（1 H，m），4.01 - 4.12（1 H，m），3.86 - 4.00（1 H，m），3.65 - 3.77（1 H，m），3.38 - 3.61（5 H，m），2.86 - 3.07（5 H，m），2.08 - 2.39（6 H，m），1.70 - 1.90（2 H，m）。

【0290】

実施例48 1-({3-[(4-クロロピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化148】



30

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（44mg，0.17mmol）及び4-クロロ-3-フルオロピリジン（21μl，0.20mmol）から、分取HPLC及びSCXにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（22mg，37%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（365）；実測値95%（MH⁺）m/z 365，Rt = 3.98分（高pH法）

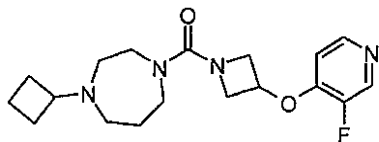
40

NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，MeOD）δ ppm 8.13 - 8.21（1 H，m），8.05 - 8.13（1 H，m），7.54（1 H，d，J=5.0 Hz），5.16 - 5.25（1 H，m），4.49（2 H，dd，J=9.5，6.6 Hz），4.11（2 H，dd，J=9.6，3.8 Hz），3.42 - 3.65（4 H，m），3.30（1 H，m），2.70 - 3.02（4 H，m），2.13 - 2.27（2 H，m），1.94 - 2.12（4 H，m），1.67 - 1.85（2 H，m）。

【0291】

実施例49 1-シクロブチル-4-({3-[(3-フルオロピリジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 1 4 9】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（44 mg，0.17 mmol）及び 4-クロロ-3-フルオロピリジン（21 μ l，0.20 mmol）から、遊離塩基として分取 HPLC により精製した後表題化合物を無色油状物として得た（4 mg，7%）。

10

LCMS データ：計算値 MH^+ (349)；実測値 99% (MH^+) m/z 349, R_t = 3.59 分（高 pH 法）

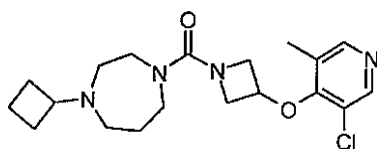
NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.32 - 8.41 (1 H, m), 8.19 - 8.29 (1 H, m), 6.93 - 7.03 (1 H, m), 5.14 - 5.25 (1 H, m), 4.43 - 4.54 (2 H, m), 4.04 - 4.15 (2 H, m), 3.42 - 3.68 (5 H, m), 2.65 - 3.07 (4 H, m), 2.15 - 2.29 (2 H, m), 1.93 - 2.14 (4 H, m), 1.66 - 1.87 (2 H, m).

【0292】

実施例 50 1-({3-[(4-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

20

【化 1 5 0】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（45 mg，0.17 mmol）及び 4-クロロ-3-フルオロ-2-メチルピリジン（31 mg，0.21 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（8 mg，13%）。

30

LCMS データ：計算値 MH^+ (378)；実測値 100% (MH^+) m/z 378, R_t = 2.25 分（高 pH 法）

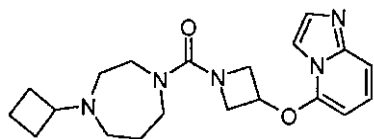
NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.24 - 8.33 (1 H, m), 7.64 - 7.74 (1 H, m), 4.93 - 5.02 (1 H, m), 4.43 - 4.56 (1 H, m), 4.28 - 4.42 (2 H, m), 4.15 - 4.29 (1 H, m), 3.87 - 4.00 (1 H, m), 3.66 - 3.79 (1 H, m), 3.38 - 3.61 (5 H, m), 2.98 (2 H, m), 2.62 (3 H, s), 2.04 - 2.41 (6 H, m), 1.74 - 1.92 (2 H, m).

【0293】

実施例 51 5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) イミダゾ [1,5-a] ピリジンの製造 効力範囲 A

40

【化 1 5 1】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（60 mg，0.24 mmol）及び 5-クロロイミダゾ [1,2-a] ピリジン（43 mg，0.28 mmol）から、シリカ FCC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（45 mg，5

50

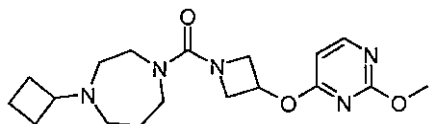
0%)。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (370)；実測値100% (MH⁺) m/z 370, Rt = 3.53分 (高pH法)

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.68 (1 H, s), 7.61 (1 H, s), 7.26 - 7.35 (1 H, m), 7.14 (1 H, dd, J=8.9, 7.4 Hz), 5.76 (1 H, d, J=7.5 Hz), 5.07 - 5.19 (1 H, m), 4.44 (2 H, dd, J=9.8, 6.6 Hz), 4.18 (2 H, dd, J=9.8, 4.1 Hz), 3.34 - 3.54 (4 H, m), 2.84 (1 H, 五重線, J=7.9 Hz), 2.48 - 2.58 (2 H, m), 2.23 - 2.39 (2 H, m), 1.97 - 2.11 (2 H, m), 1.75 - 1.94 (4 H, m), 1.54 - 1.74 (2 H, m).

【0294】

実施例52 1-シクロブチル-4-({3-[(2-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A
【化152】



同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、THF(10ml)中の1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(333mg, 1.31mmol)及び4-クロロ-2-メトキシピリミジン(377mg, 2.63mmol)から、シリカFCCにより精製した後、表題化合物を橙色油状物として得た(309mg, 65%)。

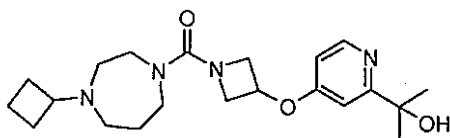
LCMSデータ：計算値MH⁺ (362)；実測値100% (MH⁺) m/z 362, Rt = 3.69分 (高pH法).

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.23 (1 H, d, J=5.6 Hz), 6.41 (1 H, d, J=5.6 Hz), 5.34 - 5.43 (1 H, m), 4.36 (2 H, dd, J=9.6, 6.7 Hz), 4.02 (2 H, dd, J=9.8, 4.4 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.35 - 3.50 (4 H, m), 2.77 - 2.89 (1 H, m), 2.46 - 2.58 (2 H, m), 2.34 - 2.46 (2 H, m), 1.92 - 2.00 (2 H, m), 1.67-1.83 (4 H, m), 1.54 - 1.71 (2 H, m).

【0295】

実施例53 2-[(4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール]の製造 効力範囲A

【化153】



同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(64mg, 0.25mmol)及び2-(4-クロロピリジン-2-イル)プロパン-2-オール(52mg, 0.30mmol)から、シリカFCCにより精製した後、表題化合物を橙色油状物として得た(35mg, 36%)。

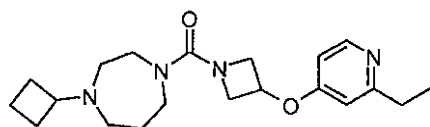
LCMSデータ：計算値MH⁺ (389)；実測値100% (MH⁺) m/z 389, Rt = 3.57分 (高pH法).

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.34 (1 H, d, J=5.8 Hz), 6.76 (1 H, d, J=2.3 Hz), 6.53 (1 H, dd, J=5.8, 2.3 Hz), 4.95 (1 H, m), 4.82 (1 H, br. s.), 4.35 (2 H, dd, J=9.4, 6.6 Hz), 4.03 (2 H, dd, J=9.6, 4.1 Hz), 3.35 - 3.48 (4 H, m), 2.76 - 2.88 (1 H, m), 2.45 - 2.54 (2 H, m), 2.37 - 2.45 (2 H, m), 1.97 - 2.07 (2 H, m), 1.74 - 1.91 (4 H, m), 1.54 - 1.71 (2 H, m), 1.46 - 1.53 (6 H, s).

【0296】

実施例54 1-シクロブチル-4-({3-[(2-エチルピリジン-4-イル)オキ

シ] アゼチジン-1-イル} カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A
【化154】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（60mg，0.24mmol）及び4-クロロ-2-エチルピリジン（40mg，0.28mmol）から、遊離塩基として分取HPLCにより精製した後表題化合物を橙色油状物として得た（21mg，24%）。

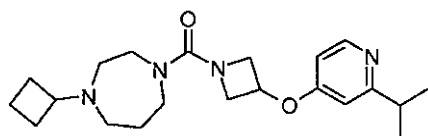
LCMSデータ：計算値MH⁺ (359)；実測値100% (MH⁺) m/z 359, Rt = 3.84分（高pH法）

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.26 (1 H, d, J=5.8 Hz), 6.77 (1 H, d, J=2.1 Hz), 6.72 (1 H, dd, J=5.8, 2.3 Hz), 5.05 - 5.14 (1 H, m), 4.44 (2 H, dd, J=9.3, 6.6 Hz), 4.01 (2 H, dd, J=9.5, 3.9 Hz), 3.38 - 3.50 (4 H, m), 2.90 (1 H, m), 2.75 (2 H, q, J=7.5 Hz), 2.51 - 2.62 (2 H, m), 2.40 - 2.51 (2 H, m), 1.99 - 2.12 (2 H, m), 1.78 - 1.93 (4 H, m), 1.59 - 1.74 (2 H, m), 1.27 (3 H, t, J=7.6 Hz).

【0297】

実施例55 1-シクロブチル-4-[(3-{[2-(1-メチルエチル)ピリジン-4-イル]オキシ}アゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化155】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（60mg，0.24mmol）及び4-クロロ-2-(1-メチルエチル)ピリジン（44mg，0.28mmol）から、シリカFCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（70mg，78%）。

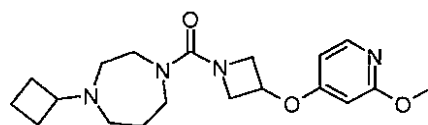
LCMSデータ：計算値MH⁺ (373)；実測値95% (MH⁺) m/z 373, Rt = 4.06分（高pH法）

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.35 (1 H, d, J=5.6 Hz), 6.54 (1 H, d, J=2.4 Hz), 6.44 (1 H, dd, J=5.8, 2.4 Hz), 4.86 - 4.97 (1 H, m), 4.33 (2 H, dd, J=9.7, 6.6 Hz), 4.01 (2 H, dd, J=9.9, 4.1 Hz), 3.33 - 3.49 (4 H, m), 2.89 - 3.04 (1 H, m), 2.75 - 2.88 (1 H, m), 2.30 - 2.54 (4 H, m), 1.94 - 2.08 (2 H, m), 1.72 - 1.91 (4 H, m), 1.53 - 1.72 (2 H, m), 1.26 (6 H, d, J=6.9 Hz).

【0298】

実施例56 1-シクロブチル-4-({3-[(2-メトキシピリジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化156】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジ

アゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(94mg, 0.37mmol)及び4-クロロ-2-メトキシピリジン(160mg, 1.11mmol)から、シリカFCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た(50mg, 36%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (361); 実測値100% (MH⁺) m/z 361, Rt = 3.87分(高pH法)

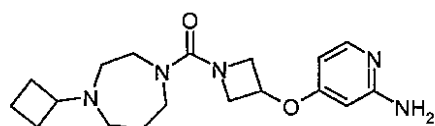
NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97 (1 H, d, J=6.0 Hz), 6.38 (1 H, dd, J=5.9, 2.2 Hz), 5.95 (1 H, d, J=2.1 Hz), 4.82 - 4.91 (1 H, m), 4.32 (2 H, dd, J=9.5, 6.5 Hz), 4.01 (2 H, dd, J=9.5, 4.2 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.35 - 3.47 (4 H, m), 2.82 (1 H, 五重線, J=7.9 Hz), 2.45 - 2.52 (2 H, m), 2.37 - 2.44 (2 H, m), 1.97 - 2.05 (2 H, m), 1.73 - 1.89 (4 H, m), 1.53 - 1.70 (2 H, m).

10

【0299】

実施例57 4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピリジン-2-アミンの製造 効力範囲A

【化157】



同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(91mg, 0.36mmol)及び2-アミノ-4-クロロピリジン(55mg, 0.43mmol)から、シリカFCC及び再結晶(ヘプタン/EtOAc)により精製した後、表題化合物を白色固形物として得た(4mg, 3%)。

20

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (346); 実測値99% (MH⁺) m/z 346, Rt = 3.37分(高pH法)

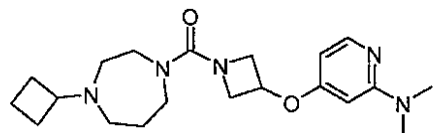
NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.73 (1 H, d, J=6.0 Hz), 6.17 (1 H, dd, J=6.1, 2.3 Hz), 5.93 (1 H, d, J=2.1 Hz), 4.93 - 5.02 (1 H, m), 4.40 (2 H, dd, J=9.4, 6.6 Hz), 3.99 (2 H, dd, J=9.6, 4.0 Hz), 3.38 - 3.52 (4 H, m), 2.91 (1 H, m), 2.51 - 2.61 (2 H, m), 2.40 - 2.49 (2 H, m), 2.03 - 2.12 (2 H, m), 1.78 - 1.93 (4 H, m), 1.60 - 1.76 (2 H, m).

30

【0300】

実施例58 4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミンの製造 効力範囲A

【化158】



40

同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(118mg, 0.47mmol)及び4-クロロ-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン(87mg, 0.56mmol)から表題化合物を無色油状物として得た(70mg, 39%)。

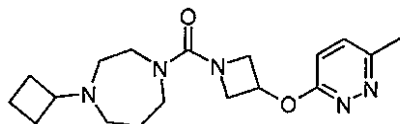
LCMSデータ: 計算値MH⁺ (374); 実測値100% (MH⁺) m/z 374, Rt = 3.94分(高pH法)

NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (1 H, d, J=5.6 Hz), 5.98 (1 H, dd, J=5.7, 1.9 Hz), 5.79 (1 H, d, J=1.8 Hz), 4.85 - 4.97 (1 H, m), 4.31 (2 H, dd, J=9.2, 6.8 Hz), 4.01 (2 H, dd, J=9.5, 4.0 Hz), 3.34 - 3.51 (4 H, m), 2.99 - 3.11 (6 H, s), 2.76 - 2.89 (1 H, m), 2.36 - 2.55 (4 H, m), 1.96 - 2.06 (2 H, m), 1.75 - 1.92 (4 H, m), 1.52 - 1.73 (2 H, m).

50

【0301】

実施例59 1-シクロブチル-4-({3-[(6-メチルピリダジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A
【化159】



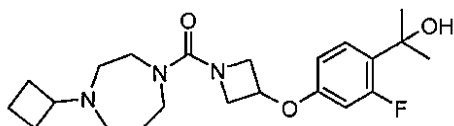
同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、50℃でTHF中の1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(1.09g, 4.3mmol)及び3-クロロ-6-メチルピリダジン(611mg, 4.7mmol)から、シリカFCCにより精製した後、表題化合物を淡桃色油状物として得た(975mg, 66%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (345); 実測値100% (MH⁺) m/z 345, Rt = 3.51分(高pH法)

NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23 - 7.30 (1 H, d, J=9.0 Hz), 6.94 (1 H, d, J=9.0 Hz), 5.42 - 5.55 (1 H, m), 4.42 (2 H, dd, J=9.6, 6.7 Hz), 4.05 (2 H, dd, J=9.7, 4.3 Hz), 3.35 - 3.51 (4 H, m), 2.77 - 2.89 (1 H, m), 2.61 (3 H, s), 2.35 - 2.54 (4 H, m), 1.96 - 2.08 (2 H, m), 1.72 - 1.92 (4 H, m), 1.52 - 1.72 (2 H, m).

【0302】

実施例60 2-[4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-2-フルオロフェニル]プロパン-2-オール(2-オール)の製造 効力範囲A
【化160】



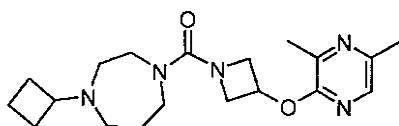
同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(88mg, 0.35mmol)及び2-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-2-オール(66mg, 0.38mmol)から、TFA塩として分取HPLCにより精製した後表題化合物を無色油状物として得た(24mg, 13%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (406); 実測値99% (MH⁺) m/z 406, Rt = 4.17分(高pH法).

NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.60 (1 H, dd, J=8.5, 7.0 Hz), 6.63 - 6.75 (1 H, m), 6.47 (1 H, dd, J=10.7, 2.3 Hz), 4.95 - 5.09 (1 H, m), 4.46 (2 H, dd, J=9.0, 6.7 Hz), 4.04 (2 H, dd, J=9.4, 3.7 Hz), 3.47 (5 H, t, J=6.0 Hz), 3.08 - 3.27 (1 H, m), 2.54 - 2.99 (4 H, m), 2.11 - 2.26 (2 H, m), 1.85 - 2.07 (4 H, m), 1.66 - 1.82 (2 H, m), 1.60 (6 H, s).

【0303】

実施例61 1-シクロブチル-4-({3-[(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A
【化161】



10

20

30

40

50

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（333mg，1.31mmol）及び2-クロロ-3,5-ジメチルピラジン（207mg，1.44mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を褐色油状物として得た（297mg，63%）。

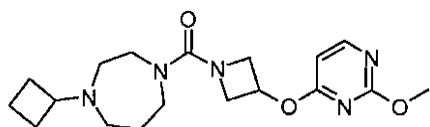
LCMSデータ：計算値MH⁺（360）；実測値99%（MH⁺）m/z 360，Rt = 3.92分（高pH法）

NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，CDCl₃）δ ppm 7.71（1 H，s），5.25 - 5.35（1 H，m），4.36（2 H，dd，J=9.6，6.9 Hz），4.02（2 H，dd，J=9.7，4.5 Hz），3.36 - 3.52（4 H，m），2.84（1 H，m），2.49 - 2.54（2 H，m），2.47（3 H，s），2.40 - 2.45（5 H，m），1.99 - 2.07（2 H，m），1.72 - 1.91（4 H，m），1.57 - 1.71（2 H，m）。

10

【0304】

実施例62 1-シクロブチル-4-（{3-[(2-メトキシピリミジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル）-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A
【化162】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、50℃でTHF中の1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（333mg，1.31mmol）及び4-クロロ-2-メトキシピリミジン（377mg，2.63mmol）から表題化合物を淡橙色油状物として得た（309mg，65%）。

20

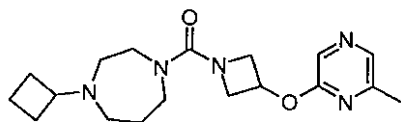
LCMSデータ：計算値MH⁺（362）；実測値97%（MH⁺）m/z 362，Rt = 3.71分（高pH法）

NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，CDCl₃）δ ppm 8.24（1 H，d，J=5.6 Hz），6.42（1 H，d，J=5.6 Hz），5.34 - 5.44（1 H，m），4.36（2 H，dd，J=9.6，6.9 Hz），4.03（2 H，dd，J=9.6，4.4 Hz），3.96（3 H，s），3.35 - 3.51（4 H，m），2.83（1 H，m），2.46 - 2.56（2 H，m），2.35 - 2.46（2 H，m），1.97 - 2.08（2 H，m），1.74 - 1.93（4 H，m），1.50 - 1.72（2 H，m）。

【0305】

30

実施例63 1-シクロブチル-4-（{3-[(6-メチルピラジン-2-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル）-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A
【化163】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（120mg，0.47mmol）及び2-クロロ-6-メチルピラジン（61μl，0.52mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を黄色油状物として得た（114mg，70%）。

40

LCMSデータ：計算値MH⁺（346）；実測値99%（MH⁺）m/z 346，Rt = 3.81分（高pH法）

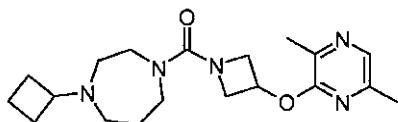
NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，CDCl₃）δ ppm 8.01（1 H，s），7.99（1 H，s），5.27 - 5.34（1 H，m），4.32（2 H，dd，J=9.7，6.8 Hz），3.98（2 H，dd，J=9.8，4.4 Hz），3.35 - 3.47（4 H，m），2.74 - 2.85（1 H，m），2.43 - 2.52（2 H，m），2.32 - 2.42（5 H，m），1.93 - 2.03（2 H，m），1.71 - 1.87（4 H，m），1.50 - 1.68（2 H，m）。

【0306】

実施例64 1-シクロブチル-4-（{3-[(3,6-ジメチルピラジン-2-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル）-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

50

【化 1 6 4】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（120mg，0.47mmol）及び 3-クロロ-2,5-ジメチルピラジン（62μl，0.52mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（131mg，77%）

10

LCMSデータ：計算値MH⁺ (360)；実測値99% (MH⁺) m/z 360, Rt = 4.01分（高pH法）

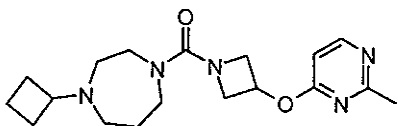
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.87 (1 H, s), 5.25 - 5.37 (1 H, m), 4.34 (2 H, dd, J=9.5, 6.7 Hz), 4.01 (2 H, dd, J=9.5, 4.7 Hz), 3.35 - 3.51 (4 H, m), 2.77 - 2.90 (1 H, m), 2.47 - 2.55 (2 H, m), 2.38 - 2.46 (5 H, m), 2.34 (3 H, s), 1.97 - 2.08 (2 H, m), 1.74 - 1.92 (4 H, m), 1.50 - 1.71 (2 H, m).

【0307】

実施例 65 1-シクロブチル-4-({3-[(2-メチルピリミジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 6 5】

20



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（354mg，1.40mmol）及び 4-クロロ-2-メチルピリミジン（197mg，1.53mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を黄色油状物として得た（270、56%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (346)実測値100% (MH⁺) m/z 346, Rt = 3.59分（高pH法）

30

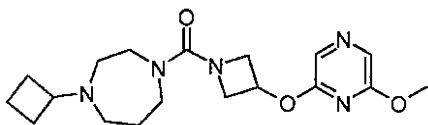
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.35 (1 H, d, J=5.8 Hz), 6.57 (1 H, d, J=5.8 Hz), 5.34 - 5.48 (1 H, m), 4.35 (2 H, dd, J=9.9, 6.9 Hz), 4.01 (2 H, dd, J=9.9, 4.4 Hz), 3.38 - 3.52 (4 H, m), 2.79 - 2.89 (1 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.47 - 2.55 (2 H, m), 2.39 - 2.47 (2 H, m), 1.99 - 2.08 (2 H, m), 1.55 - 1.92 (6 H, m).

【0308】

実施例 66 1-シクロブチル-4-({3-[(6-メトキシピラジン-2-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 6 6】

40



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（110mg，0.43mmol）及び 2-クロロ-6-メトキシピラジン（70mg，0.47mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（114mg，73%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (362)実測値99% (MH⁺) m/z 362, Rt = 3.92分（高pH法）

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.81 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 5.25 - 5

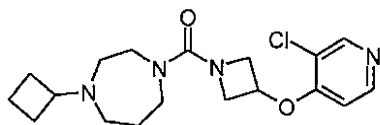
50

.33 (1 H, m), 4.34 (2 H, dd, J=9.5, 6.8 Hz), 4.04 (2 H, dd, J=9.7, 4.5 Hz), 3.88 (3 H, s), 3.34 - 3.50 (4 H, m), 2.82 (1 H, m), 2.45 - 2.53 (2 H, m), 2.37 - 2.44 (2 H, m), 1.97 - 2.06 (2 H, m), 1.73 - 1.90 (4 H, m), 1.51 - 1.70 (2 H, m).

【0309】

実施例67 1-({3-[(3-クロロピリジン-2-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化167】



10

同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(50mg, 0.20mmol)及び3,4-ジクロロピリジン(35mg, 0.24mmol)から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た(32mg, 45%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (365); 実測値100% (MH⁺) m/z 365, Rt = 2.11分

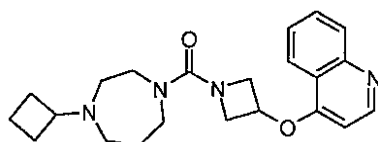
NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (1 H, s), 8.28 (1 H, d, J=5.5 Hz), 6.44 (1 H, d, J=5.5 Hz), 4.88 - 4.97 (1 H, m), 4.32 (2 H, dd, J=9.6, 6.6 Hz), 4.05 (2 H, dd, J=9.7, 4.2 Hz), 3.38 - 3.44 (2 H, m), 3.35 (2 H, m), 2.77 (1 H, m), 2.41 - 2.49 (2 H, m), 2.31 - 2.39 (2 H, m), 1.91 - 2.06 (2 H, m), 1.68 - 1.85 (4 H, m), 1.47 - 1.65 (2 H, m).

20

【0310】

実施例68 4-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)キノリンの製造 効力範囲A

【化168】



30

同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(50mg, 0.20mmol)及び4-クロロキノリン(42mg, 0.26mmol)から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た(35mg, 47%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (381); 実測値93% (MH⁺) m/z 381, Rt = 1.96分

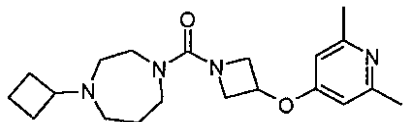
NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.73 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.24 (1 H, d, J=8.2 Hz), 8.06 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 7.55 (1 H, m), 6.42 (1 H, d, J=5.2 Hz), 5.09 - 5.19 (1 H, m), 4.48 (2 H, dd, J=9.5, 6.6 Hz), 4.20 (2 H, dd, J=9.5, 4.2 Hz), 3.39 - 3.55 (4 H, m), 2.85 (1 H, m), 2.49 - 2.59 (2 H, m), 2.39 - 2.48 (2 H, m), 1.99 - 2.11 (2 H, m), 1.76 - 1.94 (4 H, m), 1.55 - 1.73 (2 H, m).

40

【0311】

実施例69 1-シクロブチル-4-({3-[(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 1 6 9】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50 mg，0.20 mmol）及び 4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン塩酸塩（42 mg，0.24 mmol）から、FCC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（30 mg，42%）。 10

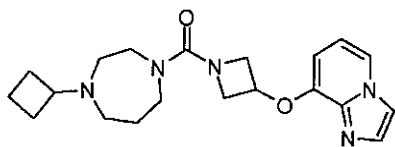
LCMS データ：計算値 MH^+ (359)；実測値 99% (MH^+) m/z 359, R_t = 3.71 分（高 pH 法）

NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.27 (2 H, s), 4.83 (1 H, m), 4.27 (2 H, dd, $J=9.3, 6.6$ Hz), 3.94 (2 H, dd, $J=9.5, 4.1$ Hz), 3.37 - 3.43 (2 H, m), 3.35 (2 H, m), 2.72 - 2.82 (1 H, m), 2.42 - 2.47 (2 H, m), 2.39 (6 H, s), 2.32 - 2.37 (2 H, m), 1.96 (2 H, m), 1.69 - 1.83 (4 H, m), 1.48 - 1.64 (2 H, m).

【0312】

実施例 70 8-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの製造 効力範囲 A 20

【化 1 7 0】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50 mg，0.20 mmol）及び 8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン（36 mg，0.24 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を白色固形物として得た（16.7 mg，23%）。 30

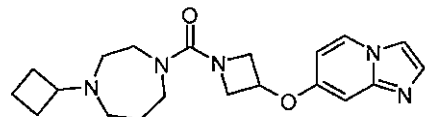
LCMS データ：計算値 MH^+ (370)；実測値 100% (MH^+) m/z 370, R_t = 3.49 分（高 pH 法）

NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.10 (1 H, d, $J=6.9$ Hz), 7.85 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 7.54 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 6.81 (1 H, t, $J=7.2$ Hz), 6.47 (1 H, d, $J=7.6$ Hz), 5.19 (1 H, m), 4.50 (2 H, dd, $J=9.5, 6.6$ Hz), 4.18 (2 H, dd, $J=9.5, 4.0$ Hz), 3.44 - 3.52 (4 H, m), 2.92 (1 H, m), 2.56 - 2.61 (2 H, m), 2.46 - 2.51 (2 H, m), 2.08 (2 H, m), 1.83 - 1.94 (4 H, m), 1.69 (2 H, m).

【0313】

実施例 71 7-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの製造 効力範囲 A 40

【化 1 7 1】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50 mg，0.20 mmol）及び 7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン（36 mg，0.24 mmol）か 50

ら、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（15mg，21％）。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (370)；実測値100% (MH⁺) m/z 370, Rt = 3.54分（高pH法）

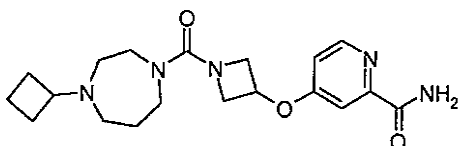
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.31 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.66 (1 H, d, J=1.2 Hz), 7.41 (1 H, d, J=1.2 Hz), 6.61 - 6.67 (2 H, m), 5.07 (1 H, m), 4.47 (2 H, dd, J=9.5, 6.5 Hz), 4.05 (2 H, dd, J=9.5, 4.0 Hz), 3.41 - 3.49 (4 H, m), 2.80 (1 H, m), 2.54 - 2.58 (2 H, m), 2.44 - 2.48 (2 H, m), 2.02 - 2.10 (2 H, m), 1.81 - 1.91 (4 H, m), 1.67 (2 H, m).

【0314】

実施例72 4-（{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピリジン-2-カルボキサミドの製造 効力範囲A

10

【化172】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50mg，0.20mmol）を4-クロロピリジン-2-カルボニトリル（32mg，0.24mmol）と反応させた。加水分解された生成物を、TFA塩として分取HPLCにより精製した後無色油状物として回収した（40mg，54％）。

20

LCMSデータ：計算値MH⁺ (374)；実測値97% (MH⁺) m/z 374, Rt = 2.04分

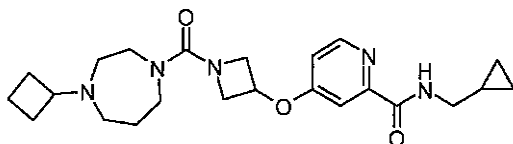
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.51 (1 H, d, J=5.8 Hz), 7.59 - 7.65 (1 H, m), 7.10 - 7.15 (1 H, m), 5.20 - 5.26 (1 H, m), 4.55 - 4.64 (1 H, m), 4.42 - 4.49 (1 H, m), 4.13 - 4.20 (1 H, m), 4.01 - 4.07 (1 H, m), 3.88 - 3.97 (1 H, m), 3.68 - 3.77 (1 H, m), 3.39 - 3.60 (5 H, m), 2.92 - 3.07 (2 H, m), 2.30 - 2.39 (2 H, m), 2.17 - 2.28 (3 H, m), 2.05 - 2.17 (1 H, m), 1.74 - 1.92 (2 H, m).

【0315】

30

実施例73 5-（{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N-(シクロプロピルメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化173】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50mg，0.20mmol）及び4-クロロ-N-(シクロプロピルメチル)ピリジン-2-カルボキサミド（84mg，0.40mmol）から、TFA塩として分取HPLCにより精製した後、表題化合物を褐色油状物として得た（25mg，23％）。

40

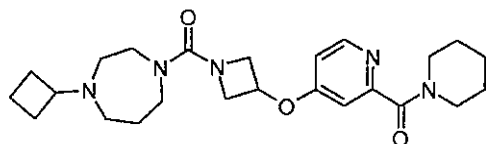
LCMSデータ：計算値MH⁺ (428)；実測値100% (MH⁺) m/z 428, Rt = 2.81分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 - 8.22 (2 H, m), 7.94 - 8.07 (1 H, m), 7.12 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 4.97 - 5.07 (1 H, m), 4.48 - 4.62 (1 H, m), 4.15 - 4.38 (2 H, m), 3.91 - 4.05 (2 H, m), 3.50 - 3.65 (3 H, m), 3.25 - 3.49 (5 H, m), 2.79 - 2.98 (1 H, m), 2.37 - 2.72 (4 H, m), 2.10 - 2.33 (3 H, m), 1.82 - 2.01 (1 H, m), 1.62 - 1.80 (1 H, m), 0.97 - 1.15 (1 H, m), 0.47 - 0.61 (2 H, m)

50

【 0 3 1 6 】

【化 1 7 4】



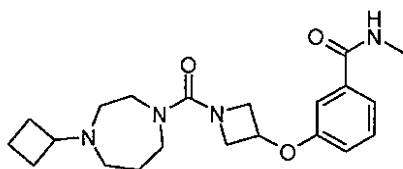
10

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.20 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.55 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.37 (1 H, dd, J=8.7, 2.8 Hz), 5.08 - 5.16 (1 H, m), 4.46 (2 H, dd, J=9.3, 6.5 Hz), 4.05 (2 H, dd, J=9.5, 3.8 Hz), 3.66 - 3.75 (2 H, m), 3.38 - 3.53 (6 H, m), 2.95 - 3.07 (1 H, m), 2.50 - 2.70 (4 H, m), 2.06 - 2.15 (2 H, m), 1.84 - 1.96 (4 H, m), 1.62 - 1.77 (6 H, m), 1.57 (2 H, m).

20

【 0 3 1 7 】

【化 1 7 5】



30

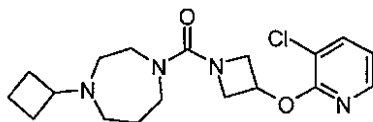
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.35 - 7.44 (2 H, m), 7.21 - 7.27 (1 H, m), 7.00 (1 H, m), 5.02 - 5.09 (1 H, m), 4.55 (1 H, m), 4.40 (1 H, m), 4.12 (1 H, m), 3.87 - 4.04 (2 H, m), 3.73 (1 H, 五重線, J=8.4 Hz), 3.38 - 3.62 (5 H, m), 3.00 (2 H, m), 2.91 (3 H, s), 2.35 (2 H, m), 2.23 (3 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 1.74 - 1.95 (2 H, m).

40

【 0 3 1 8 】

実施例 76 1-({3-[(5-クロロピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 7 6】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50 mg，0.20 mmol）及び 2,3-ジクロロピリジン（38 mg，0.26 mmol）から、FCC により精製した後、表題化合物を黄色油状物として得た（28 mg，39%）。

10

LCMSデータ：計算値 MH^+ (367)；実測値97% (MH^+) m/z 367, R_t = 2.78分（高pH法）

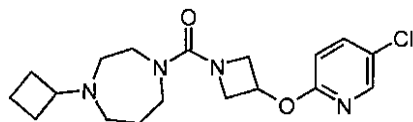
NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.00 (1 H, dd, $J=4.9, 1.6$ Hz), 7.66 (1 H, dd, $J=7.7, 1.7$ Hz), 6.88 (1 H, dd, $J=7.7, 5.0$ Hz), 5.37 (1 H, m), 4.38 (2 H, dd, $J=9.7, 6.8$ Hz), 4.09 (2 H, dd, $J=9.9, 4.6$ Hz), 3.40 - 3.51 (4 H, m), 2.85 (1 H, 五重線, $J=7.8$ Hz), 2.49 - 2.56 (2 H, m), 2.40 - 2.47 (2 H, m), 2.00 - 2.08 (2 H, m), 1.77 - 1.91 (4 H, m), 1.63 - 1.72 (2 H, m).

【0319】

実施例 77 1-({3-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 7 7】

20



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50 mg，0.20 mmol）及び 2,5-ジクロロピリジン（38 mg，0.26 mmol）から、FCC により精製した後、表題化合物を橙色油状物として得た（38 mg，53%）。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (367)；実測値100% (MH^+) m/z 367, R_t = 2.79分（高pH法）

30

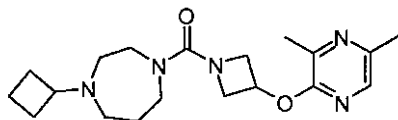
NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 7.56 (1 H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 6.74 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 5.25 - 5.32 (1 H, m), 4.34 (2 H, dd, $J=9.4, 6.7$ Hz), 4.00 (2 H, dd, $J=9.6, 4.5$ Hz), 3.44 - 3.49 (2 H, m), 3.42 (2 H, m), 2.84 (1 H, 五重線, $J=7.8$ Hz), 2.49 - 2.55 (2 H, m), 2.40 - 2.45 (2 H, m), 1.99 - 2.08 (2 H, m), 1.77 - 1.90 (4 H, m), 1.62 - 1.72 (2 H, m).

【0320】

実施例 78 1-シクロブチル-4-({3-[(3,5-ジメチルピラジン-2-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 7 8】

40



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（333 mg，1.31 mmol）及び 2-クロロ-3,5-ジメチルピラジン（207 mg，1.44 mmol）から、FCC により精製した後、表題化合物を褐色油状物として得た（297 mg，63%）。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (360)；実測値97% (MH^+) m/z 360, R_t = 3.93分（高pH法）

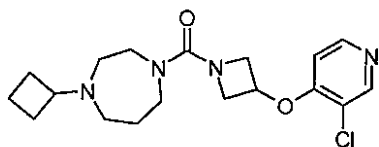
50

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.71 (1 H, s), 5.25 - 5.32 (1 H, m), 4.36 (2 H, dd, J=9.8, 6.8 Hz), 4.02 (2 H, dd, J=9.8, 4.5 Hz), 3.45 - 3.50 (2 H, m), 3.43 (2 H, m), 2.84 (1 H, 五重線, J=7.9 Hz), 2.49 - 2.56 (2 H, m), 2.46 - 2.48 (3 H, s), 2.38 - 2.45 (5 H, m), 1.99 - 2.08 (2 H, m), 1.77 - 1.91 (4 H, m), 1.57 - 1.72 (2 H, m).

【0321】

実施例79 1-({3-[(3-クロロピリジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化179】



10

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50mg，0.20mmol）及び3,4-ジクロロピリジン（35mg，0.24）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（32mg，45%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (365)；実測値100% (MH⁺) m/z 365, Rt = 2.11分（高pH法）

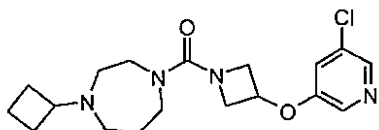
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.43 (1 H, s), 8.28 (1 H, d, J=5.5 Hz), 6.44 (1 H, d, J=5.5 Hz), 4.88 - 4.97 (1 H, m), 4.32 (2 H, dd, J=9.6, 6.6 Hz), 4.05 (2 H, dd, J=9.7, 4.2 Hz), 3.38 - 3.44 (2 H, m), 3.35 (2 H, m), 2.77 (1 H, m), 2.41 - 2.49 (2 H, m), 2.31 - 2.39 (2 H, m), 1.91 - 2.06 (2 H, m), 1.68 - 1.85 (4 H, m), 1.47 - 1.65 (2 H, m).

20

【0322】

実施例80 1-({3-[(5-クロロピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化180】



30

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（50mg，0.20mmol）及び3,5-ジクロロピリジン（37mg，0.26mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を褐色油状物として得た（36mg，収率52%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (365)；実測値100% (MH⁺) m/z 365, Rt = 2.55分

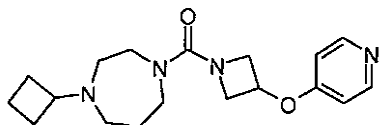
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.08 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.08 (1 H, t, J=2.2 Hz), 4.94 (1 H, m), 4.37 (2 H, dd, J=9.4, 6.5 Hz), 4.06 (2 H, dd, J=9.7, 3.9 Hz), 3.35-3.56 (4 H, m), 2.89 (1 H, m), 2.39-2.58 (4 H, m), 2.01 - 2.11 (2 H, m), 1.82 - 1.92 (4 H, m), 1.69 (2 H, m).

40

【0323】

実施例81 1-シクロブチル-4-{[3-(ピリジン-4-イルオキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 1 8 1】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（315 mg，1.24 mmol）及び 4-クロロピリジン（240 mg，1.61 mmol）から、FCC により精製した後、表題化合物を淡黄色油状物として得た（200 mg，収率 44%）。

10

LCMS データ：計算値 MH^+ (330)；実測値 98% (MH^+) m/z 330, R_t = 3.47 分（高 pH 法）

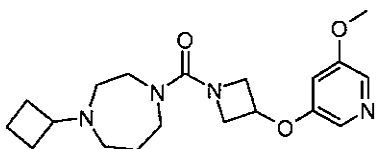
NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.39 (2 H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz), 6.93 (2 H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz), 5.09 - 5.16 (1 H, m), 4.47 (2 H, dd, $J=9.6, 6.6$ Hz), 4.04 (2 H, dd, $J=9.8, 3.9$ Hz), 3.42 - 3.51 (4 H, m), 2.88 - 2.98 (1 H, m), 2.53 - 2.61 (2 H, m), 2.45 - 2.54 (2 H, m), 2.05 - 2.13 (2 H, m), 1.82 - 1.94 (4 H, m), 1.62 - 1.76 (2 H, m).

【0 3 2 4】

実施例 8 2 1-シクロブチル-4-({3-[(5-メトキシピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 8 2】

20



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（260 mg，1.03 mmol）及び 3-クロロ-5-メトキシピリジン（191 mg，1.34 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を暗黄色油状物として得た（54 mg，収率 15%）。

30

LCMS データ：計算値 MH^+ (360)；実測値 96% (MH^+) m/z 360, R_t = 3.68 分（高 pH 法）

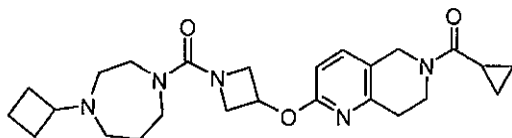
NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.00 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 7.76 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 6.62 (1 H, t, $J=2.4$ Hz), 4.94 (1 H, m), 4.29 - 4.41 (2 H, dd, $J=9.5, 6.5$ Hz), 4.05 (2 H, dd, $J=9.4, 3.9$ Hz), 3.85 (3 H, s), 3.56 (2 H, m), 3.42 (2 H, m), 2.93 - 3.05 (1 H, m), 2.44 - 2.84 (4 H, m), 1.93 - 2.15 (5 H, m), 1.54 - 1.80 (3 H, m).

【0 3 2 5】

実施例 8 3 2-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-6-(シクロプロピルカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジンの製造 効力範囲 A

40

【化 1 8 3】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（32 mg，0.13 mmol）及び 2-クロロ-6-(シクロプロピルカルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ

50

－1,6－ナフチリジン（60 mg, 0.25 mmol）から、FCCの後、表題化合物を橙色油状物として得た（7 mg, 11%）。

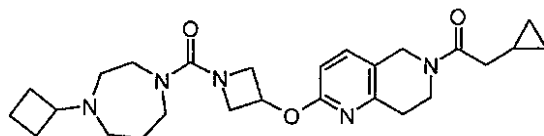
LCMSデータ：計算値MH⁺ (454)；実測値95% (MH⁺) m/z 454, Rt = 2.72分

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.42 - 7.58 (1 H, m), 6.63 - 6.75 (1 H, m), 5.23 - 5.40 (1 H, m), 4.55 - 4.69 (1 H, m), 4.38 (2 H, dd, J=9.4, 6.5 Hz), 3.92 - 4.10 (3 H, m), 3.79 - 3.91 (1 H, m), 3.38 - 3.51 (4 H, m), 2.72 - 2.98 (3 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.39 - 2.61 (4 H, m), 1.97 - 2.14 (3 H, m), 1.76 - 1.93 (4 H, m), 1.58 - 1.74 (2 H, m), 0.76 - 0.97 (4 H, m).

【0326】

実施例84 2－（{1－[（4－シクロブチル－1,4－ジアゼパン－1－イル）カルボニル]アゼチジン－3－イル}オキシ）－6－（シクロプロピルアセチル）－5,6,7,8－テトラヒドロ－1,6－ナフチリジンの製造 効力範囲A

【化184】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1－[（4－シクロブチル－1,4－ジアゼパン－1－イル）カルボニル]アゼチジン－3－オール（28 mg, 0.11 mmol）及び2－クロロ－6－（シクロプロピルアセチル）－5,6,7,8－テトラヒドロ－1,6－ナフチリジン（56 mg, 0.22 mmol）から、分取HPLC後、表題化合物を得た（29 mg, 56%）。

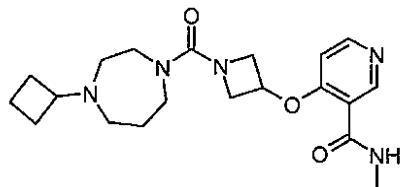
LCMSデータ：計算値MH⁺ (468)；実測値(MH⁺) m/z 468. 生成物は溶媒先端で溶離した。

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 8.17 - 8.34 (1 H, m), 7.37 (1 H, d, J=.8 Hz), 5.44 - 5.62 (1 H, m), 4.60 - 5.04 (4 H, m), 3.90 - 4.15 (3 H, m), 3.65 - 3.84 (3 H, m), 3.41 - 3.63 (5 H, m), 2.81 - 3.22 (4 H, m), 2.02 - 2.51 (8 H, m), 1.71 - 1.98 (2 H, m), 0.94 - 1.17 (1 H, m), 0.44 - 0.68 (2 H, m), 0.10 - 0.32 (2 H, m).

【0327】

実施例85 4－（{1－[（4－シクロブチル－1,4－ジアゼパン－1－イル）カルボニル]アゼチジン－3－イル}オキシ）－N－メチルピリジン－3－カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化185】



同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1－[（4－シクロブチル－1,4－ジアゼパン－1－イル）カルボニル]アゼチジン－3－オール（25 mg, 0.10 mmol）4－クロロ－N－メチルピリジン－3－カルボキサミド（25 mg, 0.15 mmol）及びKOtBu（13 mg, 0.12 mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を得た（23 mg, 59%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (388)；実測値100% (MH⁺) m/z 388, Rt = 3.17分（高pH法）

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.76 (1 H, s), 8.48 (1 H, d, J=6.0 Hz), 6.90 (1 H, d, J=6.0 Hz), 5.16 - 5.26 (1 H, m), 4.48 (2 H, dd, J=9.7, 6.6 Hz), 4.13 (2 H, dd, J=9.7, 4.0 Hz), 3.40 - 3.51 (4 H, m), 2.96 (3 H, s), 2.91 (1 H, 五重線, J=7.9 Hz), 2.52 - 2.62 (2 H, m), 2.40 - 2.50 (2 H, m), 1.99 - 2.12 (2 H, m)

10

20

30

40

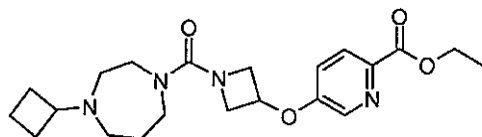
50

), 1.78 - 1.96 (4 H, m), 1.57 - 1.75 (2 H, m).

【0328】

実施例 85a エチル 5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピリジン-2-カルボキシレート

【化186】



10

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（415mg，1.64mmol）及びエチル 3-クロロピリジン-2-カルボキシレート（530mg，2.87mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を得た（124mg，65%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（403）；実測値98%（MH⁺）m/z 403，Rt = 0.9分

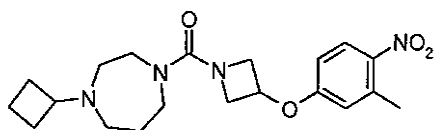
NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，CDCl₃）δ ppm 8.30（1 H，d，J=2.7 Hz），8.12（1 H，d，J=8.7 Hz），7.11（1 H，dd，J=8.7，2.7 Hz），4.94 - 5.06（1 H，m），4.41 - 4.51（2 H，q，J=7.2 Hz），4.38（2 H，dd，J=9.5，6.4 Hz），4.07（2 H，dd，J=9.6，4.1 Hz），3.37 - 3.51（4 H，m），2.84（1 H，s），2.48 - 2.58（2 H，m），2.38 - 2.48（2 H，m），1.98 - 2.11（2 H，m），1.75 - 1.92（4 H，m），1.59 - 1.74（2 H，m），1.44（3 H，t，J=7.2 Hz）。

20

【0329】

実施例 85b 1-シクロブチル-4-{[3-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパンの製造

【化187】



30

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（125mg，0.49mmol）及び4-フルオロ-2-メチル-1-ニトロベンゼン（115mg，0.74mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（124mg，65%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（389）；実測値（MH⁺）m/z 389，Rt = 1.39分

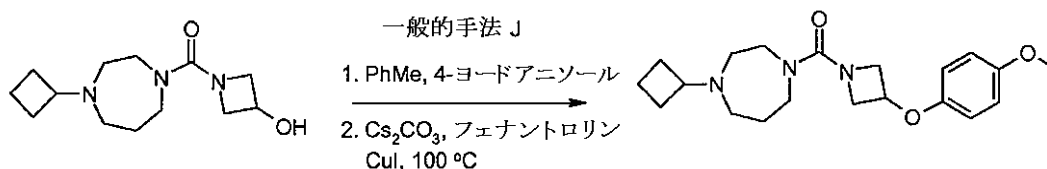
NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，CDCl₃）δ ppm 8.04 - 8.11（1 H，m），6.60 - 6.69（2 H，m），4.91 - 5.01（1 H，m），4.37（2 H，dd，J=9.5，6.6 Hz），4.04（2 H，dd，J=9.5，4.1 Hz），3.39 - 3.50（4 H，m），2.79 - 2.91（1 H，m），2.63（3 H，s），2.47 - 2.56（2 H，m），2.37 - 2.47（2 H，m），1.98 - 2.10（2 H，m），1.76 - 1.94（4 H，m），1.54 - 1.74（2 H，m）。

40

【0330】

経路21

【化 1 8 8】



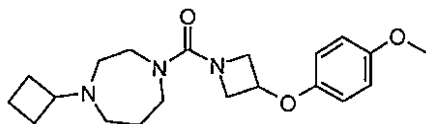
【0 3 3 1】

一般的手法 J :

実施例 8 6 1-シクロブチル-4- { [3 - (4 -メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} - 1, 4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

10

【化 1 8 9】



トルエン (2 m l) 中の 4-シクロブチル- [1, 4] ジアゼパン-1-イル) - (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) -メタノン (5 0 m g , 0 . 1 9 7 m m o l) の攪拌懸濁液に 4-ヨードアニソール (6 9 m g , 0 . 2 9 6 m m o l) 、 C s ₂ C O ₃ (1 2 8 m g , 0 . 3 9 4 m m o l) 、 C u I (3 . 7 m g , 0 . 0 1 9 7 m m o l) 及び 1, 1 0-フェナントロリン (7 . 1 m g , 0 . 0 4 m m o l) を加えた。生成した混合物を 1 0 0 ° C で一夜加熱してから室温に冷却し、そしてシリカゲルのプラグを通して濾過し、E t O A c で溶離した。濾液を真空で濃縮し、そして残留物を F C C [シリカ, D C M / M e O H / N H ₃ ; 9 0 : 1 0 : 1 で溶離する) によって精製して表題化合物を無色油状物として得た (2 7 m g , 3 9 %) 。

20

LCMSデータ：計算値MH⁺ (360) ; 実測値98% (MH⁺) m/z 360, R_t = 2.71分

NMRデータ：¹H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 6.81 - 6.87 (2 H, m), 6.70 - 6.77 (2 H, m), 4.85 - 4.92 (1 H, m), 4.36 (2 H, dd, J=9.5, 6.4 Hz), 3.96 (2 H, dd, J=9.5, 4.1 Hz), 3.73 (3 H, s), 3.39 - 3.50 (4 H, m), 2.90 - 3.02 (1 H, m), 2.47 - 2.65 (4 H, m), 2.03 - 2.14 (2 H, m), 1.82 - 1.96 (4 H, m), 1.58 - 1.76 (2 H, m) .

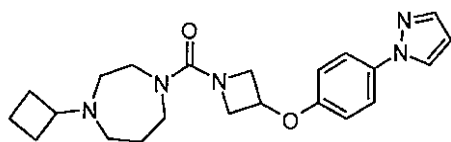
30

【0 3 3 2】

以下の化合物は、上の経路 2 1、一般的手法 J に記載された通り製造した。

実施例 8 7 1-シクロブチル-4- ({ 3 - [4 - (1 H-ピラゾール-1-イル) フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) - 1, 4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 1 9 0】



40

同様のやり方 (経路 2 1, 一般的手法 J) で、1- [(4-シクロブチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール (5 0 m g , 0 . 1 9 m m o l) 及び 1- (4-ヨードフェニル) -1 H-ピラゾール (6 9 m g , 0 . 2 6 m m o l) から、分取 H P L C により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た (4 1 m g , 4 1 %) 。

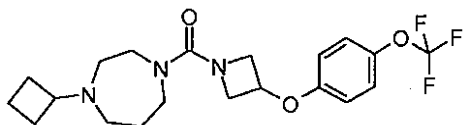
LCMSデータ：計算値MH⁺ (396) ; 実測値100% (MH⁺) m/z 396, R_t = 2.82分

NMRデータ：¹H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 8.10 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.69 (1 H, d, J=1.8 Hz), 7.61 - 7.67 (2 H, m), 6.90 - 6.97 (2 H, m), 6.50 (1 H, t, J=2.3 Hz), 5.00 - 5.08 (1 H, m), 4.46 (2 H, m), 3.85 - 4.16 (3 H, m), 3.64 - 3.76 (1 H, m),

50

【 0 3 3 3 】

【化 1 9 1】



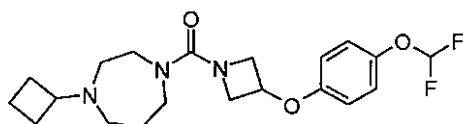
10

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.14 - 7.29 (2 H, m), 6.81 - 6.97 (2 H, m), 4.98 - 5.09 (1 H, m), 4.28 - 4.62 (2 H, m), 3.81 - 4.20 (3 H, m), 3.63 - 3.82 (1 H, m), 3.34 - 3.62 (5 H, m), 2.82 - 3.15 (2 H, m), 1.99 - 2.45 (6 H, m), 1.65 - 1.99 (2 H, m).

20

【 0 3 3 4 】

【化 1 9 2】



30

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.04 - 7.14 (2 H, m), 6.78 - 6.88 (2 H, m), 6.69 (1 H, t), 4.97 - 5.03 (1 H, m), 4.28 - 4.60 (2 H, m), 3.82 - 4.16 (3 H, m), 3.63 - 3.81 (1 H, m), 3.35 - 3.62 (5 H, m), 2.83 - 3.13 (2 H, m), 2.03 - 2.42 (6 H, m), 1.67 - 1.95 (2 H, m).

40

【 0 3 3 5 】

実施例 90 1- { [3- (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

Clc1cc(OC2CCN2C(=O)N3CCCC3)c(F)cc1C4CCCC4

10

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.23 (1 H, dd, J=11.0, 2.4 Hz), 7.11 (1 H, dt, J=8.8, 1.9 Hz), 6.86 (1 H, t, J=8.8 Hz), 4.97 - 5.14 (1 H, m), 4.26 - 4.63 (2 H, m), 3.83 - 4.25 (3 H, m), 3.62 - 3.82 (1 H, m, J=8.3, 8.3, 8.3, 8.3 Hz), 3.52 (5 H, br. s.), 2.82 - 3.17 (2 H, m), 2.01 - 2.43 (6 H, m), 1.67 - 1.96 (2 H, m).

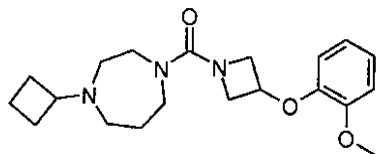
20

COc1ccc(Oc2ccn(C(=O)N3CCCN(C3)C4CCCC4)cc2)cc1

30

NMRデータ：¹H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 7.12 - 7.22 (1 H, m), 6.51 - 6.58 (1 H, m), 6.32 - 6.40 (2 H, m), 4.93 - 5.01 (1 H, m), 4.28 - 4.57 (2 H, m), 3.84 - 4.15 (3 H, m), 3.65 - 3.79 (4 H, m), 3.35 - 3.59 (5 H, m), 2.87 - 3.08 (2 H, m), 2.01 - 2.40 (6 H, m), 1.70 - 1.92 (2 H, m).

40



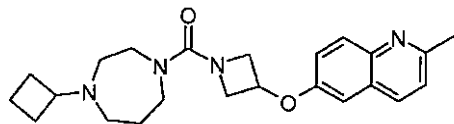
50

NMRデータ：¹H NMR (360 MHz, MeOH) δ ppm 6.93 - 7.03 (2 H, m), 6.82 - 6.91 (1 H, m), 6.72 (1 H, d, J=7.7 Hz), 4.93 - 5.01 (1 H, m), 4.27 - 4.54 (2 H, m), 4.08 - 4.20 (1 H, m), 3.79 - 4.07 (5 H, m), 3.73 (1 H, 五重線, J=8.3 Hz), 3.37 - 3.61 (5 H, m), 2.88 - 3.09 (2 H, m), 2.00 - 2.41 (6 H, m), 1.73 - 1.95 (2 H, m).

【0338】

実施例93 6-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-2-メチルキノリンの製造 効力範囲A

【化196】



10

フェナントロリンを3,4,7,8-テトラメチルフェナントロリンで置き換えたことを除いて同様のやり方(経路21, 一般的手法J)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(128mg, 0.51mmol)及び6-ブromo-2-メチルキノリン(224mg, 1.01mmol)から、FCCにより精製した後、表題化合物を褐色油状物として得た(52mg, 25%)。LCMSデータ：計算値MH⁺(395)；実測値100%(MH⁺) m/z 395, Rt = 4.02分

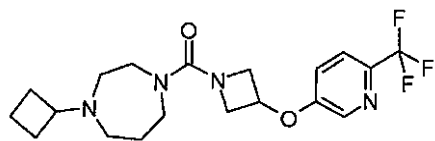
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.88 - 7.98 (2 H, m), 7.28 - 7.33 (1 H, m), 7.26 (1 H, d, J=8.4 Hz), 6.78 (1 H, d, J=2.8 Hz), 4.98 - 5.05 (1 H, m), 4.42 (2 H, dd, J=9.3, 6.5 Hz), 4.11 (2 H, dd, J=9.4, 4.1 Hz), 3.37 - 3.56 (4 H, m), 2.86 (1 H, t, J=7.6 Hz), 2.72 (3 H, s), 2.50 - 2.60 (2 H, m), 2.32 - 2.49 (2 H, m), 1.99 - 2.10 (2 H, m), 1.77 - 1.93 (4 H, m), 1.55 - 1.74 (2 H, m).

20

【0339】

実施例94 1-シクロブチル-4-[(3-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}アゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化197】



30

フェナントロリンを3,4,7,8-テトラメチルフェナントロリンで置き換えたことを除いて同様のやり方(経路21, 一般的手法J)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール(50mg, 0.20mmol)及び5-ブromo-2-トリフルオロメチルピリジン(59mg, 0.26mmol)から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を褐色油状物として得た(15mg, 14%)。

40

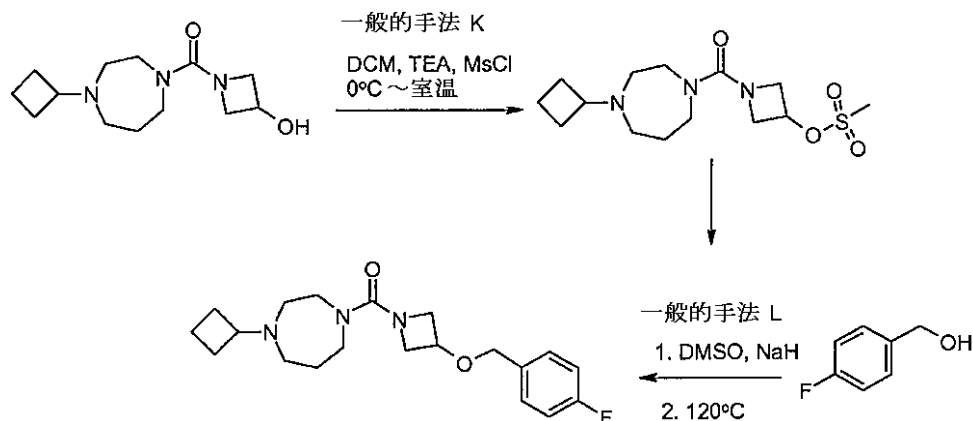
LCMSデータ：計算値MH⁺(399)；実測値100%(MH⁺) m/z 399, Rt = 2.81分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.32 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.77 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (1 H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 5.14 - 5.21 (1 H, m), 4.54 - 4.61 (1 H, m), 4.38 - 4.47 (1 H, m), 4.11 - 4.20 (1 H, m), 4.00 - 4.08 (1 H, m), 3.88 - 3.97 (1 H, m), 3.72 (1 H, 五重線, J=8.4 Hz), 3.39 - 3.61 (5 H, m), 3.00 (2 H, m, J=10.9 Hz), 2.30 - 2.40 (2 H, m), 2.18 - 2.30 (3 H, m), 2.05 - 2.18 (1 H, m), 1.73 - 1.93 (2 H, m).

【0340】

経路22

【化 1 9 8】



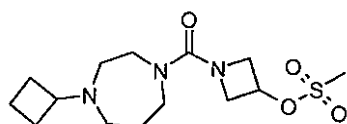
10

【0 3 4 1】

一般的手法 K：

1 - [(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イルメタンスルホナートの製造

【化 1 9 9】



20

0°CでDCM (5 ml) 中の 1 - [(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール (100 mg, 0.395 mmol) の攪拌溶液にTEA (120 mg, 1.2 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (110 mg, 0.94 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌してからDCM (15 ml) で希釈し、そして飽和NaHCO₃ (10 ml) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮して表題化合物を淡黄色の固形物として得た (130 mg, 92%)。

30

LCMSデータ：計算値MH⁺ (332)；実測値100% (MH⁺) m/z 332, Rt = 0.74分

NMRデータ：¹H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 5.18 - 5.26 (1 H, m), 4.29 (2 H, dd, J=10.9, 6.8 Hz), 4.12 (2 H, dd, J=10.9, 4.5 Hz), 3.35 - 3.47 (4 H, m), 3.07 (3 H, s), 2.83 (1 H, 五重線, J=7.8 Hz), 2.47 - 2.54 (2 H, m), 2.36 - 2.45 (2 H, m), 1.98 - 2.09 (2 H, m), 1.74 - 1.91 (4 H, m), 1.55 - 1.73 (2 H, m)。

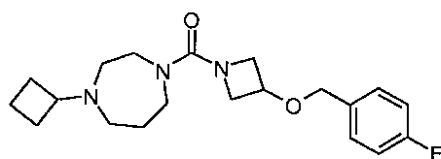
【0 3 4 2】

一般的手法 L：

実施例 95 1-シクロブチル-4-({3-[(4-フルオロベンジル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

40

【化 2 0 0】



DMSO (1.5 mL) 中の (4-フルオロフェニル)メタノール (27 mg, 0.2 mmol) の攪拌溶液に室温でNaH (8.5 mg, 0.2 mmol, 純度60%) を加えた。混合物を1時間攪拌し、そしてDMSO (0.5 mL) 中の 1 - [(4-シクロブ

50

チル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イルメタンスルホナート (33 mg, 0.1 mmol) の溶液を加えた。生成した混合物を100℃で一夜攪拌し、室温に冷却し、そしてEtOAcで希釈した。粗混合物を水/ブライン; 1/1溶液で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。分取HPLCにより精製して表題化合物を無色油状物として得た(8 mg, 18%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (362); 実測値100% (MH⁺) m/z 362, Rt = 2.79分

NMRデータ: ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.29 - 7.44 (2 H, m), 7.00 - 7.15 (2 H, m), 4.47 (2 H, s), 4.32 - 4.43 (1 H, m), 4.02 - 4.31 (2 H, m), 3.63 - 4.01 (4 H, m), 3.34 - 3.62 (5 H, m), 2.86 - 3.09 (2 H, m), 1.96 - 2.43 (6 H, m), 1.68 - 1.96 (2 H, m).

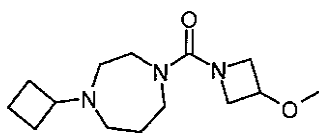
10

【0343】

以下の化合物は、上の経路22、一般的手法Lに記載された通り製造した。

実施例96 1-シクロブチル-4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化201】



20

同様のやり方(経路22, 一般的手法L)で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イルメタンスルホナート (33 mg, 0.1 mmol) 及びナトリウムメトキシド (11 mg, 0.2 mmol) から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た(8 mg, 20%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (268); 実測値100% (MH⁺) m/z 268, Rt = 3.43分

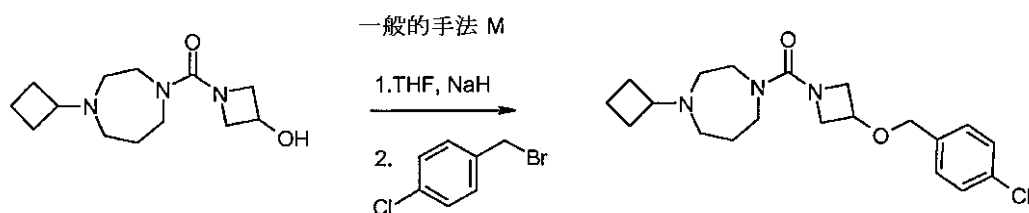
NMRデータ: ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 4.04 - 4.35 (2 H, m), 3.67 - 3.99 (4 H, m), 3.34 - 3.67 (6 H, m), 3.29 (3 H, br. s.), 2.85 - 3.12 (2 H, m), 2.00 - 2.44 (6 H, m), 1.70 - 1.96 (2 H, m).

【0344】

経路23

30

【化202】



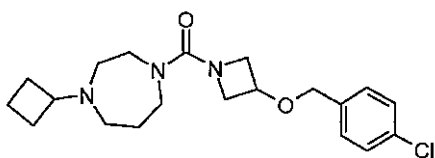
【0345】

一般的手法M:

40

実施例97 1-({ 3-[(4-クロロベンジル)オキシ]アゼチジン-1-イル } カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化203】



THF (3 mL) 中の 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カ

50

ルボニル] アゼチジン-3-オール (40 mg, 0.158 mmol) の攪拌溶液に NaH (13 mg, 0.316 mmol, 鉱油中 60%) を加えた。懸濁液を室温で 1 時間攪拌した後、1-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン (65 mg, 0.316 mmol) を一度に加えた。生成した混合物を 80℃ で 1 時間加熱し、室温に冷却し、そして減圧で濃縮した。粗残留物を MeOH に溶解し、そしてシリカのショートパッドを通して濾過した後、分取 HPLC により精製して表題化合物 (31 mg, 40%) を無色油状物として得た。

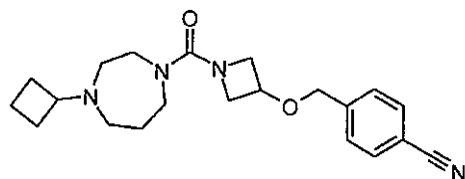
LCMS データ: 計算値 MH^+ (378); 実測値 100% (MH^+) m/z 378, R_t = 2.66 分

^1H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.35 (4 H, s), 4.47 (2 H, s), 4.33 - 4.43 (1 H, m), 4.19 - 4.32 (1 H, m), 4.03 - 4.18 (1 H, m), 3.77 - 4.02 (3 H, m), 3.62 - 3.77 (1 H, m), 3.37 - 3.60 (5 H, m), 2.81 - 3.09 (2 H, m), 2.02 - 2.44 (6 H, m), 1.65 - 1.96 (2 H, m).

【0346】

以下の化合物は、上の経路 23、一般的手法 M に記載された通り製造した。

実施例 98 4-[(1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル)オキシ)メチル]ベンゾニトリルの製造 効力範囲 A
【化 204】



同様のやり方 (経路 23, 一般的手法 M) で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール (40 mg, 0.158 mmol) 及び 4-(ブロモメチル)ベンゾニトリル (62 mg, 0.158 mmol) から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た (17 mg, 22%)。

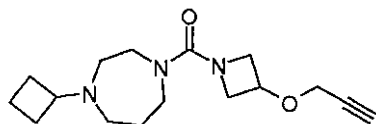
LCMS データ: 計算値 MH^+ (369); 実測値 99% (MH^+) m/z 369, R_t = 2.66 分

^1H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.72 (2 H, d), 7.54 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 4.58 (2 H, s), 4.36 - 4.48 (1 H, m), 4.06 - 4.35 (2 H, m), 3.80 - 4.06 (3 H, m), 3.62 - 3.80 (1 H, m), 3.35 - 3.62 (5 H, m), 2.83 - 3.12 (2 H, m), 2.03 - 2.43 (6 H, m), 1.69 - 1.96 (2 H, m).

【0347】

実施例 99 1-シクロブチル-4-{[3-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 205】



同様のやり方 (経路 23, 一般的手法 M) で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール (52 mg, 0.20 mmol) 及び臭化プロパルギル (トルエン中 80 質量% 溶液 60 μ l, 0.23 mmol) から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を黄色油状物として得た (10 mg, 17%)。

LCMS データ: 計算値 MH^+ (292); 実測値 100% (MH^+) m/z 292, R_t = 3.67 分

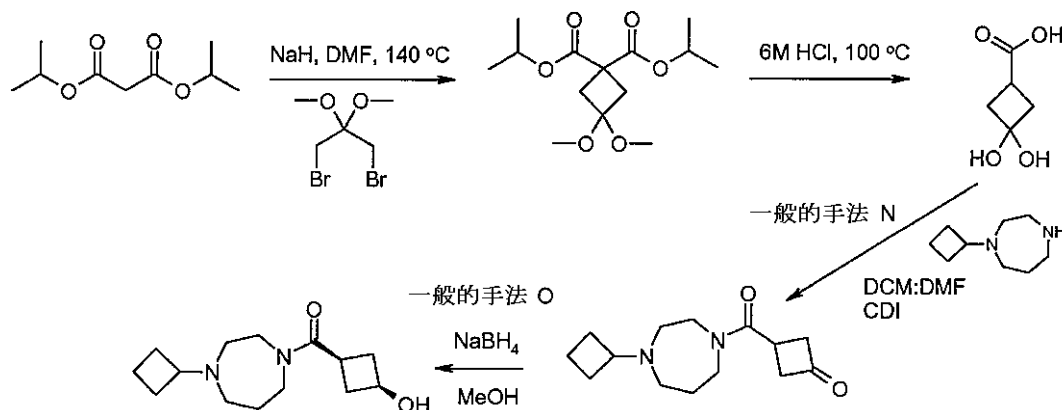
NMR データ: ^1H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 4.37 - 4.52 (1 H, m), 4.11 - 4.25 (4 H, m), 3.90 (2 H, dd, $J=9.3, 4.3$ Hz), 3.36 - 3.50 (4 H, m), 2.81 - 2.99 (2 H, m),

2.40 - 2.61 (4 H, m), 1.98 - 2.15 (2 H, m), 1.76 - 1.96 (4 H, m), 1.55 - 1.76 (2 H, m).

【0348】

経路 24

【化206】



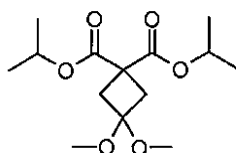
10

【0349】

ビス(1-メチルエチル)3,3-ジメトキシシクロブタン-1,1-ジカルボキシレートの製造

20

【化207】



DMF (100 ml) 中の NaH (11.7 g, 293 mmol, 純度 60%) の攪拌懸濁液にジイソプロピルマロン酸エステルを滴加し、温度を 40 °C より下に維持した。生成した混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで 1,3-ジブロモ-2,2-ジメトキシプロパン (34.8 g, 133 mmol) を一度に加えた。生成した混合物を 140 °C で 24 時間加熱し、次いで室温に冷却した。飽和水性 NH₄Cl (400 ml) を加え、そして混合物をヘキサン (2 × 190 ml) で抽出した。合わせた有機相を H₂O (2 × 250 ml)、飽和 NaHCO₃ (2 × 250 ml)、H₂O (2 × 250 ml) 及びブライン (250 ml) で洗浄した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮して橙色油状物を得た。真空蒸留により精製して過剰の 1,3-ジブロモ-2,2-ジメトキシプロパン (沸点 60 ~ 62 °C, 0.1 mmHg) 及びジイソプロピルマロン酸エステル (沸点 78 ~ 80 °C, 0.1 mmHg) を除去して蒸留フラスコに表題化合物 (20 g, 52%) を橙色油状物として得た。

30

MSデータ：計算値 MH⁺ (289)；実測値 100% (MH⁺) m/z 289.

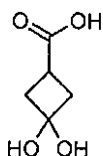
NMRデータ：¹H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 5.07 (2 H, spt, J=6.3 Hz), 3.16 (6 H, s), 2.70 (4 H, s), 1.24 (12 H, d, J=6.4 Hz).

40

【0350】

3,3-ジヒドロキシシクロブタンカルボン酸の製造

【化208】



20% HCl (7 ml) の攪拌溶液に室温でビス(1-メチルエチル)3,3-ジメト

50

キシシクロブタン-1,1-ジカルボキシレート (2.5 g, 8.7 mmol) を加えた。生成した混合物を 100 °C で一夜加熱し、次いで室温に冷却し、そしてジエチルエーテル (3 × 20 ml) で抽出した。有機相を合わせて、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。生成した薄茶色油状物を DCM (2 ml) 中にスラリー化し、そして生成した固形物を濾過により集め、ペンタンで洗浄し、そして減圧で乾燥して淡褐色の固形物 (530 mg, 47%) を得た。

LCMS データ：計算値 MH⁺ (133)；150 amu 検出限界より下の化合物。

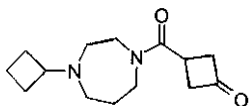
NMR データ：¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.07 - 3.43 (5 H, m)。

【0351】

一般的手法 N：

実施例 100 3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブタノンの製造 効力範囲 A

【化209】



DCM/DMF 4:1 (2.5 ml) 中の 3,3-ジヒドロキシシクロブタンカルボン酸 (80 mg, 0.61 mmol) の攪拌溶液に室温で CDI (103 mg, 0.64 mmol) を加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、そして 1-シクロブチル-1,4-ジアゼパン (98 mg, 0.64 mmol) を加えた。生成した溶液を室温で 3 時間攪拌し、DCM (20 ml) で希釈し、そして H₂O/ブライン 1:1 (20 ml) で洗浄した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。シリカゲル FCC (DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1 で溶離する) により精製して表題化合物を無色油状物として得た (84 mg, 56%)。

LCMS データ：計算値 MH⁺ (251)；実測値 100% (MH⁺) m/z 251, Rt = 1.31 分

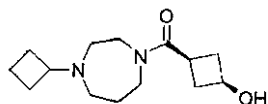
NMR データ：¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.63 - 3.74 (2 H, m), 3.45 - 3.62 (4 H, m), 3.27 - 3.43 (1 H, m), 3.09 - 3.26 (2 H, m), 2.78 - 2.95 (1 H, m), 2.37 - 2.58 (4 H, m), 1.97 - 2.13 (2 H, m), 1.53 - 1.97 (6 H, m)。

【0352】

一般的手法 O：

実施例 101 cis-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブタノールの製造 効力範囲 B

【化210】



0 °C で MeOH (2.5 ml) 中の 3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブタノン (50 mg, 0.2 mmol) の攪拌溶液に NaBH₄ (3.7 mg, 0.1 mmol) を加えた。10 分後、反応混合物を室温に加熱し、そしてさらに 1 時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、そして粗固形物を DCM と 0.5 M NaOH との間で分配した。有機相を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。生成した黄色油をシリカゲル FCC (溶離液 DCM.MeOH/NH₃ 90:10:1) により精製して表題化合物をオフホワイト色固形物として得た (35 mg, 70%)。

LCMS データ：計算値 MH⁺ (253)；実測値 100% (MH⁺) m/z 253, Rt = 3.10 分

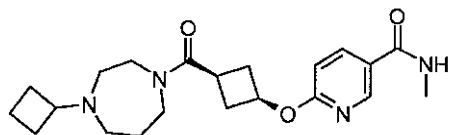
NMR データ：¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 4.06 - 4.24 (1 H, m), 3.00 - 3.66 (5 H, m), 2.66 - 2.91 (2 H, m), 2.34 - 2.62 (6 H, m), 2.15 - 2.32 (2 H, m), 1.94 - 2.10 (2 H, m), 1.50 - 1.92 (6 H, m)。

【0353】

以下の化合物は、上の経路20、一般的手法Iに記載された通り製造した。

実施例102 6-({cis-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブチル}オキシ)-N-メチルピリジン-3-カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化211】



10

同様のやり方（経路20、一般的手法I）で、cis-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブタノール（40mg, 0.16mmol）及び6-クロロ-N-メチルピリジン-3-カルボキサミド（35mg, 0.21mmol）から、シリカFCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（12mg, 20%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (387)；実測値100% (MH⁺) m/z 387, Rt = 2.26分

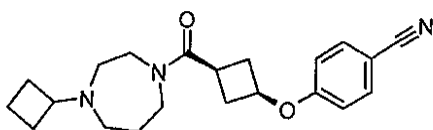
NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.54 (1 H, d, J=2.4 Hz), 7.98 (1 H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 6.71 (1 H, d, J=8.7 Hz), 6.29 - 6.46 (1 H, m), 5.07 - 5.24 (1 H, m), 3.54 - 3.68 (2 H, m), 3.39 - 3.53 (2 H, m), 2.99 (3 H, d, J=4.9 Hz), 2.79 - 2.95 (2 H, m), 2.61 - 2.79 (2 H, m), 2.35 - 2.54 (6 H, m), 1.50 - 2.10 (9 H, m).

20

【0354】

実施例103 4-({cis-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブチル}オキシ)ベンゾニトリルの製造 効力範囲A

【化212】



30

同様のやり方（経路20、一般的手法I）で、cis-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブタノール（30mg, 0.12mmol）及び4-フルオロベンゾニトリル（17mg, 0.14mmol）から、シリカFCCにより精製した後、表題化合物を白色固形物として得た（8mg, 20%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (354)；実測値94% (MH⁺) m/z 354, Rt = 2.83分

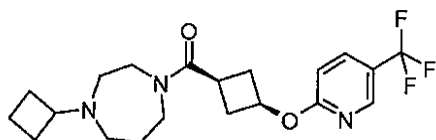
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56 (2 H, d, J=8.8 Hz), 6.85 (2 H, d, J=8.8 Hz), 4.65 (1 H, m), 3.57 - 3.70 (2 H, m), 3.42 - 3.54 (2 H, m), 2.77 - 3.00 (2 H, m), 2.64 - 2.76 (2 H, m), 2.44 - 2.62 (4 H, m), 2.34 - 2.44 (2 H, m), 1.99 - 2.09 (2 H, m), 1.74 - 1.94 (4 H, m), 1.54 - 1.74 (2 H, m).

40

【0355】

実施例104 1-シクロブチル-4-[(cis-3-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロブチル)カルボニル]-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化213】



50

同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、*cis*-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブタノール（30 mg, 0.12 mmol）及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン（26 mg, 0.14 mmol）から、シリカ FCC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（15 mg, 31%）。

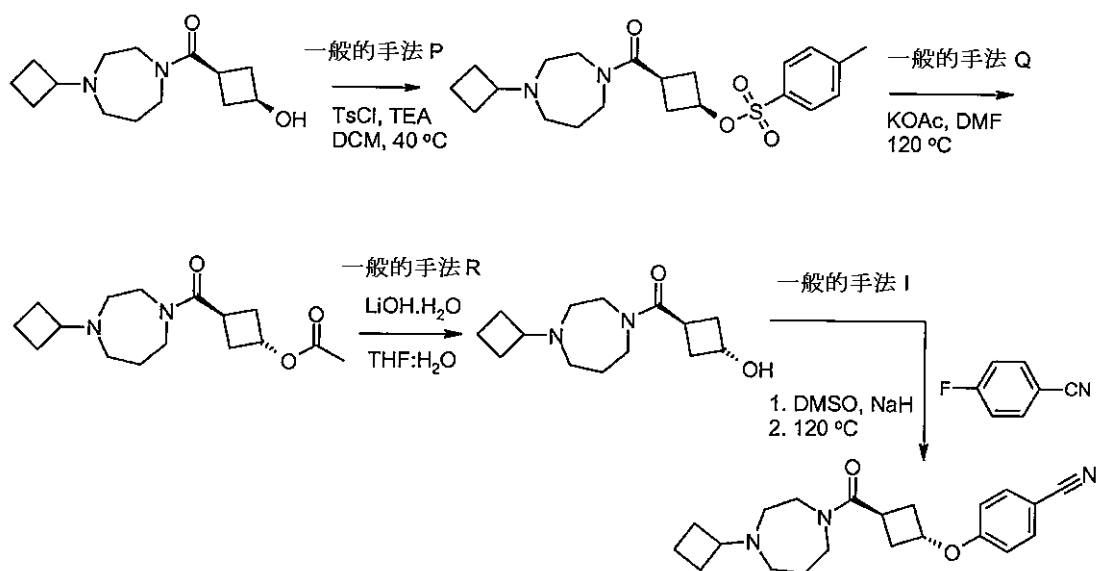
LCMSデータ：計算値 MH^+ (398)；実測値97% (MH^+) m/z 398, R_t = 3.04分

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.39 (1 H, s), 7.75 (1 H, dd, $J=8.7$, 2.1 Hz), 6.78 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 5.14 - 5.24 (1 H, m), 3.58 - 3.68 (2 H, m), 3.45 - 3.52 (2 H, m), 2.79 - 2.98 (2 H, m), 2.67 - 2.78 (2 H, m), 2.45 - 2.58 (4 H, m), 2.36 - 2.44 (2 H, m), 1.99 - 2.10 (2 H, m), 1.74 - 1.92 (4 H, m), 1.55 - 1.73 (2 H, m).

【0356】

経路 25

【化 214】

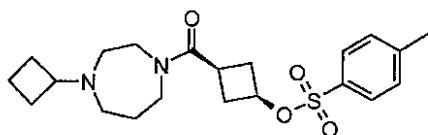


【0357】

一般的手法 P：

cis-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブチル 4-メチルベンゼンスルホナートの製造

【化 215】



室温で DCM (2 ml) 中の *cis*-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブタノール (50 mg, 0.19 mmol) の攪拌溶液にトリエチルアミン (77 mg, 0.7 mmol) 及びトルエン-4-スルホニルクロリド (108 mg, 0.57 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間、次いで 35 °C で 2 時間攪拌した。室温に冷却し、そして DCM で希釈した後、混合物を H_2O / 飽和 $NaHCO_3$ 1 : 1 で洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧で濃縮した。シリカ FCC ($DCM/MeOH/NH_3$ 90 : 10 : 1 で溶離する) により精製して表題化合物を無色油状物として得た (73 mg, 91%)。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (407)；実測値100% (MH^+) m/z 407, R_t = 1.36分

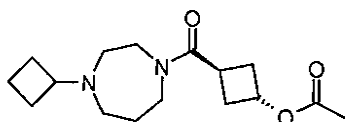
NMRデータ： ^1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.76 (2 H, d, $J=8.4$ Hz), 7.32 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 4.77 (1 H, m, $J=7.6$, 7.6, 7.6, 7.6, 1.6 Hz), 3.50 - 3.60 (2 H, m), 3.30 - 3.41 (2 H, m), 2.62 - 2.88 (2 H, m), 2.29 - 2.52 (11 H, m), 1.92 - 2.07 (2 H, m), 1.49 - 1.87 (6 H, m).

【0358】

一般的手法Q：

実施例104a *trans*-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパネン-1-イル)カルボニル]シクロブチルアセテートの製造

【化216】



10

室温でDMF (3 ml) 中の *cis*-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパネン-1-イル)カルボニル]シクロブチル4-メチルベンゼンスルホナート (73 mg, 0.18 mmol) の攪拌溶液に酢酸カリウム (108 mg, 1.1 mmol) を加えた。混合物を110℃で一夜加熱し、次いで室温に冷却し、そしてDCMで希釈した。生成した混合物を H_2O /ブライン1:1で洗浄し、そして有機相を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧で濃縮して表題化合物を得(50 mg, 94%)、これをさらに精製することなく用いた：

20

LCMSデータ：計算値 MH^+ (295)；実測値100% (MH^+) m/z 295, R_t = 0.9分

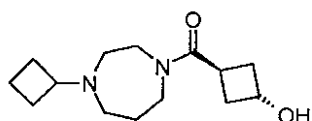
NMRデータ： ^1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 4.95 - 5.08 (1 H, m), 3.50 - 3.61 (2 H, m), 3.18 - 3.37 (3 H, m), 2.58 - 2.85 (3 H, m), 2.12 - 2.46 (6 H, m), 1.89 - 2.04 (5 H, m), 1.45 - 1.87 (6 H, m).

【0359】

一般的手法R：

実施例105 *trans*-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパネン-1-イル)カルボニル]シクロブタノールの製造 効力範囲A

【化217】



30

室温でTHF/ H_2O 5:1 (93 ml) 中の *trans*-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパネン-1-イル)カルボニル]シクロブチルアセテート (50 mg, 0.17 mmol) の攪拌溶液に $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (8.5 mg, 0.2 mmol) を加えた。混合物を室温で一夜攪拌し、 H_2O で希釈し、そしてDCMで抽出した。次いで、有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧で濃縮して表題化合物を淡黄色油状物として得た(40 mg, 93%)。

40

LCMSデータ：計算値 MH^+ (253)；実測値100% (MH^+) m/z 253, R_t = 3.07分

NMRデータ： ^1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 4.45 - 4.59 (1 H, m), 3.57 - 3.68 (2 H, m), 3.36 - 3.45 (2 H, m), 3.18 - 3.32 (1 H, m), 2.77 - 2.93 (1 H, m), 2.54 - 2.69 (2 H, m), 2.34 - 2.52 (4 H, m), 1.96 - 2.24 (4 H, m), 1.55 - 1.93 (7 H, m).

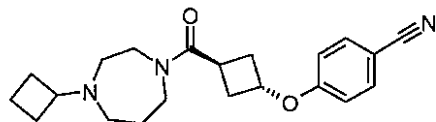
【0360】

以下の化合物は、上の経路20、一般的手法Iに記載された通り製造した。

実施例106 4-({*trans*-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパネン-1-イル)カルボニル]シクロブチル}オキシ)ベンゾニトリルの製造 効力範囲A

50

【化 2 1 8】



同様のやり方（経路 2 0，一般的手法 I）で、*trans*-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] シクロブタノール（33 mg, 0.13 mmol）及び 4-フルオロベンゾニトリル（19 mg, 0.16 mmol）から、シリカ F C C により精製した後、表題化合物を黄色油状物として得た（13 mg, 28%）。
LCMS データ：計算値 MH^+ (354)；実測値 94% (MH^+) m/z 354, R_t = 2.83 分

10

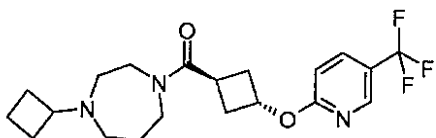
NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.56 (2 H, d, $J=8.6$ Hz), 6.84 (2 H, d, $J=8.6$ Hz), 4.83 - 4.93 (1 H, m), 3.59 - 3.70 (2 H, m), 3.34 - 3.50 (3 H, m), 2.82 (3 H, m), 2.49 (2 H, m), 2.34 - 2.45 (4 H, m), 2.03 (2 H, m), 1.74 - 1.93 (4 H, m), 1.55 - 1.71 (2 H, m).

【0 3 6 1】

実施例 1 0 7 1-シクロブチル-4-[(*trans*-3-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル] オキシ} シクロブチル) カルボニル]-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 2 1 9】

20



同様のやり方（経路 2 0，一般的手法 I）で、*trans*-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] シクロブタノール（33 mg, 0.13 mmol）及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン（29 mg, 0.16 mmol）から、シリカ F C C により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（12 mg, 24%）。

30

LCMS データ：計算値 MH^+ (398)；実測値 94% (MH^+) m/z 398, R_t = 3.08 分

NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.41 (1 H, s), 7.76 (1 H, dd, $J=8.6$, 2.0 Hz), 6.79 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 5.35 (1 H, m), 3.59 - 3.71 (2 H, m), 3.32 - 3.46 (3 H, m), 2.79 - 2.91 (3 H, m), 2.46 - 2.54 (2 H, m), 2.32 - 2.46 (4 H, m), 1.98 - 2.08 (2 H, m), 1.74 - 1.94 (4 H, m), 1.54 - 1.72 (2 H, m).

【0 3 6 2】

経路 2 6

【化 2 2 0】

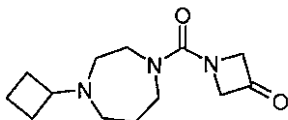


40

【0 3 6 3】

実施例 1 0 8 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オンの製造 効力範囲 A

【化 2 2 1】



ジクロロメタン (2 ml) 中の 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール (27 mg, 0.11 mmol) の攪拌溶液に室温でデスマーチンペルヨージナン (80 mg, 0.19 mmol) を加えた。混合物を 3 時間攪拌し、次いで濃縮し、そして FCC (DCM/MeOH/NH₃ 95:5:1 ~ 90:10:1 の勾配で溶離する) により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た (17 mg, 63%)。

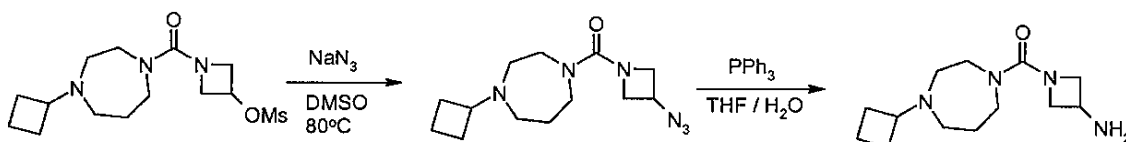
LCMS データ: 計算値 MH⁺ (252); 実測値 86% (MH⁺) m/z 252, Rt = 3.26 分

NMR データ: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.53 - 3.61 (2 H, m), 3.41 - 3.52 (2 H, m), 2.83 - 3.02 (1 H, m), 2.62 - 2.73 (2 H, m), 2.48 - 2.60 (2 H, m), 1.86 - 2.15 (8 H, m), 1.51 - 1.81 (2 H, m).

【0364】

経路 27

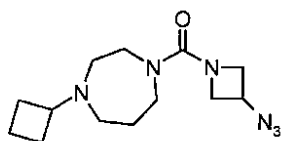
【化 2 2 2】



【0365】

1-[(3-アジドアゼチジン-1-イル) カルボニル]-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造

【化 2 2 3】



1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イルメタンスルホナート (200 mg, 0.61 mmol) を DMSO (4 ml) に溶解し、そしてアジ化ナトリウム (157 mg, 2.41 mmol) を加えた。反応液を 80°C で 48 時間加熱し、次いで DCM (30 ml) で希釈し、そして水 (10 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮して黄色の固形物 (140 mg, 83%) を得、それを次の工程に直接用いた。

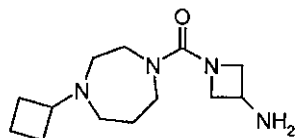
LCMS データ: 計算値 MH⁺ (279); 実測値 100% (MH⁺) m/z 279, Rt = 0.65 分

NMR データ: ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 4.19 - 4.40 (3 H, m), 3.88 (2 H, dd, J = 8.9, 3.7 Hz), 3.36 - 3.49 (4 H, m), 2.91 (1 H, m), 2.51 - 2.60 (2 H, m), 2.41 - 2.51 (2 H, m), 2.06 (2 H, m), 1.76 - 2.00 (4 H, m), 1.56 - 1.76 (2 H, m).

【0366】

実施例 109 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-アミンの製造 効力範囲 A

【化 2 2 4】



1-[(3-アジドアゼチジン-1-イル)カルボニル]-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン(140 mg, 0.50 mmol)をTHF(5 ml)に溶解し、そして水(0.28 ml, 5 mmol)を加えた。次いで、PPh₃を固形物として加え、そして反応液を16時間攪拌して透明な溶液を得た。反応液を真空中で濃縮し、そしてFCC(DCM/MeOH/MH₃勾配, 95:5:1~70:30:1)により精製して表題化合物を淡黄色の固形物として得た(51 mg, 40%)。

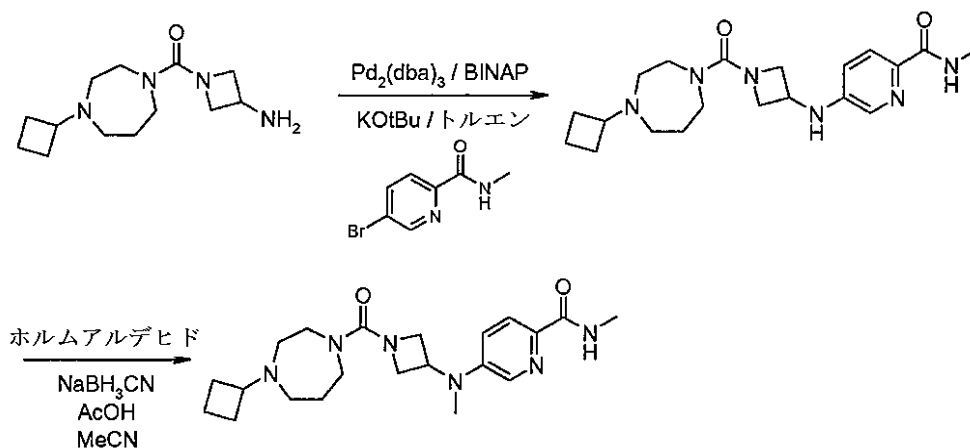
LCMSデータ: 計算値MH⁺(253); 実測値99% (MH⁺) m/z 253, Rt = 2.94分(高pH法)

NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 4.11 - 4.21 (2 H, m), 3.66 - 3.75 (3 H, m), 3.38 - 3.48 (4 H, m), 2.88 - 2.98 (1 H, m), 2.53 - 2.60 (2 H, m), 2.42 - 2.52 (2 H, m), 2.02 - 2.12 (2 H, m), 1.81 - 1.93 (4 H, m), 1.61 - 1.76 (2 H, m).

【0367】

経路 28

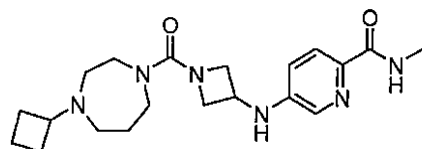
【化 2 2 5】



【0368】

実施例 110 5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}アミノ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造 効力範囲 A

【化 2 2 6】



脱気したトルエン(2 ml)中の1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-アミン(22 mg, 87 μmol)の溶液に5-ブロモ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(19 mg, 87 μmol)、ラセミ体のBINAP(8 mg, 13 μmol)、tBuOK(12 mg, 0.10 mmol)、続いてPd₂(dba)₃(8 mg, 9 μmol)を加えた。反応液を100℃で16時間加熱し、濃縮し、そしてFCC(DCM/MeOH/NH₃勾配, 98:2:1~95:5:1)により精製して表題化合物を無色油状物として得た(26 mg, 78%)。

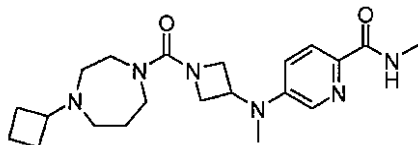
LCMSデータ: 計算値MH⁺(387); 実測値96% (MH⁺) m/z 387, Rt = 2.22分(高pH法)

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.94 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 7.84 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 6.92 (1 H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz), 4.34 - 4.41 (2 H, m), 4.25 - 4.33 (1 H, m), 3.84 (2 H, dd, $J=8.3, 5.0$ Hz), 3.40 - 3.49 (4 H, m), 2.86 - 2.97 (4 H, m), 2.52 - 2.60 (2 H, m), 2.44 - 2.52 (2 H, m), 2.03 - 2.11 (2 H, m), 1.79 - 1.91 (4H, m), 1.59 - 1.75 (2 H, m).

【0369】

実施例111 5- [{ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } (メチル) アミノ] - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化227】



5 - ({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } アミノ) - N - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド (34 mg , 92 μ mol) を MeCN / 水 1 : 1 (3 ml) に溶解し、そしてホルムアルデヒド (37 質量% 溶液 50 μ l , 1.8 mmol)、続いて NaBH₃CN (34 mg , 0.56 mmol) を加えた。10 分後、酢酸 (40 μ l , 0.72 mmol) を加え、そして反応液を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、そして FCC (DCM / MeOH / NH₃ 勾配 , 98 : 2 : 1 ~ 90 : 10 : 1) により精製して表題化合物を無色油状物として得た (7 mg , 19%)。

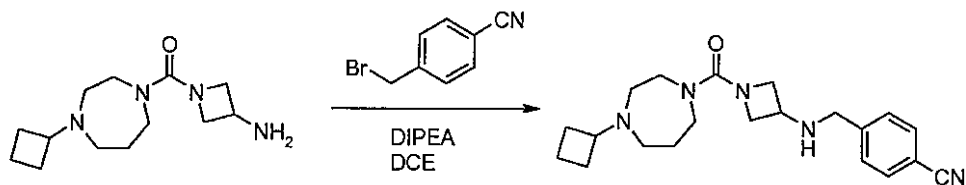
LCMSデータ：計算値MH⁺ (401)；実測値96% (MH⁺) m/z 401, Rt = 2.38分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.97 (1 H, d, $J=2.9$ Hz), 7.74 (1 H, br. s.), 7.02 (1 H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 4.45 - 4.55 (1 H, m), 4.25 (2 H, t, $J=8.2$ Hz), 4.03 (2 H, dd, $J=8.8, 5.9$ Hz), 3.39 - 3.52 (4 H, m), 3.03 - 3.08 (3 H, m), 3.01 (3 H, d, $J=5.1$ Hz), 2.78 - 2.92 (1 H, m), 2.49 - 2.60 (2 H, m), 2.36 - 2.48 (2 H, m), 2.00 - 2.09 (2 H, m), 1.54 - 1.96 (6 H, m).

【0370】

経路29

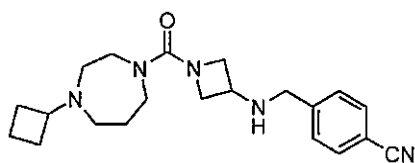
【化228】



【0371】

実施例112 4 - [({ 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } アミノ) メチル] ベンズニトリルの製造 効力範囲A

【化229】



ジクロロエタン (2 ml) 中の 1 - [(4 - シクロブチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 -

イル) カルボニル] アゼチジン-3-アミン (20 mg, 80 μ mol) の溶液に 4-(ブロモメチル) ベンゾニトリル (17 mg, 87 μ mol) 及び DIPEA (15 μ l, 87 μ mol) を加えた。反応液を 100 °C で 16 時間加熱し、減圧で濃縮し、および FCC (DCM/MeOH/NH₃ 98:2:1~90:10:1 の勾配) により精製して表題化合物を無色油状物として得た (10 mg, 33%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (368); 実測値96% (MH⁺) m/z 368, Rt = 3.93分 (高pH法)

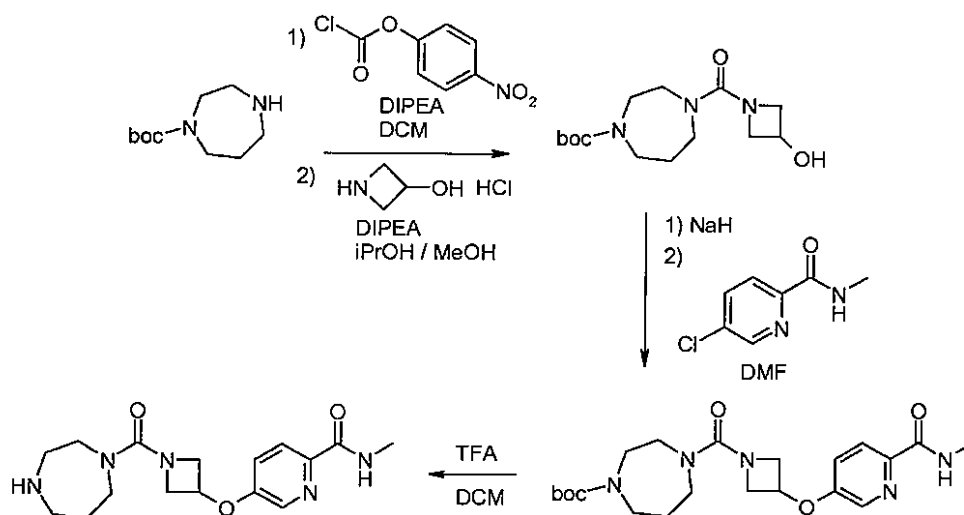
NMRデータ: ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 7.71 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2 H, d, J=8.4 Hz), 4.02 - 4.15 (2 H, m), 3.80 (2 H, s), 3.72 (2 H, dd, J=8.2, 5.5 Hz), 3.53 - 3.67 (1 H, m), 3.35 - 3.51 (4 H, m), 2.98 (1 H, s), 2.57 (4 H, dt, J=19.0, 5.1 Hz), 2.01 - 2.18 (2 H, m), 1.79 - 2.01 (4 H, m), 1.57 - 1.79 (2 H, m).

10

【0372】

経路 30

【化230】



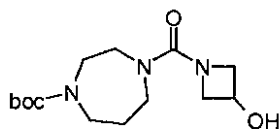
20

【0373】

tert-ブチル 4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの製造

30

【化231】



同様のやり方 (経路 20, 一般的手法H) で、[1,4] ジアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (877 mg, 4.4 mmol) から表題化合物を黄色油状物として得た (1.10 g, 84%)。

40

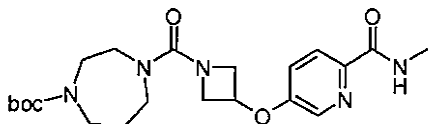
LCMSデータ: 計算値MH⁺ (300); 実測値86% MH⁺ m/z (300), Rt = 0.97分

NMRデータ: ¹H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 4.39 - 4.56 (1 H, m), 4.09 - 4.26 (2 H, m), 3.80 (2 H, m), 3.31 - 3.58 (8 H, m), 1.81 (2 H, m), 1.46 (9 H, s).

【0374】

tert-ブチル 4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) カルボニル] -1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの製造

【化 2 3 2】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、tert-ブチル 4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート（1.22 g, 4.10 mmol）及び 5-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド（835 mg, 4.91 mmol）から FCC により精製した後、表題化合物を黄色固形物として得た（1.0 g, 56%）。

10

LCMS データ：計算値 MH^+ (434)；実測値 100% (MH^+) m/z 434, R_t = 1.37 分

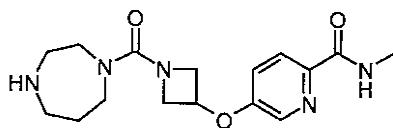
NMR データ： ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.23 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 8.03 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.34 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 5.13 (1 H, d, $J=2.9$ Hz), 4.46 (2 H, dd, $J=9.2, 6.6$ Hz), 4.01 - 4.08 (2 H, m), 3.35 - 3.57 (8 H, m), 2.94 (3 H, s), 1.81 (2 H, br. s.), 1.45 (9 H, d, $J=7.0$ Hz).

【0 3 7 5】

5- { [1- (1,4-ジアゼパン-1-イルカルボニル) アゼチジン-3-イル] オキシ } -N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造

【化 2 3 3】

20



DCM (6 ml) 中の tert-ブチル 4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (651 mg, 1.5 mmol) の攪拌溶液に 0 °C で TFA (1 ml) を加えた。混合物を室温に温まるのにまかせ、そしてこの温度で一夜攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を DCM に溶解し、AMBERSEP 樹脂 (500 mg) を加え、そして混合物を一夜振盪した。混合物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して表題化合物を薄茶色油状物として得た (262 mg, 52%)。

30

^1H NMR データ：(250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.24 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 8.04 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.28 - 7.41 (1 H, m), 5.13 (1 H, tt, $J=6.4, 4.0$ Hz), 4.40 - 4.55 (2 H, m), 3.99 - 4.13 (2 H, m), 3.42 - 3.52 (4 H, m), 2.79 - 3.03 (7 H, m), 1.79 - 1.93 (2 H, m).

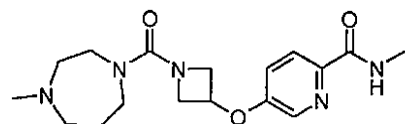
【0 3 7 6】

以下の化合物は、上の経路 1、一般的手法 A に記載された通り製造した。

実施例 113 5- ({ 1- [(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル] アゼチジン-3-イル } オキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造効力範囲 C

40

【化 2 3 4】



同じやり方（経路 1，一般的手法 A；MeCN を溶媒として用いたことを除く）で、5- { [1- (1,4-ジアゼパン-1-イルカルボニル) アゼチジン-3-イル] オキシ } -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (25 mg, 0.075 mmol) 及びホ

50

ルムアルデヒド（37%水溶液6.1μl, 0.075mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（5.3mg, 20%）。

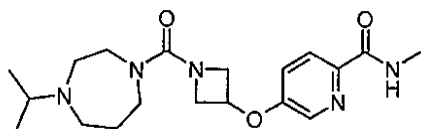
LCMSデータ：計算値MH⁺ (348)；実測値99% (MH⁺) m/z 348, Rt = 2.19分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.24 (1 H, d, J=2.7 Hz), 8.04 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.34 (1 H, dd, J=8.7, 2.8 Hz), 5.12 - 5.18 (1 H, m), 4.53 - 4.60 (1 H, m), 4.39 - 4.46 (1 H, m), 4.11 - 4.18 (1 H, m), 3.97 - 4.06 (1 H, m), 3.84 - 3.94 (1 H, m), 3.41 - 3.63 (6 H, m), 3.17 - 3.29 (2 H, m), 2.94 (7 H, d, J=5.2 Hz), 1.98 - 2.30 (1 H, m).

【0377】

実施例114 5-（{1-[(4-(1-メチルエチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化235】



同様のやり方（経路1，一般的手法A；MeCNを溶媒として用いたことを除く）で、5-（{1-（1,4-ジアゼパン-1-イルカルボニル）アゼチジン-3-イル}オキシ）-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド（25mg, 0.075mmol）及びアセトン（5.5μl, 0.075mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（4mg, 14%）。

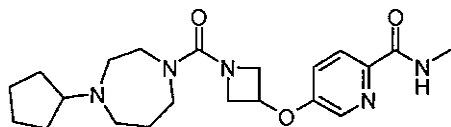
LCMSデータ：計算値MH⁺ (376)；実測値100% (MH⁺) m/z 376, Rt = 2.31分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.24 (1 H, d, J=2.7 Hz), 8.04 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.34 (1 H, dd, J=8.7, 2.8 Hz), 5.12 - 5.19 (1 H, m), 4.58 (1 H, dd, J=9.2, 6.5 Hz), 4.43 (1 H, dd, J=9.3, 6.6 Hz), 4.16 (1 H, dd, J=9.5, 3.7 Hz), 4.03 (1 H, dd, J=9.5, 3.7 Hz), 3.88 - 3.96 (1 H, m), 3.62 - 3.70 (1 H, m), 3.56 - 3.62 (1 H, m), 3.38 - 3.56 (4 H, m), 3.15 - 3.29 (2 H, m), 2.93 - 2.96 (3 H, s), 2.19 - 2.28 (1 H, m), 2.05 - 2.17 (1 H, m), 1.35 (6 H, s).

【0378】

実施例115 5-（{1-[(4-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの製造 効力範囲A

【化236】



同様のやり方（経路1，一般的手法A；TEA（46μl, 0.33mmol）を塩基として用いたことを除く）で、5-（{1-（1,4-ジアゼパン-1-イルカルボニル）アゼチジン-3-イル}オキシ）-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド（50mg, 0.11mmol）及びシクロペンタノン（9.7μl, 0.11mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物（2mg, 5%）を無色油状物として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (402)；実測値98% (MH⁺) m/z 402, Rt = 2.48分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.14 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.94 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (1 H, dd, J=8.6, 2.8 Hz), 5.01 - 5.08 (1 H, m), 4.34 - 4.44 (2 H, m), 3.98 (2 H, dd, J=9.6, 3.2 Hz), 3.49 - 3.64 (2 H, m), 3.36 - 3.45 (4 H, m), 2.82 - 2.87 (3 H, m), 1.96 - 2.06 (4 H, m), 1.65 - 1.77 (2 H, m), 1.52 - 1.63 (

10

20

30

40

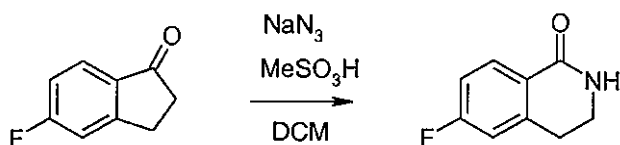
50

4 H, m), 1.14 - 1.24 (3 H, m).

【0379】

経路31

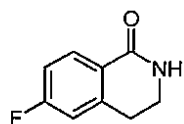
【化237】



【0380】

6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンの製造

【化238】



ジクロロメタン (2.5 ml) 及びメタンスルホン酸 (2.5 ml) 中の5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (433 mg, 2.9 mmol) の攪拌溶液に室温でアジ化ナトリウム (378 mg, 5.8 mmol) を少しずつ加えた。直ちに気体発生が見られ、そして3時間後、TLCによって変換完了が観察された。反応混合物を、水中急速に攪拌した5M NaOH溶液 (8 ml) に滴加して内部温度を15℃より下に維持した。添加が完了したら、水相 (pH 14) をジクロロメタン (3×25 ml) で抽出した。有機物を合わせ、そして水 (2×25 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして真空中で濃縮した。NMRは、FCC (溶離液ヘキサン/EtOAc 1:1~EtOAcの勾配を用いる) により分離された位置異性体の7:3混合物を示し、表題化合物を白色固形物として得た (267 mg, 58%)。

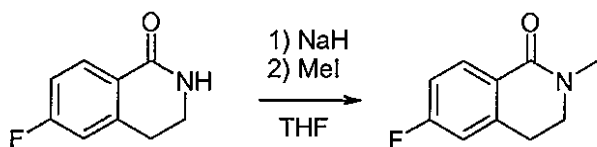
LCMSデータ：計算値MH⁺ (166)；実測値100% [MH⁺] m/z (166), Rt = 1.27分

NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.09 (1 H, dd, J=8.6, 5.9 Hz), 7.04 (1 H, ddd, J=8.6, 5.9, 2.6 Hz), 6.92 (1 H, dd, J=8.9, 2.5 Hz), 6.20 (1 H, br. s.), 3.59 (2 H, td, J=6.6, 2.8 Hz), 3.01 (2 H, t, J=6.5 Hz)。

【0381】

経路32

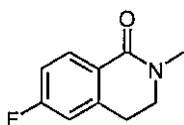
【化239】



【0382】

6-フルオロ-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンの製造

【化240】



THF (5 ml) 中の6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン (102 mg, 0.62 mmol) の攪拌溶液にNaH (鉱油中60%分散の49 mg, 1.23 mmol) を加え、濃厚な白色沈殿を得た。30分後、ヨウ化メチル (76 μl, 1.23 mmol) を加え、そして反応液を50℃で1時間加熱した。変換完了をT

10

20

30

40

50

LCによって観察し、そして反応液を濃縮し、ジクロロメタン（30 ml）で希釈し、飽和NaHCO₃（15 ml）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物をFCC（溶離液ヘキサン／EtOAc 1：1～EtOAcの勾配を用いて）によって精製して表題化合物を無色油状物として得た（106 mg, 96%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（180）；実測値100% [MH⁺] m/z（180），Rt = 1.61分

NMRデータ：¹H NMR（250 MHz, CDCl₃）δ ppm 8.09（1 H, dd, J=8.6, 5.9 Hz），7.00（1 H, ddd, J=8.6, 5.9, 2.4 Hz），6.86（1 H, dd, J=8.8, 2.4 Hz），3.57（2 H, t, J=6.7 Hz），3.00（2 H, t, J=6.7 Hz）。

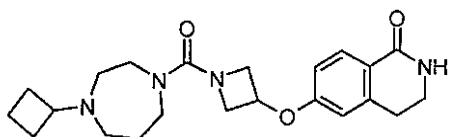
【0383】

以下の化合物は、上の経路20、一般的手法Iに記載された通り製造した。

10

実施例116 6-（{1-〔（4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル）カルボニル〕アゼチジン-3-イル}オキシ）-3,4-ジヒドロイソキノリン-1（2H）-オンの製造 効力範囲A

【化241】



同様のやり方（経路20、一般的手法I）で、1-〔（4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル）カルボニル〕アゼチジン-3-オール（38 mg, 0.15 mmol）及び6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1（2H）-オン（30 mg, 0.18 mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を白色固形物として得た（44 mg, 73%）。

20

LCMSデータ：計算値MH⁺（399）；実測値100%（MH⁺）m/z 399, Rt = 2.46分

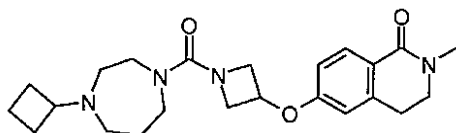
NMRデータ：¹H NMR（500 MHz, MeOD）δ ppm 8.00（1 H, d, J=8.6 Hz），6.67（1 H, dd, J=8.6, 2.0 Hz），6.56（1 H, s），6.38（1 H, br. s.），4.88 - 4.97（1 H, m），4.35（2 H, dd, J=9.0, 7.0 Hz），4.03（2 H, dd, J=9.4, 4.1 Hz），3.50 - 3.60（2 H, m），3.35 - 3.49（4 H, m），2.95（2 H, t, J=6.5 Hz），2.83（1 H, 五重線），2.47 - 2.55（2 H, m），2.38 - 2.45（2 H, m），2.03（2 H, q, J=8.1 Hz），1.75 - 1.90（4 H, m），1.54 - 1.72（2 H, m）。

30

【0384】

実施例117 6-（{1-〔（4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル）カルボニル〕アゼチジン-3-イル}オキシ）-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1（2H）-オンの製造 効力範囲A

【化242】



40

同様のやり方（経路20、一般的手法I）で、1-〔（4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル）カルボニル〕アゼチジン-3-オール（32 mg, 0.13 mmol）及び6-フルオロ-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1（2H）-オン（25 mg, 0.14 mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を白色固形物として得た（18 mg, 34%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（413）；実測値100%（MH⁺）m/z 413, Rt = 2.58分

NMRデータ：¹H NMR（500 MHz, MeOD）δ ppm 8.01（1 H, d, J=8.4 Hz），6.65（1 H, dd, J=8.5, 2.3 Hz），6.51（1 H, d, J=1.8 Hz），4.88 - 4.95（1 H, m），4.34（2 H, dd, J=9.3, 6.7 Hz），4.03（2 H, dd, J=9.4, 4.1 Hz），3.54（2 H, t, J=6.7 Hz），3.44 - 3.

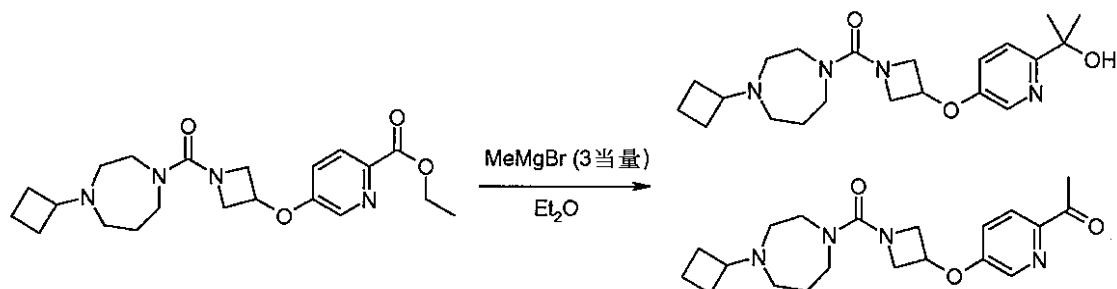
50

50 (2 H, m), 3.41 (2 H, t, J=6.1 Hz), 3.13 (3 H, s), 2.96 (2 H, t, J=6.6 Hz), 2.79 - 2.89 (1 H, m), 2.48 - 2.56 (2 H, m), 2.38 - 2.47 (2 H, m), 1.99 - 2.07 (2 H, m), 1.77 - 1.92 (4 H, m), 1.55 - 1.72 (2 H, m).

【0385】

経路 3 3

【化 2 4 3】



10

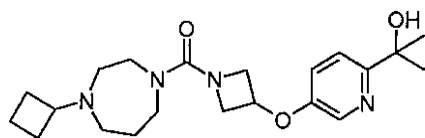
【0386】

実施例 118 2-[5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール

の製造 効力範囲 A

20

【化 2 4 4】



MeMgBr (ジエチルエーテル中の 3 M 溶液 0.96 ml, 2.88 mmol) を 0℃ でジエチルエーテル (20 ml) 中のエチル 5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-カルボキシレート (386 mg, 0.96 mmol) の溶液に滴加した。反応液を室温に加熱し、1 時間後、クエンチし、そして水 (2 × 20 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。粗物質を分取 HPLC により精製して表題化合物 (179 mg, 37%) を無色油状物として、そして 1-[5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] エタノン (2.5 mg, 1%) を無色油状物として得た。

30

LCMS データ: 計算値 MH⁺ (389); 実測値 100% (MH⁺) m/z 389, Rt = 1.73 分

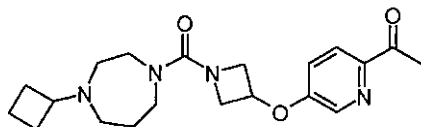
NMR データ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.32 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (1 H, dd, J=8.6, 2.8 Hz), 4.86 - 5.01 (1 H, m), 4.36 (2 H, dd, J=9.3, 6.7 Hz), 4.05 (2 H, dd, J=9.4, 4.1 Hz), 3.35 - 3.54 (4 H, m), 2.80 - 2.95 (1 H, m), 2.35 - 2.62 (4 H, m), 2.00 - 2.10 (2 H, m), 1.89 (4 H, d, J=15.0 Hz), 1.57 - 1.75 (2 H, m), 1.53 (6 H, s).

40

【0387】

実施例 119 1-[5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] エタノンの製造 効力範囲 A

【化 2 4 5】



経路 3 3 に説明した反応で表題化合物 (2.5 mg, 1%) を形成させた。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (373)；実測値95% (MH^+) m/z 373, R_t = 2.36分

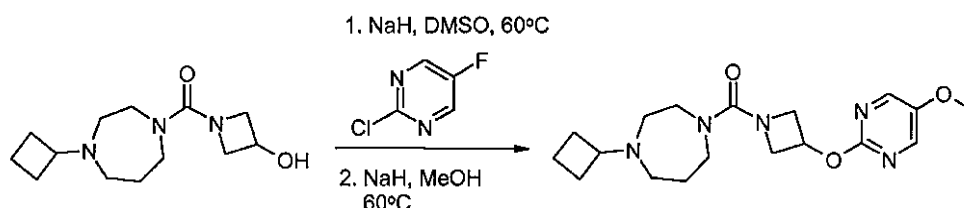
NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.21 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 8.05 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.11 (1 H, dd, $J=8.7, 2.9$ Hz), 4.97 - 5.07 (1 H, m), 4.39 (2 H, dd, $J=9.4, 6.6$ Hz), 4.08 (2 H, dd, $J=9.5, 4.0$ Hz), 3.36 - 3.52 (4 H, m), 2.79 - 2.91 (1 H, m), 2.69 (3 H, s), 2.48 - 2.55 (2 H, m), 2.38 - 2.47 (2 H, m), 2.04 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 1.75 - 1.95 (4 H, m), 1.61 - 1.73 (2 H, m).

10

【0 3 8 8】

経路 3 4

【化 2 4 6】

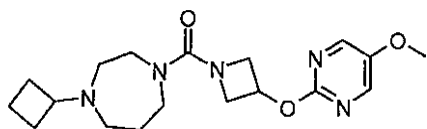


20

【0 3 8 9】

実施例 1 2 0 1-シクロブチル-4-({3-[(5-メトキシピリミジン-2-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 2 4 7】



30

DMSO (2 ml) 中の 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール (50 mg, 0.197 mmol) の攪拌溶液に室温で NaH (鉱油中 60% 分散の 16 mg, 0.40 mmol) を一度に加えた。懸濁液を室温で 2 時間攪拌してから 2-クロロ-5-フルオロピリミジン (26 mg, 0.20 mmol) を一度に加えた。混合物を密閉管中 60°C で 16 時間加熱した。室温に冷却した後、溶液を MeOH (8 μ l, 0.20 mmol) 及び NaH (16 mg, 0.40 mmol, 鉱油中 60%) で処理し、そして密閉管中 60°C で 16 時間加熱した。室温に冷却した後、反応液をジクロロメタン (30 ml) で希釈し、そして飽和 $NaHCO_3$ (15 ml) で 2 回洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物を FCC ($DCM/MeOH/NH_3$ 98:2:1 ~ 90:10:1 の勾配) で精製して表題化合物を無色油状物として得た (20 mg, 28%)。

40

LCMSデータ：計算値 MH^+ (362)；実測値100% (MH^+) m/z 362, R_t = 2.17分

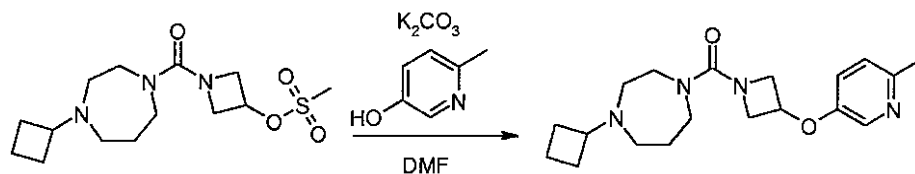
NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (2 H, s), 4.85 - 4.91 (1 H, m), 4.32 (2 H, dd, $J=9.5, 6.5$ Hz), 4.05 (2 H, dd, $J=9.6, 4.1$ Hz), 3.97 (3 H, s), 3.44 - 3.49 (2 H, m), 3.42 (2 H, m), 2.80 - 2.89 (1 H, m), 2.48 - 2.55 (2 H, m), 2.40 - 2.46 (2 H, m), 1.99 - 2.09 (2 H, m), 1.87 (4 H, m), 1.56 - 1.73 (2 H, m).

【0 3 9 0】

経路 3 5

50

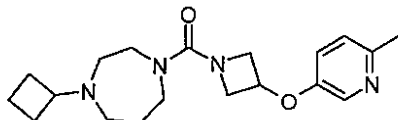
【化 2 4 8】



【0 3 9 1】

実施例 1 2 1 1-シクロブチル-4-({3-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 2 4 9】



3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン (24 mg, 0.22 mmol) 及び K_2CO_3 (33 mg, 0.24 mmol) を DMF (1 ml) 中で 30 分間攪拌し、そして 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イルメタンスルホナート (66 mg, 0.20) を加えた。反応液を 90 °C で 3 日間攪拌し、次いでジクロロメタン (30 ml) で希釈し、そして飽和 $NaHCO_3$ (3 × 15 ml) で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物を FCC (DCM/MeOH/ NH_3 98:2:1 ~ 90:10:1 の勾配) で精製して表題生成物をオフホワイト色固形物として得た (24 mg, 35%)。

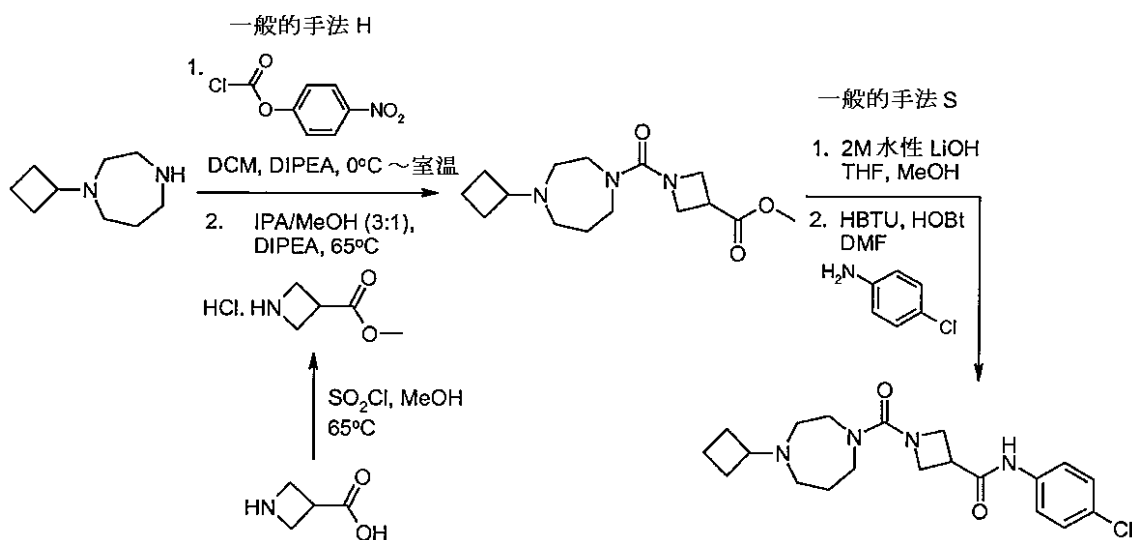
LCMS データ: 計算値 MH^+ (345); 実測値 99% (MH^+) m/z 345, R_t = 3.68 分 (高 pH 法)

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.01 (1 H, s), 7.20 - 7.26 (2 H, m), 4.99 - 5.06 (1 H, m), 4.41 (2 H, dd, $J=9.2, 6.5$ Hz), 4.00 (2 H, dd, $J=9.4, 4.0$ Hz), 3.40 - 3.49 (4 H, m), 2.90 (1 H, 五重線, $J=8.0$ Hz), 2.53 - 2.58 (2 H, m), 2.43 - 2.49 (5 H, m), 2.03 - 2.11 (2 H, m), 1.80 - 1.92 (4 H, m), 1.60 - 1.74 (2 H, m)。

【0 3 9 2】

経路 3 6

【化 2 5 0】



【0 3 9 3】

10

20

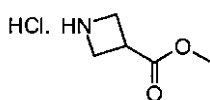
30

40

50

メチルアゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩の製造

【化251】



MeOH (8 ml) 中のアゼチジン-3-カルボン酸 (2 g, 19.8 mmol) の攪拌懸濁液を氷水浴中で 5℃ に冷却した。反応温度を 30℃ より下に維持するような速度で塩化チオニル (4.3 ml, 59 mmol) を滴加した。追加分の MeOH (8 ml) を注意深く加え、そして混合物を 65℃ で一夜加熱した。減圧で溶媒の蒸発及び MeOH (2 × 20 ml) を用いた共蒸発 (co-evaporation) により表題化合物を粘稠な褐色油状物として得、それを放置すると結晶化した (3.17 g, 100%)。物質を精製することなく用いた。

10

LCMSデータ：計算値MH⁺ (116)；実測値100% (MH⁺) m/z 116, Rt = 0.18分

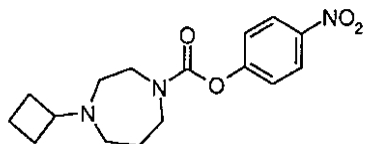
NMRデータ：¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ ppm 9.60-8.90 (2H, br m), 4.05 (4H, br s), 3.65 (3H, s)

【0394】

4-ニトロフェニル-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートの製造

【化252】

20



5℃ でDCM (85 ml) 中の1-シクロブチル-1,4-ジアゼパン (4.81 g, 31 mmol) 及びDIPEA (5.4 ml, 34 mmol) の攪拌溶液にDCM (40 ml) 中の4-ニトロフェニルクロロホルメート (6.29 g, 31 mmol) の溶液を滴加した。氷水浴を用いて添加中の反応温度を10℃ より下に維持した。添加が完了したら、反応液を一夜攪拌しながら室温に温まるのにまかせた。水 (20 ml) を注意深く添加することによって反応混合物をクエンチした。有機画分を水 (2 × 30 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧で蒸発させた。シリカ上でFCCにより精製して表題化合物を黄色油状物として得た (3.79 g, 39%)。

30

LCMSデータ：計算値MH⁺ (320)；実測値100% (MH⁺) m/z 320, Rt = 0.85分

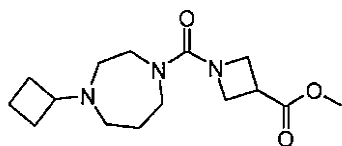
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27 (2H, d, J = 9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 9 Hz), 3.73 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.68-3.63 (2H, m), 2.99-2.89 (1H, m), 2.63-2.56 (2H, m), 2.56-2.49 (2H, m), 2.14-2.04 (2H, m), 2.00-1.60 (6H, m).

【0395】

実施例122 メチル1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキシレートの製造 効力範囲A

40

【化253】



イソプロピルアルコール (6 ml) 及びメタノール (3 ml) 中の4-ニトロフェニル4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (2.4 g, 7.5 mmol) の攪拌溶液にDIPEA (3.80 ml, 24 mmol)、続いてメチルアゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (1.70 g, 11 mmol) を2分かけて少しずつ加

50

えた。生成した懸濁液を 85℃で 72 時間加熱した。混合物を冷却するのにまかせ、そして溶媒を真空で除去した。残留物を DCM (100 ml) に溶解し、そして 1 M 炭酸ナトリウム溶液 (3 × 30 ml) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧で蒸発させた。シリカ上で FCC により精製して表題化合物を淡黄色油状物として得た (0.95 g, 43%)。

LCMS データ: 計算値 MH⁺ (296); 実測値 100% (MH⁺) m/z 296, Rt = 3.53 分

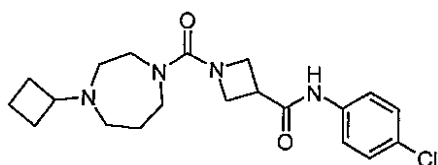
NMR データ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.17-4.10 (5H, m), 3.76 (3H, s), 3.50-3.36 (5H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.57-2.38 (4H, m), 2.09-2.00 (2H, m), 1.96-1.78 (4H, m), 1.77-1.57 (3H, m), 1.31-1.24 (2H, m).

【0396】

一般的手法 S:

実施例 123 N-(4-クロロフェニル)-1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキサミドの製造 効力範囲 A

【化254】



THF (0.3 ml) 及び MeOH (0.3 ml) 中のメチルメチル 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキシレート (40 mg, 0.14 mmol) の溶液に 2 M LiOH 溶液 (0.09 ml, 0.18 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空で除去し、そしてトルエン (2 × 10 ml) を用いて残留物を共蒸発乾固した (co-evaporated with toluene (2x10ml) to dryness)。残留物を DMF (2 ml) 及び HBTU (67 mg, 0.18 mmol) 中に懸濁し、そして HOBt (26 mg, 0.19 mmol) を加えた。生成した溶液を 1 時間攪拌し、4-クロロアニリン (26 mg, 0.20 mmol) を一度に加え、そして反応混合物を室温で 64 時間攪拌した。溶媒を真空で蒸発させ、そして残留物を MeOH (1 ml) に溶解し、SCX カラム上にローディングし、そして MeOH 中の 2 M NH₃ で溶離した。塩基性画分を合わせ、そして真空で濃縮し、そして残留物をシリカ上で FCC により精製して表題化合物を白色固形物として得た (12 mg, 23%)。

LCMS データ: 計算値 MH⁺ (391); 実測値 100% (MH⁺) m/z 391, Rt = 2.85 分

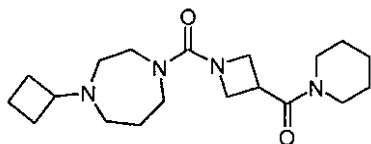
NMR データ: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (1H, br s, NH), 7.44 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.20 (2H, m), 4.17-4.04 (4H, m), 3.41-3.27 (5H, m), 2.81-2.71 (1H, m), 2.49-2.31 (4H, m), 2.01-1.91 (2H, m), 1.85-1.47 (6H, m).

【0397】

以下の化合物は、上の経路 36、一般的手法 S に記載された通り製造した。

実施例 124 1-シクロブチル-4-{[3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化255】



同様のやり方 (経路 21, 一般的手法 S) で、メチル 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキシレート (20 mg, 0.07 mmol) 及びピペリジン (6.3 mg, 0.07 mmol) から、FCC に

10

20

30

40

50

より精製した後、表題化合物（1.8 mg, 8%, 遊離塩基）を無色油状物として得た。

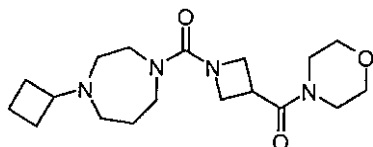
LCMSデータ：計算値 MH^+ (349)；実測値100% (MH^+) m/z 349, R_t = 2.48分

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.24-4.20 (1H, m), 4.17-4.08 (3H, m), 3.77 (1H, m), 3.60-3.56 (1H, m), 3.49-3.36 (5H, m), 3.24-3.20 (1H, m), 2.90-2.81 (1H, m), 2.56-2.40 (4H, m), 2.09-2.01 (2H, m), 1.93-1.78 (4H, m), 1.75-1.51 (9H, m).

【0398】

実施例125 1-シクロブチル-4-{[3-(モルホリン-4-イルカルボニル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化256】



同様のやり方（経路36, 一般的手法S）で、メチル1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキシレート（50 mg, 0.18 mmol）及びモルホリン（22.1 mg, 0.25 mmol）から、シリカ上でFCCにより精製した後、表題化合物を白色固形物として得た（7.4 mg, 12%）。

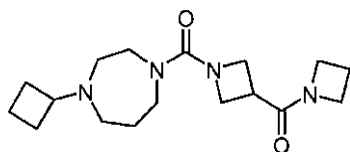
LCMSデータ：計算値 MH^+ (351)；実測値100% (MH^+) m/z 351, R_t = 3.27分

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.02 - 4.27 (4 H, m), 3.55 - 3.79 (8 H, m), 3.36 - 3.52 (3 H, m), 3.22 - 3.33 (2 H, m), 2.98 - 3.14 (1 H, m), 2.00 - 2.97 (10 H, m), 1.74 - 1.89 (1 H, m), 1.58 - 1.72 (1 H, m).

【0399】

実施例126 1-{[3-(アゼチジン-1-イルカルボニル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化257】



同様のやり方（経路36, 一般的手法S）で、メチル1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキシレート（40 mg, 0.14 mmol）及びアゼチジン（35 mg, 0.61 mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（18 mg, 40%）。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (321)；実測値100% (MH^+) m/z 321, R_t = 3.20分

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.10 - 4.27 (2 H, m), 3.91 - 4.10 (6 H, m), 3.81 - 3.91 (1 H, m), 3.17 - 3.54 (7 H, m), 2.73 - 2.84 (1 H, m), 2.51 - 2.62 (1 H, m), 2.32 - 2.50 (3 H, m), 2.27 (2 H, m), 2.02 - 2.22 (3 H, m), 1.77 - 1.88 (1 H, m), 1.57 - 1.71 (1 H, m).

【0400】

実施例127 1-シクロブチル-4-{[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

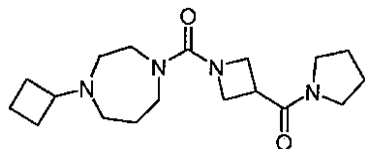
10

20

30

40

【化 2 5 8】



同様のやり方（経路 3 6，一般的手法 S）で、メチル 1 - [（4 - シクロブチル - 1，4 - ジアゼパン - 1 - イル）カルボニル] アゼチジン - 3 - カルボキシレート（40 mg，0.14 mmol）及びピロリジン（43 mg，0.61 mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（18.8 mg，41%）。

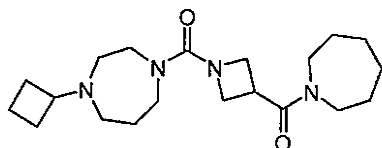
LCMSデータ：計算値MH⁺（335）；実測値100%（MH⁺）m/z 335，Rt = 3.40分

NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，CDCl₃）δ ppm 4.36（1 H，m），4.29（1 H，m），4.04 - 4.16（2 H，m），3.89 - 4.00（1 H，m），3.26 - 3.62（11 H，m），2.81 - 2.94（1 H，m），2.60 - 2.72（1 H，m），2.39 - 2.57（3 H，m），2.08 - 2.30（3 H，m），1.83 - 2.06（5 H，m），1.64 - 1.80（1 H，m）。

【0 4 0 1】

実施例 1 2 8 1 - { [3 - （アゼパン - 1 - イルカルボニル）アゼチジン - 1 - イル] カルボニル } - 4 - シクロブチル - 1，4 - ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 2 5 9】



同様のやり方（経路 3 6，一般的手法 S）で、メチル 1 - [（4 - シクロブチル - 1，4 - ジアゼパン - 1 - イル）カルボニル] アゼチジン - 3 - カルボキシレート（40 mg，0.14 mmol）及びアゼパン（60 mg，0.61 mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（16 mg，31%）。

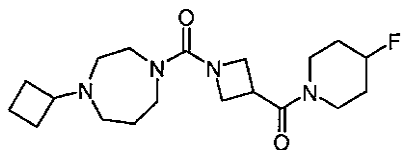
LCMSデータ：計算値MH⁺（363）；実測値100%（MH⁺）m/z 363，Rt = 3.84分

NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，CDCl₃）δ ppm 4.30 - 4.39（1 H，m），4.22 - 4.30（1 H，m），4.08 - 4.15（1 H，m），4.00 - 4.08（1 H，m），3.90 - 3.99（1 H，m），3.38 - 3.61（8 H，m），3.24 - 3.38（3 H，m），2.80 - 2.92（1 H，m），2.58 - 2.67（1 H，m），2.41 - 2.57（3 H，m），2.10 - 2.29（3 H，m），1.83 - 1.96（1 H，m），1.64 - 1.79（5 H，m），1.58（4 H，m）。

【0 4 0 2】

実施例 1 2 9 1 - シクロブチル - 4 - （ { 3 - [（4 - フルオロピペリジン - 1 - イル）カルボニル] アゼチジン - 1 - イル } カルボニル ） - 1，4 - ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 2 6 0】



同様のやり方（経路 3 6，一般的手法 S）で、メチル 1 - [（4 - シクロブチル - 1，4 - ジアゼパン - 1 - イル）カルボニル] アゼチジン - 3 - カルボキシレート（40 mg，0.14 mmol）及び 4 - フルオロピペリジン（85 mg，0.61 mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（13 mg，25%）。

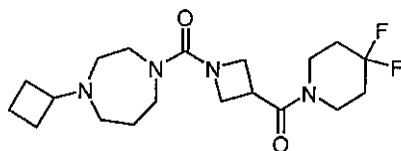
LCMSデータ：計算値MH⁺（367）；実測値100%（MH⁺）m/z 367，Rt = 3.50分

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.89 - 4.99 (1 H, m), 4.22 - 4.39 (2 H, m), 4.01 - 4.16 (2 H, m), 3.87 - 4.01 (2 H, m), 3.39 - 3.63 (8 H, m), 3.29 - 3.39 (1 H, m), 3.17 - 3.29 (1 H, m), 2.85 (1 H, m), 2.57 - 2.69 (1 H, m), 2.38 - 2.57 (3 H, m), 2.10 - 2.30 (3 H, m), 1.65 - 1.97 (6 H, m).

【0403】

実施例130 1-シクロブチル-4-({3-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造効力範囲A

【化261】



10

同様のやり方（経路36，一般的手法S）で、メチル1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキシレート（40mg, 0.14mmol）及び4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩（96mg, 0.61mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（10mg, 19%）。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (385)；実測値100% (MH^+) m/z 385, R_t = 3.72分

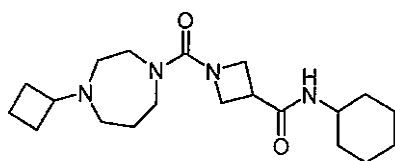
20

NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 4.18 - 4.36 (2 H, m), 3.99 - 4.13 (2 H, m), 3.85 - 3.99 (1 H, m), 3.70 - 3.84 (2 H, m), 3.35 - 3.63 (8 H, m), 3.24 - 3.34 (1 H, m), 2.70 - 2.88 (1 H, m), 2.44 - 2.66 (4 H, m), 2.07 - 2.26 (3 H, m), 1.84 - 2.06 (4 H, m), 1.61 - 1.84 (2 H, m).

【0404】

実施例131 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-N-シクロヘキシルアゼチジン-3-カルボキサミドの製造効力範囲A

【化262】



30

同様のやり方（経路36，一般的手法S）で、メチル1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキシレート（40mg, 0.14mmol）及びシクロヘキシルアミン（60mg, 0.61mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（12mg, 24%）。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (363)；実測値100% (MH^+) m/z 363, R_t = 3.80分

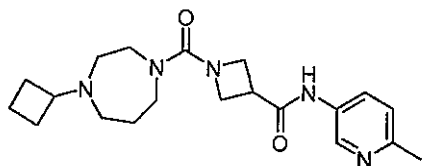
NMRデータ： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.50 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 4.21 - 4.32 (2 H, m), 4.00 - 4.10 (2 H, m), 3.89 - 3.99 (1 H, m), 3.74 - 3.84 (1 H, m), 3.29 - 3.60 (6 H, m), 3.14 - 3.24 (1 H, m), 2.82 - 2.93 (1 H, m), 2.58 - 2.70 (1 H, m), 2.40 - 2.57 (3 H, m), 2.09 - 2.31 (3 H, m), 1.86 - 1.98 (3 H, m), 1.68 - 1.79 (3 H, m), 1.61 - 1.68 (1 H, m), 1.32 - 1.43 (2 H, m), 1.08 - 1.24 (3 H, m).

40

【0405】

実施例132 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-N-(6-メチルピリジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミドの製造効力範囲A

【化 2 6 3】



同様のやり方（経路 3 6，一般的手法 S）で、メチル 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキシレート（102 mg, 0.35 mmol）及び 3-アミノ-6-メチルピリジン（83 mg, 0.77 mmol）から、FCC により精製した後、表題化合物を得た（51 mg, 39%）。

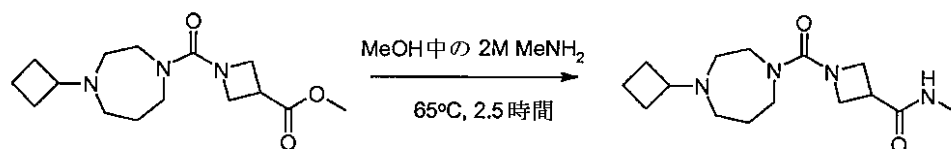
LCMSデータ：計算値MH⁺ (371)；実測値99% (MH⁺) m/z 371, Rt = 3.37分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.62 (1 H, d, J=2.1 Hz), 8.02 (1 H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 7.28 (1 H, d, J=8.5 Hz), 4.89 - 5.00 (1 H, m), 4.14 - 4.27 (4 H, m), 3.39 - 3.64 (4 H, m), 2.79 - 3.02 (1 H, m), 2.40 - 2.64 (7 H, m), 2.01 - 2.18 (2 H, m), 1.80 - 1.98 (4 H, m), 1.58 - 1.78 (2 H, m).

【0 4 0 6】

経路 3 7

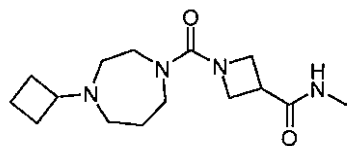
【化 2 6 4】



【0 4 0 7】

実施例 1 3 3 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]-N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミドの製造 効力範囲 B

【化 2 6 5】



メチルアミン（MeOH中 2 M, 1 ml）中のメチル 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-カルボキシレート（6.5 mg, 0.02 mmol）の溶液を 65℃に 2.5 時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を真空で除去し、そして残留物をシリカ上で FCC により精製して表題化合物を無色油状物として得た（4 mg, 61%）。

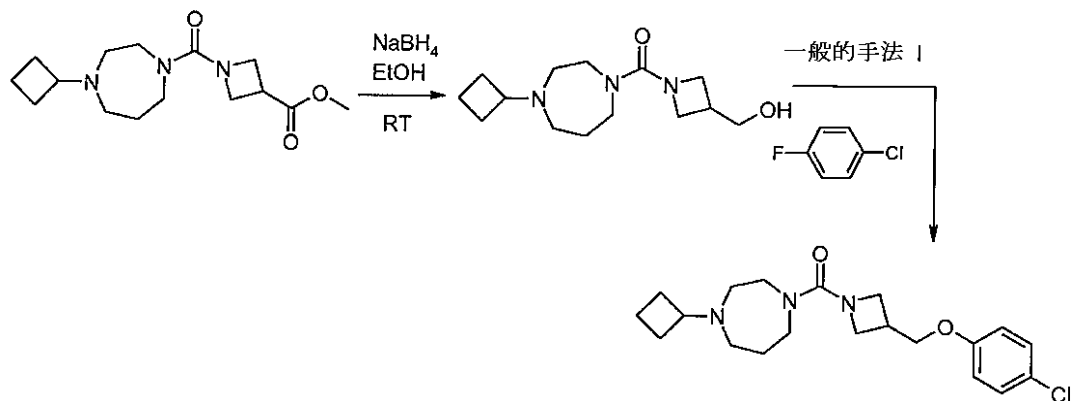
LCMSデータ：計算値MH⁺ (295)；実測値100% (MH⁺) m/z 295, Rt = 3.11分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.56 (1H, br s), 4.07-4.00 (4H, m), 3.40-3.30 (4H, m), 3.16-3.08 (1H, m), 2.78 (3H, d, J=4.8), 2.77-2.72 (1H, m), 2.46-2.41 (2H, m), 2.37-2.33 (2H, m), 2.00-1.92 (2H, m), 1.82-1.49 (6H, m).

【0 4 0 8】

経路 3 8

【化 2 6 6】

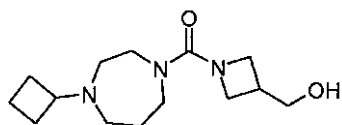


10

【0 4 0 9】

実施例 1 3 4 {1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メタノールの製造 効力範囲 A

【化 2 6 7】



20

エタノール (1 ml) 中の {1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メタノール (72 mg, 0.02 mmol) の攪拌溶液に水素化ホウ素ナトリウム (18 mg, 0.05 mmol) を 3 分かけて少しずつ加えた。混合物を室温で一夜攪拌した。減圧で蒸発させ、そしてシリカ上で FCC により精製して表題化合物 (18.1 mg, 28%) を無色油状物として得た。

LCMS データ：計算値 MH^+ (268)；実測値 100% (MH^+) m/z 268, R_t = 3.10 分

NMR データ： ^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.08-3.95 (2H, m), 3.82-3.67 (4H, m), 3.50-3.31 (4H, m), 2.91-2.62 (2H, m), 2.55-2.34 (4H, m), 2.32-1.50 (9H, m).

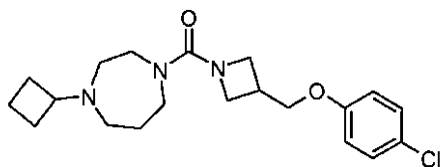
30

【0 4 1 0】

以下の化合物は、上の経路 20、一般的な手法 I に記載された通り製造した。

実施例 1 3 5 1-({3-[(4-クロロフェノキシ)メチル]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-4-シクロブチル-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 2 6 8】



40

同様のやり方 (経路 20, 一般的な手法 I) で、{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メタノール (20 mg, 0.07 mmol) 及び 4-フルオロ-1-クロロベンゼン (19 mg, 0.15 mmol) から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た (11.6 mg, 32%)。

LCMS データ：計算値 MH^+ (378)；実測値 100% (MH^+) m/z 378, R_t = 3.05 分

NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.29-7.23 (2 H, m), 6.86-6.79 (2 H, m), 4.30 (1H, t, $J=8.5$), 4.11-3.93 (5 H, m), 3.80 (1 H, dd, $J=8.4, 5.5$), 3.63-3.32 (6H, m), 3.11-3.01 (1H, m), 2.97-2.87 (1H, m), 2.72-2.61 (1H, m), 2.57-2.41

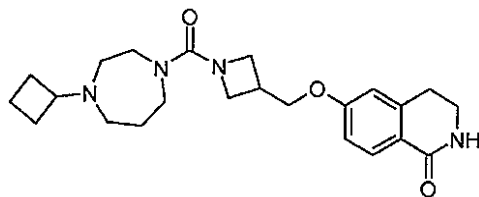
50

(3H, m), 1.91 (1H, q, J=10.2), 1.79-1.67 (1H, m).

【0411】

実施例136 6-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メトキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンの製造 効力範囲A

【化269】



10

同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メタノール(39mg, 0.15mmol)及び6-フルオロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(31mg, 0.19mmol)から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た(26.2mg, 34%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺(413); 実測値100% (MH⁺) m/z 413, Rt = 3.74分

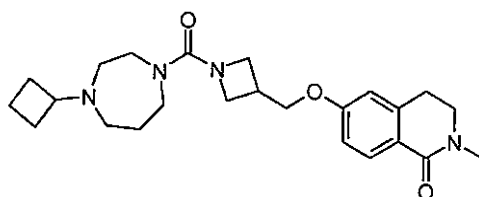
NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.7 及び 2.5 Hz), 6.76 (1H, d, J=2.2 Hz), 4.30 (1H, t, J=8.5), 4.18 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.12-3.92 (3H, m), 3.77 (1H, dd, J=8.4 及び 5.5 Hz), 3.66-3.49 (8H, m), 3.44 (2H, dd, J=7.9 及び 5.6 Hz), 3.39-3.29 (1H, m), 3.17-3.04 (1H, m), 3.00 (2H, t, J=6.8), 2.93-2.81 (1H, m), 2.68-2.45 (4H, m), 2.28-2.12 (3H, m), 1.96-1.87 (1H, m), 1.79-1.67 (1H, m).

20

【0412】

実施例137 6-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンの製造 効力範囲A

【化270】



30

同様のやり方(経路20, 一般的手法I)で、{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メタノール(39mg, 0.15mmol)及び6-フルオロ-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(34mg, 0.19mmol)から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た(15.3mg, 19%)。

40

LCMSデータ: 計算値MH⁺(427); 実測値100% (MH⁺) m/z 427, Rt = 4.02分

NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (1H, d, J=8.6), 6.85 (1H, dd, J=8.7 及び 2.3 Hz), 6.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.35-4.26 (1H, m), 4.15 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.11-3.94 (3H, m), 3.84-3.73 (1H, m), 3.64-3.48 (5H, m), 3.48-3.41 (2H, m), 3.39-3.29 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.12-3.08 (1H, m), 3.00 (2H, t, J=6.7), 2.96-2.85 (1H, m), 2.73-2.46 (4H, m), 2.30-2.11 (3H, m), 1.96-1.88 (1H, m), 1.79-1.70 (1H, m).

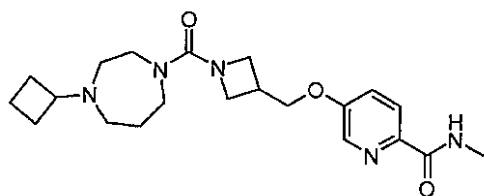
【0413】

実施例138 5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メトキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミ

50

ドの製造 効力範囲 A

【化 2 7 1】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}メタノール（39 mg, 0.15 mmol）及び 5-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド（37 mg, 0.22 mmol）から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（11.2 mg, 15%）。

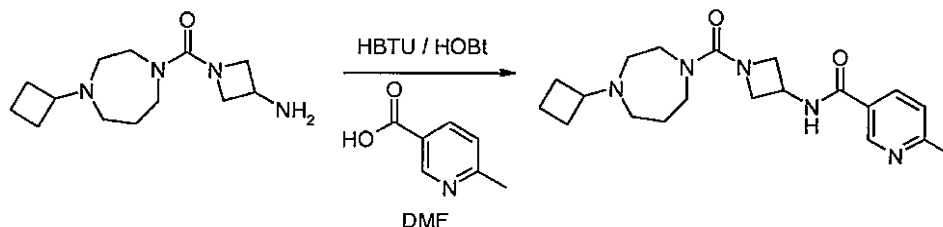
LCMS データ：計算値 MH^+ (402)；実測値 100% (MH^+) m/z 402, R_t = 3.75 分

NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.24 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=8.6$), 8.10-8.05 (1H, br m), 7.36-7.31 (1H, m), 4.39-4.32 (1H, m), 4.23 (2H, d, $J=6.4$), 4.16-4.05 (3H, m), 4.03-3.95 (1H, m), 3.88-3.80 (1H, m), 3.64-3.34 (6H, m), 3.18-3.10 (1H, m), 3.07 (3H, d, $J=5.1$), 3.00-2.89 (1H, m), 2.73-2.63 (1H, m), 2.60-2.42 (3H, m), 2.33-2.15 (3H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 1.81-1.70 (1H, m).

【0414】

経路 39

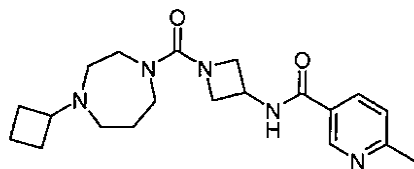
【化 2 7 2】



【0415】

実施例 139 N-{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}-6-メチルピリジン-3-カルボキサミドの製造 効力範囲 A

【化 2 7 3】



DCM:DMF 1:1 (1 ml) 中の 6-メチルニコチン酸 (5.5 mg, 40 μ mol) の攪拌溶液に HOBt (12 mg, 87 μ mol)、続いて HBTU (30 mg, 80 μ mol) を室温で加えた。15 分後、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-アミン (10 mg, 40 μ mol) を加え、そして反応液を 16 時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、そして分取 HPLC により直接精製して表題化合物 (5 mg, 34%) を得た。

LCMS データ：計算値 MH^+ (372)；実測値 99% (MH^+) m/z 372, R_t = 1.68 分

NMR データ： ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.88 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J=8.2, 2.2$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.70 - 4.80 (1H, m), 4.29 - 4.38 (2H

10

20

30

40

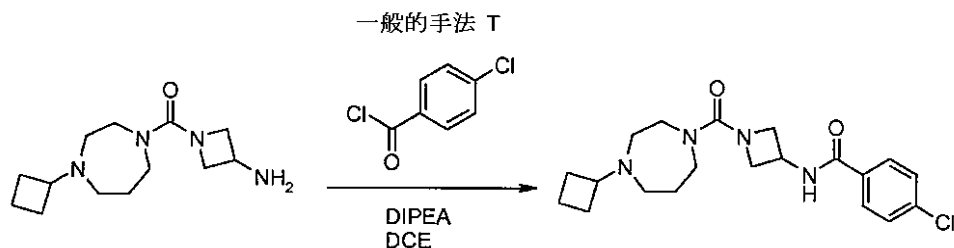
50

, m), 4.00 (2 H, dd, J=8.7, 5.8 Hz), 3.39 - 3.50 (4 H, m), 2.91 (1 H, 五重線, J=8.0 Hz), 2.59 (3 H, s), 2.53 - 2.58 (2 H, m), 2.43 - 2.50 (2 H, m), 2.01 - 2.13 (2 H, m), 1.80 - 1.93 (4 H, m), 1.60 - 1.75 (2 H, m).

【0416】

経路40

【化274】



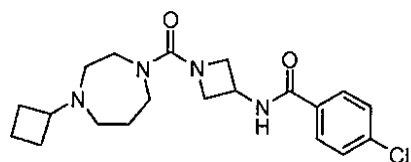
10

【0417】

一般的手法 T:

実施例140 4-クロロ-N-{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} ベンズアミドの製造 効力範囲A

【化275】



20

ジクロロエタン (3 ml) 中の 1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-アミン (46 mg, 0.18 mmol) の溶液に 4-クロロベンゾイルクロリド (20 μ l, 0.18 mmol) 及び DIPEA (38 μ l, 0.22 mmol) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌し、次いでジクロロメタン (30 ml) で希釈し、そして飽和 NaHCO₃ (15 ml) で2回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物を FCC (DCM/MeOH/NH₃ 98:2:1~90:10:1 の勾配) で精製して表題化合物を白色固形物として得た (26 mg, 37%)。

30

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (391); 実測値100% (MH⁺) m/z 391, Rt = 2.77分

NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.89 (1 H, d, J=6.6 Hz), 7.84 (2 H, d, J=8.6 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.6 Hz), 4.78 - 4.88 (1 H, m), 4.27 (2H, dd, J=8.4, 6.1 Hz), 3.97 (2 H, dd, J=8.4, 6.1 Hz), 3.30 - 3.40 (4 H, m), 2.73 - 2.82 (1 H, m), 2.37 (4 H, m), 1.95 - 2.05 (2 H, m), 1.71 - 1.84 (4 H, m), 1.54 - 1.70 (2 H, m).

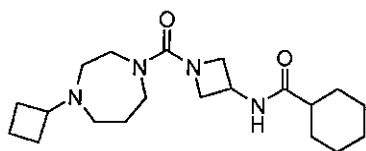
【0418】

以下の化合物は、上の経路40、一般的手法Tに記載された通り製造した。

40

実施例141 N-{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} シクロヘキサンカルボキサミドの製造 効力範囲A

【化276】



同様のやり方 (経路40, 一般的手法T) で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-アミン (46 mg, 0.18 mmol)

50

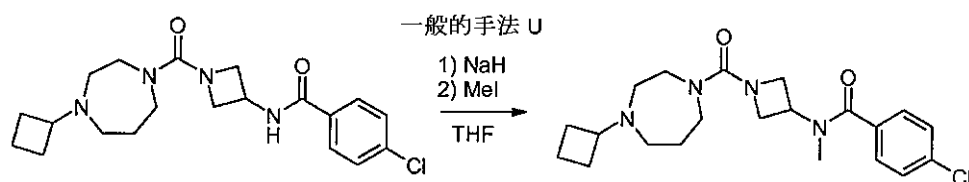
1) 及びシクロヘキサンカルボニルクロリド (25 μ l, 0.18 mmol) から、シリカ F C C により精製した後、表題化合物を白色固形物として得た (40 mg, 62%)。LCMS データ: 計算値 MH^+ (363); 実測値 99% (MH^+) m/z 363, R_t = 2.59 分
NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.61 (1 H, d, $J=7.0$ Hz), 4.54 - 4.64 (1 H, m), 4.19 (2 H, dd, $J=8.5, 6.0$ Hz), 3.75 (2 H, dd, $J=8.5, 6.0$ Hz), 3.30 - 3.44 (4 H, m), 2.80 (1 H, 五重線, $J=7.8$ Hz), 2.42 - 2.50 (2 H, m), 2.34 - 2.42 (2 H, m), 2.09 (1 H, m), 2.00 (2 H, m), 1.69 - 1.87 (8 H, m), 1.52 - 1.69 (3 H, m), 1.34 - 1.47 (2 H, m), 1.12 - 1.29 (3 H, m).

【0419】

経路 41

【化 277】

10



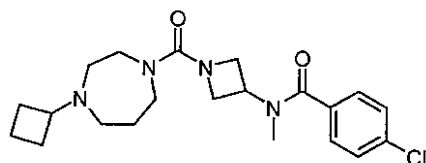
【0420】

一般的手法 U:

実施例 142 4-クロロ-N- {1- [(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} -N-メチルベンズアミドの製造 効力範囲 A

【化 278】

20



30

THF (2 ml) 中の 4-クロロ-N- {1- [(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} ベンズアミド (15 mg, 38 μ mol) の溶液に NaH (鉱油中 60% 分散の 3 mg, 76 μ mol) を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌し、次いで MeI (2.6 μ mol, 46 μ mol) を加えた。反応液を密閉管中 50 $^{\circ}C$ で 3 時間加熱し、次いで減圧で濃縮し、ジクロロメタン (30 ml) で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ (15 ml) で 2 回洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物を F C C ($DCM/MeOH/NH_3$ 95:5:1 ~ 90:10:1 の勾配) で精製して表題化合物を無色油状物として得た (10 mg, 66%)。

LCMS データ: 計算値 MH^+ (405); 実測値 91% (MH^+) m/z 405, R_t = 2.69 分

NMR データ: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.12 - 7.47 (4 H, m), 4.44 - 5.14 (1 H, m), 3.93 - 4.34 (4 H, m), 3.33 - 3.53 (4 H, m), 3.09 (3 H, m), 2.83 (1 H, m), 2.47 - 2.58 (2 H, m), 2.32 - 2.47 (2 H, m), 1.97 - 2.09 (2 H, m), 1.73 - 1.93 (4 H, m), 1.54 - 1.72 (2 H, m).

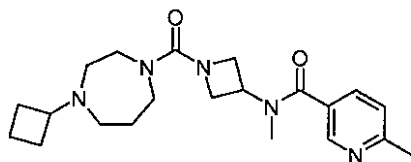
【0421】

以下の化合物は、上の経路 41、一般的手法 U に記載された通り製造した。

実施例 143 N- {1- [(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} -N,6-ジメチルピリジン-3-カルボキサミドの製造 効力範囲 A

40

【化 2 7 9】



同様のやり方（経路 4 1，一般的手法 U）で、N- {1- [（4-シクロブチル-1，4-ジアゼパン-1-イル）カルボニル] アゼチジン-3-イル} -6-メチルピリジン-3-カルボキサミド（49 mg，0.13 mmol）から、シリカ F C C により精製した後、表題化合物を得た（8 mg，16%）。

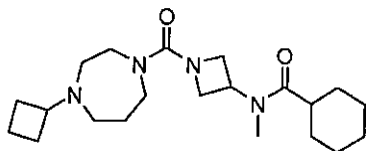
LCMSデータ：計算値MH⁺ (386)；実測値94% (MH⁺) m/z 386，Rt = 3.39分

NMRデータ-回転異性体の 1：1 混合物が観察された：¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.33 - 8.62 (1 H, m), 7.65 - 7.91 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, J=8.1 Hz), 4.92 - 5.13 (0.5 H, m), 4.55 - 4.78 (0.5 H, m), 4.05 - 4.38 (4 H, m), 3.44 (4 H, m), 2.98 - 3.28 (3 H, m), 2.90 (1 H, 五重線, J=8.0 Hz), 2.59 (3 H, s), 2.51 - 2.58 (2 H, m), 2.39 - 2.50 (2 H, m), 2.00 - 2.13 (2 H, m), 1.80 - 1.97 (4 H, m), 1.54 - 1.78 (2 H, m)。

【0 4 2 2】

実施例 1 4 4 N- {1- [（4-シクロブチル-1，4-ジアゼパン-1-イル）カルボニル] アゼチジン-3-イル} -N-メチルシクロヘキサンカルボキサミドの製造 効力範囲 A

【化 2 8 0】



同様のやり方（経路 4 1，一般的手法 U）で、N- {1- [（4-シクロブチル-1，4-ジアゼパン-1-イル）カルボニル] アゼチジン-3-イル} シクロヘキサンカルボキサミド（14 mg，38 μmol）から、シリカ F C C により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（9 mg，64%）。

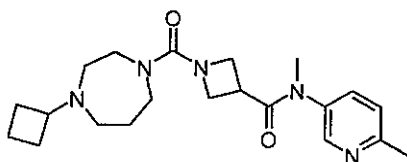
LCMSデータ：計算値MH⁺ (377)；実測値97% (MH⁺) m/z 377，Rt = 2.67分

NMRデータ-回転異性体の 7：3 混合物が観察された：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.02 - 5.16 (0.7 H, m), 4.83 (0.3 H, m), 4.09 - 4.28 (2 H, m), 3.96 - 4.09 (0.6 H, m), 3.80 - 3.96 (1.4 H, m), 3.29 - 3.57 (4 H, m), 3.08 (2.1 H, s), 3.03 (0.9 H, s), 2.78 - 2.92 (1 H, m), 2.33 - 2.59 (5 H, m), 2.04 (2 H, m), 1.56 - 1.94 (11 H, m), 1.39 - 1.56 (2 H, m), 1.14 - 1.38 (3 H, m)。

【0 4 2 3】

実施例 1 4 5 1- [（4-シクロブチル-1，4-ジアゼパン-1-イル）カルボニル] -N-メチル-N-（6-メチルピリジン-3-イル）アゼチジン-3-カルボキサミドの製造 効力範囲 A

【化 2 8 1】



10

20

30

40

50

同様のやり方（経路４１，一般的手法Ｕ）で、１－〔（４－シクロブチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）カルボニル〕－Ｎ－（６－メチルピリジン－３－イル）アゼチジン－３－カルボキサミド（５１ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）からシリカＦＣＣにより精製した後、表題化合物（１．３ｍｇ，３％）を得た。

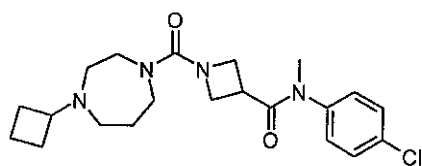
LCMSデータ：計算値 MH^+ （３８６）；実測値９３％（ MH^+ ） m/z ３８６， R_t ＝３．５１分

NMRデータ： ^1H NMR（５００ MHz， $MeOD$ ） δ ppm ８．３１－８．３８（１ H，*m*），７．６２－７．７１（１ H，*m*），７．３８－７．４７（１ H，*m*），４．０５－４．１４（２ H，*m*），３．６９－３．８０（２ H，*m*），３．２５－３．４８（８ H，*m*），２．８３－２．９４（１ H，*m*），２．４９－２．６２（５ H，*m*），２．４０－２．４９（２ H，*m*），２．０１－２．１３（２ H，*m*），１．７７－１．９２（４ H，*m*），１．５６－１．７４（２ H，*m*）。

【０４２４】

実施例１４６ Ｎ－（４－クロロフェニル）－１－〔（４－シクロブチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）カルボニル〕－Ｎ－メチルアゼチジン－３－カルボキサミドの製造効力範囲Ａ

【化２８２】



同様のやり方（経路４１，一般的手法Ｕ）で、１－〔（４－シクロブチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）カルボニル〕－Ｎ－（６－メチルピリジン－３－イル）アゼチジン－３－カルボキサミド（５１ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）からシリカＦＣＣにより精製した後、表題化合物（２．３ｍｇ，３％）を得た。

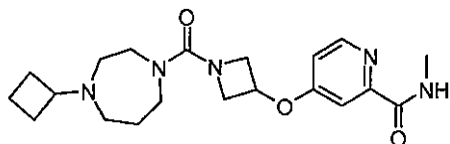
LCMSデータ：計算値 MH^+ （４０５）；実測値１００％（ MH^+ ） m/z ４０５， R_t ＝２．９６分

NMRデータ：回転異性体の６：４混合物が観察された： ^1H NMR（５００ MHz， $MeOD$ ） δ ppm ７．５４－７．６３（０．６ H，*d*， $J=8.5$ Hz），７．４７－７．５３（０．４ H，*d*， $J=8.5$ Hz），７．３０－７．３７（０．６ H，*d*， $J=8.5$ Hz），７．２２－７．３０（０．４ H，*d*， $J=8.5$ Hz），４．００－４．３９（２ H，*m*），３．６４－３．９８（２ H，*m*），３．２１－３．６３（１２ H，*m*），２．８５－３．１３（１ H，*m*），２．３１－２．４１（２ H，*m*），１．９９－２．２９（４ H，*m*），１．７３－１．９３（２ H，*m*）。

【０４２５】

実施例１４７ ４－（〔１－〔（４－シクロブチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）カルボニル〕アゼチジン－３－イル〕オキシ）－Ｎ－メチルピリジン－２－カルボキサミドの製造効力範囲Ａ

【化２８３】



同様のやり方（経路４１，一般的手法Ｕ）で、 DMF （２ｍｌ）中の４－（〔１－〔（４－シクロブチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）カルボニル〕アゼチジン－３－イル〕オキシ）ピリジン－２－カルボキサミド（１５ｍｇ，４０ μ ｍｏｌ）から、分取ＨＰＬＣにより精製した後、表題化合物（１０ｍｇ，５０％）を無色油状物として得た（ TFA 塩）。

LCMSデータ：計算値 MH^+ （３８８）；実測値１００％（ MH^+ ） m/z ３８８， R_t ＝２．２３分

NMRデータ： ^1H NMR（５００ MHz， $MeOD$ ） δ ppm ８．４９（１ H，*d*， $J=4.7$ Hz），７．５２－７．５７（１ H，*m*），７．０３－７．０８（１ H，*m*），５．１８－５．２４（１ H，*m*），４．５８－４．６５（１ H，*m*），４．４３－４．４９（１ H，*m*），４．１４－４．２１（１ H，*m*），４．０１－４．０７（１ H，*m*），３．９１－３．９８（１ H，*m*），３．７０－３．７９（１ H，*m*），３．４１－３．６１（５ H，*m*），２．９８（５ H，*m*），２．３３－２．４２（２ H，

10

20

30

40

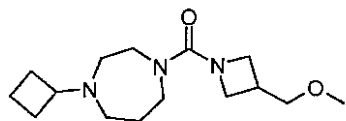
50

m), 2.05 - 2.31 (4 H, m), 1.76 - 1.94 (2 H, m).

【0426】

実施例148 1-シクロブチル-4- { [3-(メトキシメチル) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化284】



10

同様のやり方（経路41，一般的手法U）で、DMSO（2ml）中の {1- [（4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル）カルボニル] アゼチジン-3-イル} メタノール（20mg，74μmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を得た（6mg，30%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（282）；実測値90%（MH⁺）m/z 282，Rt = 3.60分

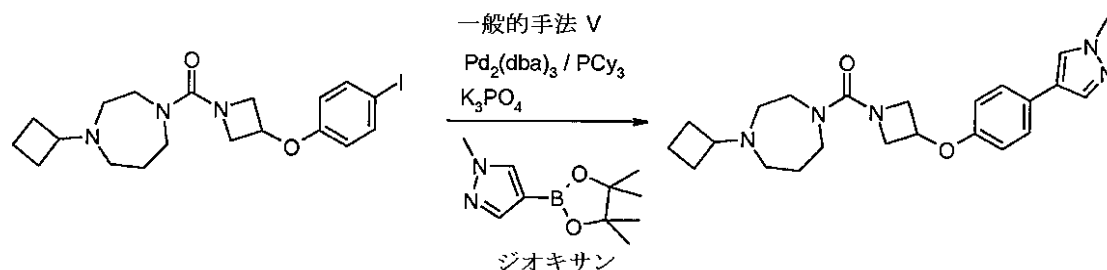
NMRデータ：¹H NMR（500 MHz，CDCl₃）δ ppm 4.04（2 H，t，J=8.3 Hz），3.70（2 H，d，J=8.2，5.6 Hz），3.53（2 H，d，J=7.0 Hz），3.43 - 3.47（2 H，m），3.35 - 3.41（5 H，m），2.73 - 2.88（2 H，m），2.47 - 2.55（2 H，m），2.38 - 2.46（2 H，m），1.98 - 2.08（2 H，m），1.77 - 1.93（4 H，m），1.56 - 1.75（2 H，m）。

【0427】

20

経路42

【化285】



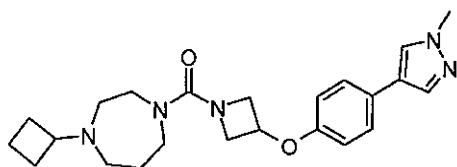
30

【0428】

一般的手法V：

実施例149 1-シクロブチル-4-（ {3- [4-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェノキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル） -1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化286】



40

1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（21mg，101μmol）、トリシクロヘキシルホスフィン（3.1mg，11μmol）及びPd₂（dba）₃（4.2mg，5μmol）を窒素雰囲気下でジオキサン（0.25ml）に溶解した。固形物1-シクロブチル-4- { [3-（4-ヨードフェノキシ）アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパン（42mg，92μmol）、続いてK₃PO₄（1.27M水溶液122μl，156μmol）を加えた。反応液を室温で30分間、次いで110℃で16時間攪拌した。反応液をジクロロメタン（30ml）で希釈し、セライトを通して濾過し、飽和NaHCO₃

50

O₃ (15 ml) で2回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物をFCC (DCM/MeOH/NH₃ 98:2:1~90:10:1の勾配) により精製し、次いで再結晶 (ヘプタン/EtOAc) して表題生成物を白色固形物として得た (16 mg, 42%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (410); 実測値99% (MH⁺) m/z 410, Rt = 2.63分

NMRデータ: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69 (1 H, s), 7.53 (1 H, s), 7.38 (2 H, d, J=8.7 Hz), 6.75 (2 H, d, J=8.7 Hz), 4.82 - 4.99 (1 H, m), 4.34 (2 H, dd, J=9.3, 6.5 Hz), 4.05 (2 H, dd, J=9.4, 4.1 Hz), 3.94 (3 H, s), 3.35 - 3.53 (4 H, m), 2.73 - 2.93 (1 H, m), 2.34 - 2.59 (4 H, m), 1.95 - 2.14 (2 H, m), 1.47 - 1.95 (6 H, m).

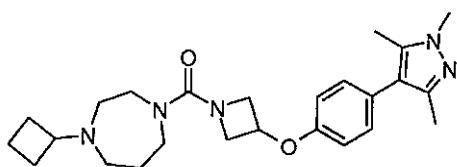
10

【0429】

以下の化合物は、上の経路42、一般的手法Vに記載された通り製造した。

実施例150 1-シクロブチル-4-({3-[4-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化287】



20

同様のやり方 (経路42, 一般的手法V) で、1-シクロブチル-4-({[3-(4-ヨードフェノキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパン (42 mg, 92 μmol) 及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (24 mg, 101 μmol) から、シリカFCCにより精製した後、表題化合物 (15 mg, 37%) を黄色油状物として得た。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (438); 実測値98% (MH⁺) m/z 438, Rt = 2.70分

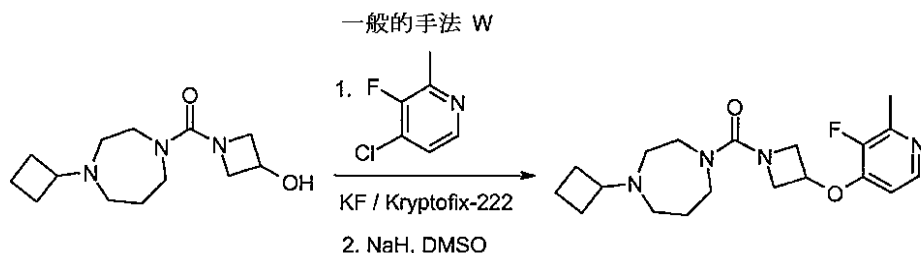
NMRデータ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15 (2 H, d, J=8.7 Hz), 6.79 (2 H, d, J=8.7 Hz), 4.88 - 4.95 (1 H, m), 4.35 (2 H, dd, J=9.3, 6.7 Hz), 4.07 (2 H, dd, J=9.5, 4.3 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.39 - 3.52 (4 H, m), 2.78 - 2.90 (1 H, m), 2.48 - 2.57 (2 H, m), 2.38 - 2.47 (2 H, m), 2.22 (6 H, d, J=3.1 Hz), 1.98 - 2.08 (2 H, m), 1.74 - 1.92 (4 H, m), 1.54 - 1.73 (2 H, m).

30

【0430】

経路43

【化288】



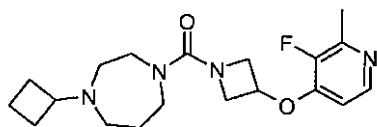
40

【0431】

一般的手法W:

実施例151 1-シクロブチル-4-({3-[(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 2 8 9】



K F (73 mg, 1.25 mmol) を真空下で2時間乾燥し、次いで密閉管において DMSO (3 ml) 中のKryptofix-222 (282 mg, 0.75 mmol) 及び4-クロロ-3-フルオロ-2-メチルピリジン (40 mg, 0.28 mmol) と共に120℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、NaH (鉱油中60%分散の100 mg, 2.5 mmol) 及び1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール (63 mg, 0.25 mmol) を加え、そしてさらに8時間撹拌した。反応液をEtOAc (30 ml) で希釈し、そして飽和NaHCO₃ (3×15 ml) で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物をFCC (DCM/MeOH/NH₃ 98:2:1~90:10:1の勾配) により精製して表題化合物 (32 mg, 35%) を黄色油状物として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (363)；実測値99% (MH⁺) m/z 363, Rt = 3.76分 (高pH法)

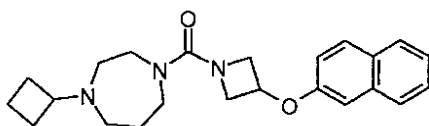
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.07 (1 H, d, J=5.5 Hz), 6.37 - 6.47 (1 H, m), 4.88 - 4.98 (1 H, m), 4.32 (2 H, dd, J=9.7, 6.6 Hz), 4.05 (2 H, dd, J=9.7, 4.0 Hz), 3.32 - 3.46 (4 H, m), 2.75 - 2.85 (1 H, m), 2.41 - 2.49 (5 H, m), 2.33 - 2.41 (2 H, m), 1.92 - 2.05 (2 H, m), 1.70 - 1.89 (4 H, m), 1.58 (2 H, m).

【0432】

以下の化合物は、上の経路43、一般的手法に記載された通り製造した。

実施例152 1-シクロブチル-4-{[3-(ナフタレン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 2 9 0】



同様のやり方 (経路43、一般的手法W) で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール (30 mg, 0.12 mmol) 及び2-クロロナフタレン (39 mg, 0.24 μmol) から分取HPLCにより精製した後、表題化合物を得た (7 mg, 10%)。

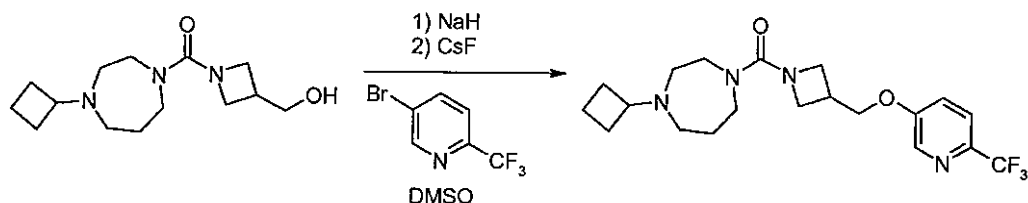
LCMSデータ：計算値MH⁺ (380)；実測値79% (MH⁺) m/z 380, Rt = 3.17分 NMRにより約95%の純度が観察された。

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 (2 H, d, J=8.8 Hz), 7.71 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.44 - 7.50 (1 H, m), 7.35 - 7.41 (1 H, m), 7.12 (1 H, dd, J=9.0, 2.6 Hz), 6.83 (1 H, d, J=2.4 Hz), 5.01 - 5.11 (1 H, m), 4.59 (1 H, dd, J=9.1, 6.9 Hz), 4.29 - 4.40 (1 H, m), 4.25 (1 H, dd, J=9.4, 3.9 Hz), 3.93 - 4.06 (2 H, m), 3.40 - 3.64 (5 H, m), 3.28 - 3.39 (1 H, m), 2.84 - 2.95 (1 H, m), 2.41 - 2.71 (4 H, m), 2.10 - 2.29 (3 H, m), 1.84 - 1.96 (1 H, m), 1.64 - 1.79 (1 H, m).

【0433】

経路44

【化 2 9 1】

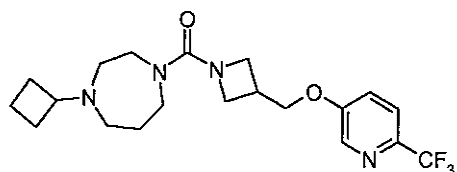


【0 4 3 4】

実施例 153 1-シクロブチル-4- { [3 - ({ [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] オキシ} メチル) アゼチジン-1-イル] カルボニル} -1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

10

【化 2 9 2】



DMSO (1 ml) 中の { 1 - [(4 - シクロブチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) カルボニル] アゼチジン - 3 - イル } メタノール (20 mg, 74 μmol) の溶液に NaH (鉱油中 60 % 分散の 6 mg, 0.15 mmol) を加えた。30 分後、CsF (12 mg, 74 μmol) 及び 5 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチルピリジン (34 mg, 0.15 mmol) を加え、そして混合物を 85 °C で 2 時間加熱した。反応液を室温に冷却し、ジクロロメタン (20 ml) で希釈し、水 (20 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄) 、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して表題化合物を得た (14 mg, 45 %) 。

20

LCMS データ : 計算値 MH⁺ (413) ; 実測値 86 % (MH⁺) m/z 413, Rt = 2.87 分

NMR により 95 % の純度が観察された。

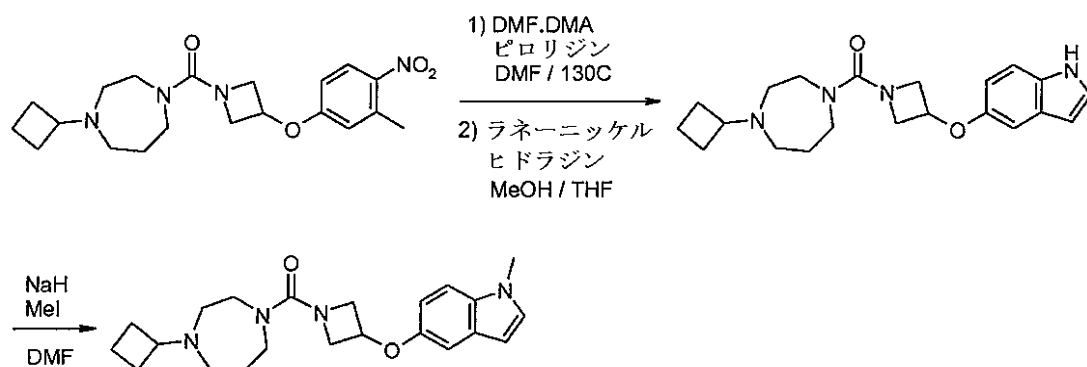
NMR データ : ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.42 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.66 (1 H, d, J=8.6 Hz), 7.33 (1 H, dd, J=8.7, 2.5 Hz), 4.32 (1 H, m), 4.23 (2 H, d, J=6.4 Hz), 4.07 - 4.14 (1 H, m), 4.00 - 4.06 (1 H, m), 3.91 - 4.00 (1 H, m), 3.79 (1 H, dd, J=8.4, 5.5 Hz), 3.48 - 3.63 (3 H, m), 3.30 - 3.48 (3 H, m), 3.06 - 3.18 (1 H, m), 2.84 - 2.96 (1 H, m), 2.59 - 2.70 (1 H, m), 2.41 - 2.59 (3 H, m), 2.11 - 2.31 (3 H, m), 1.85 - 1.97 (1 H, m), 1.67 - 1.82 (1 H, m) 。

30

【0 4 3 5】

経路 4 5

【化 2 9 3】

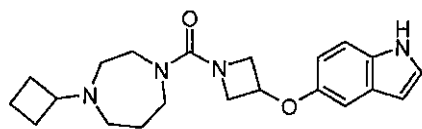


40

【0 4 3 6】

50

実施例 154 5-（{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-1H-インドールの製造 効力範囲 A
【化 294】



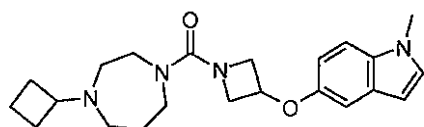
DMF (2 ml) 中の 1-シクロブチル-4- { [3- (3-メチル-4-ニトロフェノキシ) アゼチジン-1-イル] カルボニル } -1,4-ジアゼパン (40 mg, 0.16 mmol) の攪拌溶液に 130℃ で DMF・DMA (100 μl, 0.75 mmol) 及びピロリジン (100 μl, 0.75 mmol) を一度に加えた。懸濁液を 130℃ で 2 時間攪拌してから室温に冷却しそして減圧で濃縮した。残留物を THF/MeOH 1:1 (4 ml) に溶解し、そしてラネーニッケル (0.7 ml, H₂O 中の 50 w/v %) 及びヒドラジン (0.7 ml, THF 中 1 M 溶液) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌してからセライトを通して濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物を FCC (DCM/MeOH/NH₃ 98:2:1~95:5:1 の勾配) で精製して表題化合物 (43 mg, 37 %) を淡褐色油状物として得た。

LCMS データ: 計算値 MH⁺ (369); 実測値 98% (MH⁺) m/z 369, Rt = 4.12 分

NMR データ: ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (1 H, br. s.), 7.16 - 7.28 (1 H, m), 7.12 (1 H, m), 6.64 - 6.83 (2 H, m), 6.38 (1 H, m), 4.84 (1 H, m), 4.27 (2 H, dd, J=9.7, 6.4 Hz), 4.00 (2 H, dd, J=9.8, 4.3 Hz), 3.27 - 3.47 (4 H, m), 2.66 - 2.84 (1 H, m), 2.27 - 2.52 (4 H, m), 1.86 - 2.07 (2 H, m), 1.44 - 1.86 (6 H, m).

【0437】

実施例 155 5-（{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-1-メチル-1H-インドールの製造 効力範囲 A
【化 295】



DMF (2 ml) 中の 5-（{1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-1H-インドール (30 mg, 81 μmol) の攪拌溶液に室温で NaH (鉱油中 60% 分散の 4 mg, 97 μmol) を一度に加えた。懸濁液を窒素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌してから 0℃ に冷却し、そして MeI (6 μl, 97 μmol) を加えた。反応液を室温に温まるのにまかせ、16 時間攪拌してからジクロロメタン (30 ml) で希釈し、そして飽和 NaHCO₃ (15 ml) で 2 回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして減圧で濃縮した。残留物を FCC (DCM/MeOH/NH₃ 98:2:1~90:10:1 の勾配) により精製して表題化合物 (23 mg, 74 %) を淡褐色油状物として得た。

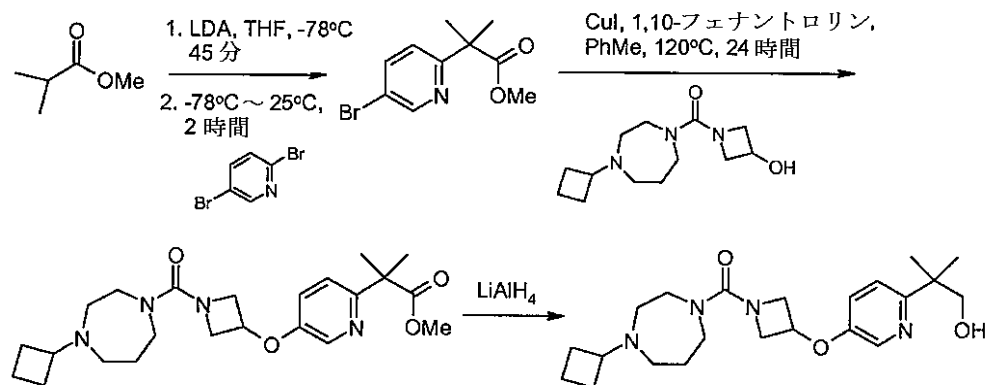
LCMS データ: 計算値 MH⁺ (383); 実測値 99% (MH⁺) m/z 383, Rt = 2.89 分

NMR データ: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.15 (1 H, d, J=8.7 Hz), 6.93 - 6.98 (1 H, d, J=3.1 Hz), 6.71 - 6.79 (2 H, m), 6.31 (1 H, d, J=3.1 Hz), 4.81 - 4.90 (1 H, m), 4.27 (2 H, dd, J=9.2, 6.6 Hz), 4.00 (2 H, dd, J=9.3, 4.3 Hz), 3.69 (3 H, s), 3.37 - 3.43 (2 H, m), 3.35 (2 H, m), 2.77 (1 H, m), 2.41 - 2.49 (2 H, m), 2.32 - 2.39 (2 H, m), 1.96 (2 H, m), 1.70 - 1.83 (4 H, m), 1.48 - 1.64 (2 H, m).

【0438】

経路 46

【化 2 9 6】

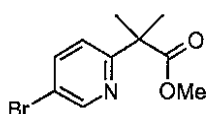


10

【0 4 3 9】

メチル 2- (5-ブロモピリジン-2-イル) -2-メチルプロパノエートの製造

【化 2 9 7】



20

ジイソプロピルアミン (0.45 ml, 3.17 mmol) を窒素雰囲気下で THF (10 ml) に溶解し、そして -10°C に冷却した。n-BuLi (2.64 ml, 3.17 mmol, THF 中の 1.2 M 溶液) を 5 分かけて滴加した。反応混合物を -10°C で 30 分間攪拌し、その後、反応混合物を -78°C に冷却した。メチルイソブチレート (0.36 ml, 3.17 mmol) を 5 分かけて滴加した。攪拌を -78°C で 45 分間続けた。THF (10 ml) 中の 2,5-ジブロモピリジン (0.5 g, 2.11 mmol) を加え、そして室温に温まるのにまかせ、そして混合物を 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液の添加によりクエンチし、DCM (3 × 20 ml) 中に抽出し、合わせた有機物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上で FCC [溶離液としてヘプタン/EtOAc 19:1] により精製して表題化合物を無色油状物として得た (195 mg, 36%)。

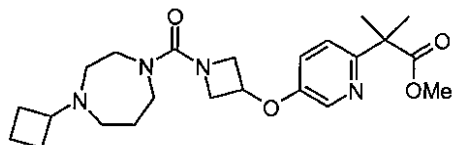
30

LCMS データ: 計算値 MH⁺ (258/260); 実測値 97% m/z (258/260), Rt = 1.92 分NMR データ: ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.60 (1 H, s), 7.77 (1 H, dd, J=5.10 Hz), 7.21 (1 H, d, J=10 Hz), 3.68 (3 H, s), 1.60 (6 H, s)。

【0 4 4 0】

実施例 155a メチル 2- [5- ({1- [(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] -2-メチルプロパノエートの製造

【化 2 9 8】



40

同様のやり方 (経路 21, 一般的手法 J) で、1- [(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール (383 mg, 1.51 mmol)、メチル 2- (5-ブロモピリジン-2-イル) -2-メチルプロパノエート (195 mg, 0.755 mmol)、CuI (7.2 mg, 0.038 mmol)、1,10-フェナントロリン (13.6 mg, 0.0755 mmol) 及び Cs₂CO₃ (0.49 g, 1.51 mmol) から、分取 HPLC により精製した後、表題化合物を黄色油状

50

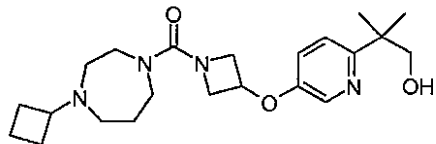
物として得 (LCMS UV 純度 62%) (110 mg)、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (431)；実測値62% (MH^+) m/z 431, R_t = 1.22分

【0441】

実施例156 2-[5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] -2-メチルプロパン-1-オール¹の製造 効力範囲A

【化299】



10

窒素雰囲気下でTHF (1 ml) 中のLiAlH₄の0℃溶液 (0.56 ml, 0.562 mmol, THF中1M) にTHF (1 ml) 中のメチル2-[5-({1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] -2-メチルプロパノエート (110 mg, UV 純度 62%) を加えた。30分後、反応混合物のTLC分析は、出発物質の消費完了を示した。水 (1 ml)、2M NaOH (1 ml) 及び水 (1 ml) を反応混合物に注意深く加えた。混合物をEtOAc (20 ml) で希釈し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上でFCC [DCM中の5%メタノール性アンモニア (7N) で溶離する] により精製して表題化合物を無色油状物として得た (34.5 mg)。

20

LCMSデータ：計算値 MH^+ (403)；実測値97% m/z (403), R_t = 2.14分

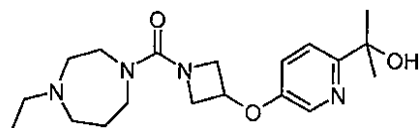
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.04 (1 H, d, $J=5$ Hz), 7.28 (1 H, d, $J=10$ Hz), 7.10 (1 H, dd, $J=5$ 10Hz), 4.92-4.97 (1 H, m), 4.73 (1 H, br s), 4.37 (2 H, dd, $J=5$ 10 Hz), 4.07 (2 H, dd, $J=5$ 10 Hz), 3.74 (2 H, s), 3.42-3.51 (4 H, m), 2.84-2.90 (1 H, m), 2.44-2.50 (4 H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 1.81-1.92 (4 H, m), 1.62-1.73 (2 H, m) 1.33 (6 H, s)。

【0442】

以下の化合物は、上の経路20、一般的手法Iに記載された通り製造した。

実施例157 2-[5-({1-[(4-エチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール¹の製造 効力範囲A

【化300】



40

同様のやり方 (経路20, 一般的手法I) で、1-[(4-エチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール (90 mg, 0.40 mmol) 及び2-(5-フルオロピリジン-2-イル) プロパン-2-オール (95 mg, 0.44 mmol) を用いて表題化合物を得た。処理後の粗物質 (53 mg) から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物 (35.6 mg) として得た。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (363)；実測値100% (MH^+) m/z 363, R_t = 3.48分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 7.32 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.08 - 7.14 (1 H, m), 4.91 - 4.98 (1 H, m), 4.62 (1 H, br. s.), 4.36 (2 H, dd, $J=9.5, 6.6$ Hz), 4.06 (2 H, dd, $J=9.5, 4.1$ Hz), 3.46 - 3.52 (2 H, m), 3.42 (2 H, m), 2.68 - 2.75 (2 H, m), 2.60 - 2.67 (2 H, m), 2.56 (2 H, q), 1.86 - 1.9

50

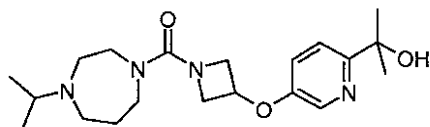
6 (2 H, m), 1.53 (6 H, s), 1.07 (3 H, t, J=7.1 Hz).

【0443】

実施例158 2- {5- [(1- { [4- (1-メチルエチル) -1,4-ジアゼパン-1-イル] カルボニル} アゼチジン-3-イル) オキシ] ピリジン-2-イル} プロパン-2-オール

の製造 効力範囲A

【化301】



10

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1- { [4- (1-メチルエチル) -1,4-ジアゼパン-1-イル] カルボニル} アゼチジン-3-オール（100mg，0.41mmol）及び2- (5-フルオロピリジン-2-イル) プロパン-2-オール（90mg，0.41mmol）を用いて表題化合物を得た。後処理後の粗物質（50mg）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物（17.7mg）として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (377)；実測値100% (MH⁺) m/z 377, Rt = 3.86分

NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.32 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.12 (1 H, d, J=2.7 Hz), 4.89 - 5.00 (1 H, m), 4.63 (1 H, s), 4.32 - 4.42 (2 H, m), 4.06 (2 H, dd, J=9.4, 4.0 Hz), 3.37 - 3.50 (4 H, m), 2.85 - 2.99 (1 H, m), 2.54 - 2.76 (4 H, m), 1.77 - 1.92 (2 H, m), 1.53 (6 H, s), 1.01 (6 H, d, J=6.4 Hz).

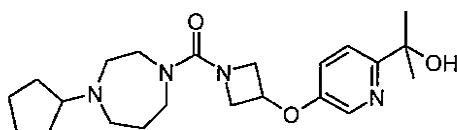
20

【0444】

実施例159 2- [5- ({1- [(4-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-イル} オキシ) ピリジン-2-イル] プロパン-2-オール

の製造 効力範囲C

【化302】



30

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1- [(4-シクロペンチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（100mg，0.41mmol）及び2- (5-フルオロピリジン-2-イル) プロパン-2-オール（90mg，0.41mmol）を用いて表題化合物を得た。後処理後の粗物質（38mg）から分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物（19.3mg）として得た。

LCMSデータ：計算値MH⁺ (403)；実測値99% (MH⁺) m/z 403, Rt = 4.08分

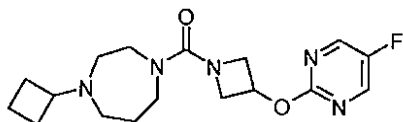
NMRデータ：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.32 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.09 - 7.14 (1 H, m), 4.91 - 4.98 (1 H, m), 4.63 (1 H, s), 4.31 - 4.42 (2 H, m), 4.02 - 4.11 (2 H, m), 3.46 - 3.54 (2 H, m), 3.43 (2 H, t), 2.63 - 2.79 (5 H, m), 1.77 - 1.95 (4 H, m), 1.63 - 1.72 (2 H, m), 1.58 (2 H, br. s.), 1.53 (6 H, s), 1.33 - 1.45 (2 H, m).

40

【0445】

実施例160 1-シクロブチル-4- ({3- [(5-フルオロピリミジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル) -1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 3 0 3】



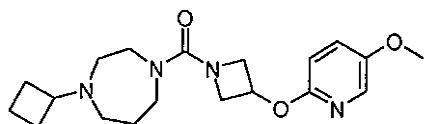
同様のやり方（経路 2 0，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（1.49 g, 5.9 mmol）及び 2-クロロ-5-フルオロピリミジン（856 mg, 6.48 mmol）から、FCC により精製した後、表題化合物を橙色固形物として得た（1.10 g, 54%）。
LCMS データ：計算値 MH^+ (350)；実測値 100% (MH^+) m/z 350, R_t = 2.23 分

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.54 (2 H, s), 5.27 - 5.39 (1 H, m), 4.42 (2 H, dd, $J=9.8, 6.7$ Hz), 4.04 (2 H, dd, $J=9.8, 4.2$ Hz), 3.38 - 3.53 (4 H, m), 2.86 - 2.99 (1 H, m), 2.39 - 2.63 (4 H, m), 2.02 - 2.15 (2 H, m), 1.79 - 1.96 (4 H, m), 1.61 - 1.75 (2 H, m).

【0 4 4 6】

実施例 1 6 1 1-シクロブチル-4-({3-[(5-メトキシピリジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 A

【化 3 0 4】



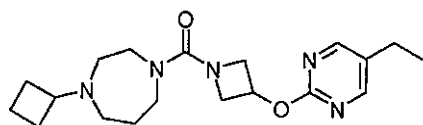
同様のやり方（経路 2 0，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（100 mg, 0.40 mmol）及び 2-ブロモ-5-メトキシピリジン（82 mg, 0.43 mmol）から、FCC により精製した後、表題化合物を淡黄色油状物として得た（17 mg, 12%）。
LCMS データ：計算値 MH^+ (361)；実測値 83% (MH^+) m/z 361, R_t = 2.54 分

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 7.22 (1 H, dd, $J=8.9, 3.1$ Hz), 6.70 (1 H, d, $J=9.0$ Hz), 5.17 - 5.34 (1 H, m), 4.23 - 4.43 (2 H, m), 3.98 (2 H, m), 3.80 (3 H, s), 3.33 - 3.51 (4 H, m), 2.73 - 2.93 (1 H, m), 2.34 - 2.59 (4 H, m), 1.94 - 2.12 (2 H, m), 1.70 - 1.94 (4 H, m), 1.52 - 1.70 (2 H, m).

【0 4 4 7】

実施例 1 6 2 1-シクロブチル-4-({3-[(5-エチルピリミジン-2-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル} カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲 C

【化 3 0 5】



同様のやり方（経路 2 0，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) カルボニル] アゼチジン-3-オール（70 mg, 0.28 mmol）及び 2-クロロ-5-エチルピリミジン（43 mg, 0.30 mmol）から、FCC により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（54 mg, 55%）。
LCMS データ：計算値 MH^+ (360)；実測値 96% (MH^+) m/z 360, R_t = 3.40 分

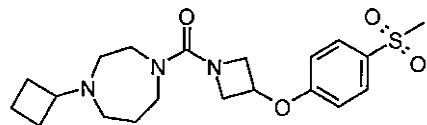
^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.58 (1 H, d, $J=3.2$ Hz), 8.06 (1 H, d, $J=3.1$ Hz), 5.05 (1 H, m), 4.29 (1 H, dd, $J=13.7, 2.9$ Hz), 4.04 (1 H, dd, $J=13.9, 8.9$ Hz), 3.93 (1 H, dd, $J=12.4, 9.0$ Hz), 3.57 (1 H, dd, $J=12.4, 5.6$ Hz), 3.44 - 3.52 (4 H, m),

2.96 (1 H, m), 2.44 - 2.60 (6 H, m), 2.04 - 2.16 (2 H, m), 1.81 - 1.94 (4 H, m), 1.62 - 1.77 (2 H, m), 1.23 (3 H, t, J=7.6 Hz).

【0448】

実施例 163 1-シクロブチル-4-({3-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化306】



10

同様のやり方（経路20，一般的手法I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（100mg，0.40mmol）及び4-フルオロフェニルメチルスルホン（78mg，0.43mmol）から、分取HPLCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（16mg，10%）。

LCMSデータ：計算値MH⁺（408）；実測値100%（MH⁺）m/z 408，Rt = 3.94分

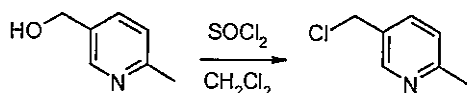
¹H NMR（500 MHz，MeOD）δ 8.12（2 H，d，J=8.9 Hz），7.27（2 H，d，J=8.8 Hz），5.27 - 5.39（1 H，m），4.68（2 H，dd，J=9.3，6.6 Hz），4.25（2 H，dd，J=9.5，3.8 Hz），3.63 - 3.78（4 H，m），3.24 - 3.35（4 H，m），2.72 - 3.04（4 H，m），2.29 - 2.41（2 H，m），2.07 - 2.22（4 H，m），1.82 - 2.03（2 H，m）。

20

【0449】

経路47

【化307】

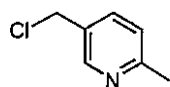


【0450】

5-(クロロメチル)-2-メチルピリジンの製造

30

【化308】



ジクロロメタン（10ml）中の（6-メチル-3-ピリジニル）メタノール（166mg，1.35mmol）の攪拌溶液に塩化チオニル（108μl，1.48mmol）を加えて無色の溶液を得た。30分後、混合物を濃縮して褐色の固形物（240mg，定量的収率）を得、それを精製することなく次の工程に直接用いた。

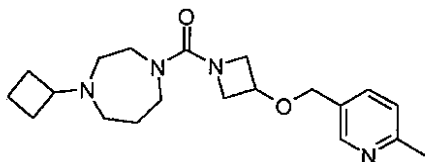
¹H NMR（500 MHz，CDCl₃）δ 8.79（1 H，br. s.），8.55（1 H，dd，J=8.3，1.6 Hz），7.93（1 H，d，J=8.4 Hz），4.89（2 H，s），2.77（3 H，s）。

40

【0451】

実施例 164 1-シクロブチル-4-({3-[(6-メチルピリジン-3-イル)メトキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)-1,4-ジアゼパンの製造 効力範囲A

【化 3 0 9】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、1-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]アゼチジン-3-オール（317 mg, 1.35 mmol）及び 5-(クロロメチル)-2-メチルピリジン（240 mg, 1.35 mmol）から、FCCにより精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（22 mg, 5%）。

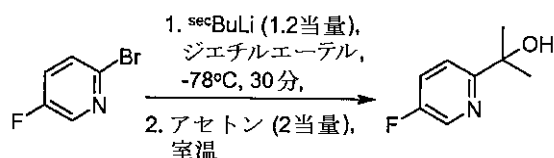
LCMSデータ：計算値 MH^+ (359)；実測値99% (MH^+) m/z 359, R_t = 3.79分

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (1 H, d, $J=1.4$ Hz), 7.58 (1 H, dd, $J=7.9, 2.0$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 4.44 (2 H, s), 4.27 - 4.36 (1 H, m), 4.03 - 4.16 (2 H, m), 3.83 - 3.96 (2 H, m), 3.32 - 3.48 (4 H, m), 2.75 - 2.89 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.36 - 2.52 (4 H, m), 1.97 - 2.09 (2 H, m), 1.75 - 1.89 (4 H, m), 1.55 - 1.75 (2 H, m).

【0 4 5 2】

経路 4 8

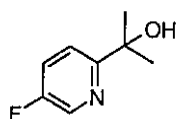
【化 3 1 0】



【0 4 5 3】

2-(5-フルオロピリジン-2-イル)プロパン-2-オールの製造

【化 3 1 1】



窒素雰囲気下、 $-78^\circ C$ でジエチルエーテル（20 ml）中の2-ブロモ-5-フルオロピリジン（1.0 g, 5.7 mmol）の攪拌溶液に $^{sec}BuLi$ （ヘプタン中の1.4 M溶液4.87 ml, 6.8 mmol）を加えた。生成した暗橙色溶液を $-78^\circ C$ で30分間攪拌し、次いでアセトン（0.84 ml, 11.4 mmol）を滴加した。さらに1時間後、反応温度を室温に高めて透明な黄色溶液を得た。これを水（2 ml）でクエンチし、EtOAc（30 ml）で希釈し、そして水（ 2×20 ml）で洗浄し、乾燥（ $MgSO_4$ ）、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカFCC（溶離液；ヘキサン/ジエチルエーテル9：1～4：6の勾配を用いる）により精製して表題生成物を無色油状物として得た（395 mg, 45%）。

LCMSデータ：計算値 MH^+ (156)；実測値78% (MH^+) m/z 156, R_t = 0.91分

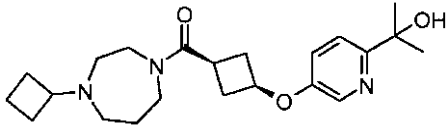
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 7.36 - 7.48 (2 H, m), 4.48 (1 H, br. s.), 1.55 (6 H, s).

【0 4 5 4】

以下の化合物は、上の経路 20、一般的手法 I に記載された通り製造した。

実施例 165 2-[5-({cis-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブチル} オキシ)ピリジン-2-イル]プロパン-2-オールの製造 効力範囲 A

【化 3 1 2】



同様のやり方（経路 20，一般的手法 I）で、cis-3-[(4-シクロブチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)カルボニル]シクロブタノール（50 mg, 0.20 mmol）及び 2-(5-フルオロピリジン-2-イル)プロパン-2-オール（31 mg, 0.20 mmol）から、シリカ F C C により精製した後、表題化合物を無色油状物として得た（4 mg, 5%）。

10

LCMS データ：計算値 MH^+ (388)；実測値 100% (MH^+) m/z 388, R_t = 1.87 分

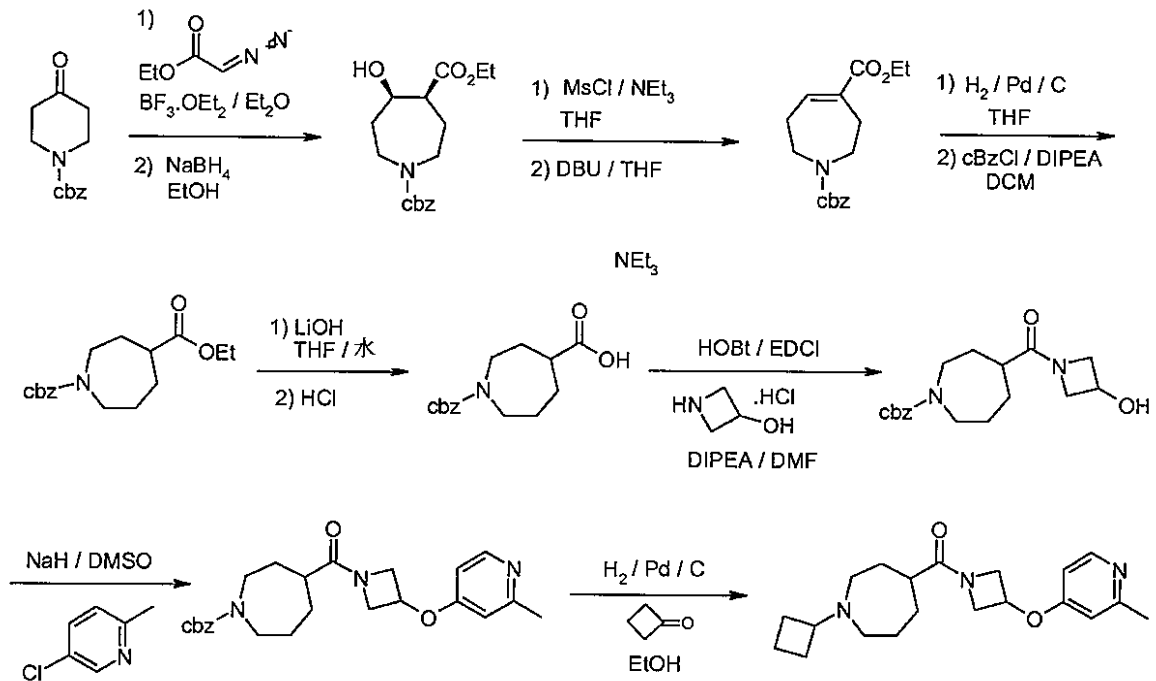
^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.07 (1 H, d, $J=2.8$ Hz), 7.57 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.29 (1 H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz), 4.68–4.76 (1 H, m), 3.54–3.63 (4 H, m), 3.09–3.18 (1 H, m), 2.88–2.97 (1 H, m), 2.71–2.78 (2 H, m), 2.51–2.59 (2 H, m), 2.44–2.49 (2 H, m), 2.32–2.39 (2 H, m), 2.04–2.12 (2 H, m), 1.81–1.93 (4 H, m), 1.63–1.72 (2 H, m), 1.51 (6 H, s).

【0 4 5 5】

経路 4 9

【化 3 1 3】

20



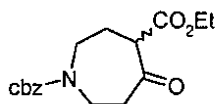
30

【0 4 5 6】

40

1-ベンジル 4-エチル 5-オキサゼパン-1,4-ジカルボキシレート の製造

【化 3 1 4】



−78℃でジエチルエーテル（100 ml）中のベンジル 4-オキソ-1-ピペラジンカルボキシレート（11.7 g, 50.3 mmol）の懸濁液にジアゾ酢酸エチル（6.84 ml, 65.3 mmol）、続いて $BF_3 \cdot OEt_2$ （6.30 ml, 50.3 mmol）を加えた。1 時間後、反応液を室温に高めて透明な黄色溶液を得た。さらなる気体発

50

生が観察されなくなるまで、 K_2CO_3 の飽和水溶液を滴加した。有機層を分離し、そして飽和水性 K_2CO_3 （ $2 \times 50\text{ ml}$ ）で洗浄し、乾燥し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、そして濃縮して表題生成物を黄色油状物として得た（ 16.5 g ，定量的収率）。生成物をさらに精製することなく用いた。

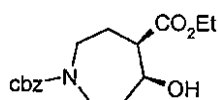
LCMSデータ：計算値 MH^+ （320）；実測値85%（ MH^+ ） m/z 320, $R_t = 1.92$ 分

^1H NMR（500 MHz, $CDCl_3$ ） δ 7.27 - 7.40（5 H, m），5.05 - 5.19（2 H, m），4.13 - 4.30（2 H, m），3.84 - 3.98（1 H, m），3.67 - 3.84（2 H, m），3.34 - 3.57（2 H, m），2.62 - 2.93（2 H, m），1.98 - 2.14（2 H, m），1.18 - 1.34（3 H, m）。

【0457】

1-ベンジル-4-エチル-5-ヒドロキシアゼパン-1,4-ジカルボキシレートの製造

【化315】



$NaBH_4$ （ 1.96 g ， 51.7 mmol ）を、 0°C で $EtOH$ （ 150 ml ）中の1-ベンジル-4-エチル-5-オキサゼパ-1,4-ジカルボキシレート（ 16.5 g ， 51.7 mmol ）の攪拌溶液に少しずつ加えた。10分後、反応液を室温に高め、そしてさらに30分間攪拌した。水性酒石酸ナトリウムカリウム（ 10 ml ）の飽和溶液を滴加することによって反応液をクエンチした。生成した固形物を分離し、そして濾液は濃縮した。生成した残留物をジクロロメタン（ 150 ml ）で希釈し、そして飽和水性酒石酸ナトリウムカリウム（ 50 ml ）、水（ $2 \times 50\text{ ml}$ ）で洗浄し、乾燥し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、そして減圧で濃縮した。粗物質のNMR分析は、ジアステレオ異性体の3：1混合物を示した。残留物をシリカFCC（溶離液；ヘキサン/ $EtOAc$ 4：1～1：1の勾配を用いる）により精製して表題生成物の主要なシンジアステレオ異性体を無色油状物として得た（ 5.3 g ，32%）。

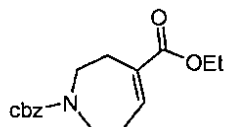
LCMSデータ：計算値 MH^+ （322）；実測値97%（ MH^+ ） m/z 322, $R_t = 1.83$ 分

^1H NMR（500 MHz, $MeOD$ ） δ 7.27 - 7.40（5 H, m），5.05 - 5.19（2 H, m），4.13 - 4.30（2 H, m），3.84 - 3.98（1 H, m），3.67 - 3.84（2 H, m），3.34 - 3.57（2 H, m），2.62 - 2.93（2 H, m），1.98 - 2.14（2 H, m），1.18 - 1.34（3 H, m）。

【0458】

1-ベンジル-4-エチル-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1,4-ジカルボキシレートの製造

【化316】



THF （ 100 ml ）中の1-ベンジル-4-エチル-5-ヒドロキシアゼパ-1,4-ジカルボキシレート（ 4.4 g ， 13.7 mmol ）の攪拌溶液に $MsCl$ （ 2.58 ml ， 33.6 mmol ）及び TEA （ 5.69 ml ， 40.5 mmol ）を16時間かけて3つの部分に分けて加えた。次いで、混合物を濃縮し、そしてジクロロメタン（ 100 ml ）で希釈した、飽和水性 $NaHCO_3$ （ $2 \times 50\text{ ml}$ ）で洗浄し、乾燥し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、そして再濃縮した。残留物を THF （ 100 ml ）に溶解し、そして DBU （ 3.1 ml ， 20.6 mmol ）を加え、そして生成した混合物を 80°C で1時間加熱した。次いで、反応液を濃縮し、ジクロロメタン（ 100 ml ）で希釈し、飽和水性 $NaHCO_3$ （ $3 \times 30\text{ ml}$ ）で洗浄し、乾燥し（ $MgSO_4$ ）、濾過し、そして再濃縮した。残留物をシリカFCC（溶離液；ヘキサン/ $EtOAc$ 9：1～7：3の勾配を用

10

20

30

40

50

いる)により精製して表題生成物を無色油状物として得た(2.1g, 51%)。

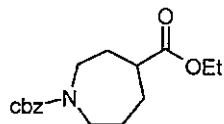
LCMSデータ: 計算値MH⁺ (304); 実測値82% (M+Na⁺) m/z 326, Rt = 2.14分

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.24 - 7.43 (5 H, m), 7.12 (1 H, br. s.), 5.14 (2 H, s), 4.16 (2 H, q, J=7.0 Hz), 3.49 - 3.66 (4 H, m), 2.63 - 2.75 (2 H, m), 2.40 - 2.57 (2 H, m), 1.27 (3 H, t, J=7.0 Hz).

【0459】

1-ベンジル4-エチルアゼパン-1,4-ジカルボキシレートの製造

【化317】



10

THF (70 ml) 中の1-ベンジル4-エチル2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1,4-ジカルボキシレート (890 mg, 2.93 mmol) 及び5% Pd/C (90 mg) の溶液を水素雰囲気下で12時間撹拌した。次いで、混合物をセライト上で濾過し、そして濃縮して無色油状物を得た。これをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0℃に冷却し、そしてDIPEA (1.02 ml, 5.86 mmol)、続いてクロロギ酸ベンジル (0.45 ml, 3.22 mmol) を加えた。添加が完了したら、反応液を室温に高め、そしてさらに1時間撹拌した。次いで、混合物をジクロロメタン (40 ml) で希釈し、そして水 (2×20 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。

20

残留物をシリカFCC (溶離液; ジクロロメタン/MeOH 99:1~90:10の勾配を用いる)により精製して表題生成物を無色油状物として得た (521 mg, 59%)。

LCMSデータ: 計算値MH⁺ (306); 実測値86% (M+Na⁺) m/z 328, Rt = 2.09分

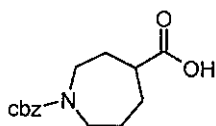
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.28 - 7.42 (5 H, m), 5.07 - 5.20 (2 H, m), 4.02 - 4.17 (2 H, m), 3.59 - 3.68 (1 H, m), 3.47 - 3.57 (1 H, m), 3.34 - 3.47 (2 H, m), 2.42 - 2.54 (1 H, m), 1.76 - 2.10 (4 H, m), 1.57 - 1.73 (2 H, m), 1.23 (3 H, d, J=7.1 Hz).

【0460】

1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アゼパン-4-カルボン酸

30

【化318】



THF (3 ml) 中の1-ベンジル4-エチルアゼパン-1,4-ジカルボキシレート (500 mg, 1.64 mmol) の撹拌溶液に、水 (3 ml) に溶解したLiOH (96 mmol, 2.30 mmol) を加えた。16時間後、混合物を濃縮し、そしてジクロロメタン (30 ml) で希釈し、1M水性HCl (15 ml)、水 (15 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して表題生成物を無色油状物 (372 mg, 82%) として得、それをさらに精製することなく用いた。

40

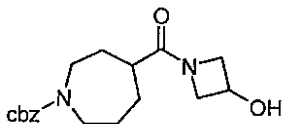
LCMSデータ: 計算値MH⁺ (278); 実測値86% (M+Na⁺) m/z 300, Rt = 1.77分

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.25 - 7.43 (5 H, m), 5.06 - 5.18 (2 H, m), 3.49 - 3.68 (2 H, m), 3.35 - 3.48 (2 H, m), 2.38 - 2.51 (1 H, m), 1.74 - 2.12 (4 H, m), 1.55 - 1.72 (2 H, m).

【0461】

ベンジル4-[(3-ヒドロシアゼチジン-1-イル)カルボニル]アゼパン-1-カルボキシレートの製造

【化 3 1 9】



DMF (5 ml) 中の 1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アゼパン-4-カルボン酸 (317 mg, 1.14 mmol) 攪拌溶液に HOBt (154 mg, 1.14 mmol)、続いて EDCI (218 mg, 1.14 mmol) を加えた。5 分後、DMF (1 ml) 中の 3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩 (138 mg, 1.26 mmol) 及び DIPEA (0.44 ml, 2.51 mmol) の溶液を加え、そして生成した溶液を室温で 12 時間攪拌した。混合物を EtOAc (30 ml) で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ (3 × 15 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカ FCC (溶離液; DCM/MeOH 99:1 ~ 92:8 の勾配を用いる) で精製して表題生成物を無色油状物として得た (265 mg, 70%)。

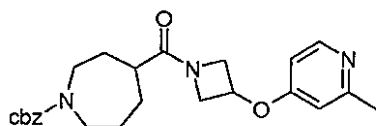
LCMS データ: 計算値 MH⁺ (333); 実測値 100% (M+Na⁺) m/z 355, Rt = 1.56 分

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.26 - 7.42 (5 H, m), 5.05 - 5.22 (2 H, m), 4.48 - 4.60 (1 H, m), 4.23 - 4.41 (1 H, m), 4.09 - 4.20 (1 H, m), 3.84 - 3.98 (1 H, m), 3.54 - 3.76 (3 H, m), 3.33 - 3.48 (2 H, m), 2.33 (1 H, m), 1.69 - 1.99 (4 H, m), 1.46 - 1.69 (2 H, m)。

【0462】

ベンジル 4-({3-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)アゼパン-1-カルボキシレート の製造

【化 3 2 0】



DMSO (2 ml) 中のベンジル 4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)カルボニル]アゼパン-1-カルボキシレート (97 mg, 0.29 mmol) 及び 4-クロロ-2-メチルピリジン (52 µl, 0.46 mmol) の溶液に NaH (鉱油中 60% 分散の 37 mg, 0.93 mmol) を加えた。混合物は、室温で 12 時間、50 °C で 3 時間、そしてさらに室温で 12 時間攪拌した。次いで、反応液を EtOAc (20 ml) で希釈し、そして水 (3 × 10 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカ FCC (溶離液; DCM/MeOH/MeOH 中の 2 M NH₃ 99:1:1 ~ 95:5:1 の勾配を用いる) により精製して表題生成物を無色油状物として得た (35 mg, 29%)。

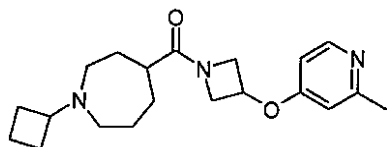
LCMS データ: 計算値 MH⁺ (424); 実測値 96% (MH⁺) m/z 424, Rt = 1.44 分

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.21 - 8.29 (1 H, m), 7.16 - 7.42 (5 H, m), 6.69 - 6.82 (2 H, m), 5.04 - 5.21 (3 H, m), 4.51 - 4.68 (1 H, m), 4.32 - 4.44 (1 H, m), 4.05 - 4.23 (1 H, m), 3.86 - 3.99 (1 H, m), 3.53 - 3.71 (2 H, m), 3.33 - 3.50 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.30 - 2.41 (1 H, m), 1.69 - 2.00 (4 H, m), 1.48 - 1.69 (2 H, m)。

【0463】

実施例 166 1-シクロブチル-4-({3-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}カルボニル)アゼパンの製造 効力範囲 A

【化 3 2 1】



EtOH (4 ml) 中のベンジル 4- ({ 3- [(6-メチルピリジン-3-イル) オキシ] アゼチジン-1-イル } カルボニル) アゼパン-1-カルボキシレート (37 mg, 87 μ mol)、シクロブタノン (13 μ l, 0.18 mmol) 及び 5% Pd/C (5 mg) の混合物を水素雰囲気下で 12 時間撹拌した。次いで、反応液をセライト上で濾過し、そして濃縮した。残留物を EtOAc (30 ml) に溶解し、そして水 (3 $\times$ 15 ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカ FCC (溶離液; DCM/MeOH/MeOH 中の 2 M NH₃ 98:2:1 ~ 90:10:1 の勾配を用いる) により精製して表題生成物を無色油状物として得た (12 mg, 40%)。

LCMS データ: 計算値 MH⁺ (344); 実測値 87% (MH⁺) m/z 344, Rt = 4.20 分

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.24 (1 H, d, J=5.8 Hz), 6.70 - 6.84 (2 H, m), 5.10 - 5.19 (1 H, m), 4.62 - 4.75 (1 H, m), 4.36 - 4.45 (1 H, m), 4.19 - 4.28 (1 H, m), 3.90 - 3.99 (1 H, m), 2.95 - 3.07 (1 H, m), 2.58 - 2.78 (3 H, m), 2.42 - 2.58 (5 H, m), 2.02 - 2.13 (2 H, m), 1.79 - 1.96 (6 H, m), 1.60 - 1.79 (4 H, m).

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/496	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 A
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
			A 6 1 K	31/5377	

(72)発明者 デイヴィッド・ジェイムズ・ハレット

イギリス国マーロウバッキンガムシャーエス エル7 3キューワイ、ホワイトロジクローズ4

(72)発明者 マッスィーモ・コルスィ

イタリア国アイー50142フロレンチェ、ヴィア カドーレ16

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 特開昭61-210031 (JP, A)

特表2005-509627 (JP, A)

国際公開第2007/136324 (WO, A1)

国際公開第2007/080140 (WO, A1)

特表2005-502623 (JP, A)

国際公開第2006/136924 (WO, A1)

J. Chem. Soc.(B), 1971年, 8, 1603-6

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 5 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 5 5

A 6 1 K 3 1 / 5 5 1

A 6 1 P 1 / 0 4

A 6 1 P 3 / 0 4

A 6 1 P 9 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 2

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 4

A 6 1 P 2 5 / 1 6

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 3 7 / 0 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

C 0 7 D 4 0 3 / 1 2

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

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