(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7235742号
(P7235742)

(45)発行日　令和5年3月8日(2023.3.8)

(24)登録日　令和5年2月28日(2023.2.28)

(51)国際特許分類

C07D 205/04 (2006.01)	C07D	205/04	CSP
C07D 211/54 (2006.01)	C07D	211/54	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 29/00 (2006.01)	A61P	29/00	
A61P 37/06 (2006.01)	A61P	37/06	

FI

請求項の数　29　（全315頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-522783(P2020-522783)
(86)(22)出願日　平成30年7月4日(2018.7.4)
(65)公表番号　特表2020-526589(P2020-526589A)
(43)公表日　令和2年8月31日(2020.8.31)
(86)国際出願番号　PCT/EP2018/068077
(87)国際公開番号　WO2019/008025
(87)国際公開日　平成31年1月10日(2019.1.10)
審査請求日　令和3年7月2日(2021.7.2)
(31)優先権主張番号　1710943.0
(32)優先日　平成29年7月7日(2017.7.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号　1713079.0
(32)優先日　平成29年8月15日(2017.8.15)
最終頁に続く

(73)特許権者　520004395
インフレイゾーム リミテッド
アイルランド国，ダブリン ２，８８ ハーコート ストリート
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀 明代
(74)代理人　100191086
弁理士　高橋 香元
(72)発明者　クーパー，マシュー
イギリス国，ケンブリッジ シービー２２ ５エルディー，グレイト シェルフォー
最終頁に続く

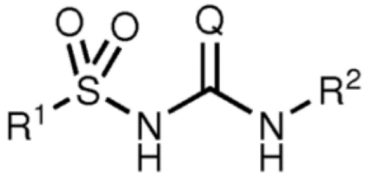
(54)【発明の名称】　新規なスルホンアミドカルボキサミド化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式（Ｉ）：

【化１】



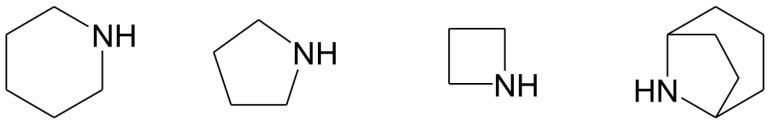
式（Ｉ）

（式中、

Ｑは、Ｏであり、

Ｒ^{1}は、

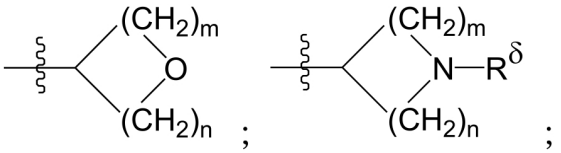
【化２】



から選択される非芳香族複素環基であり、

Ｒ^{1}は、環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着され、Ｒ^{1}は、独立して、ハロ；－ＣＮ；－ＮＯ$_{2}$；－Ｎ$_{3}$；－Ｒ^{β}；－ＯＨ；－ＯＲ^{β}；－ＳＨ；－ＳＲ^{β}；－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{β}；－ＮＨ$_{2}$；－ＮＨＲ^{β}；－Ｎ（Ｒ^{β}）$_{2}$；－ＣＨＯ；－ＣＯＲ^{β}；－ＣＯＯＨ；－ＣＯＯＲ^{β}；－ＯＣＯＲ^{β}；－Ｒ^{α}－ＣＨＯ；－Ｒ^{α}－ＣＯＲ^{β}；－Ｒ^{α}－ＣＯＯＨ；－Ｒ^{α}－ＣＯＯＲ^{β}；－Ｒ^{α}－ＯＣＯＲ^{β}；－ＮＨ－ＣＨＯ；－ＮＲ^{β}－ＣＨＯ；－ＮＨ－ＣＯＲ^{β}；－ＮＲ^{β}－ＣＯＲ^{β}；－ＣＯＮＨ$_{2}$；－ＣＯＮＨＲ^{β}；－ＣＯＮ（Ｒ^{β}）$_{2}$；－Ｒ^{α}－ＮＨ－ＣＨＯ；－Ｒ^{α}－ＮＲ^{β}－ＣＨＯ；－Ｒ^{α}－ＮＨ－ＣＯＲ^{β}；－Ｒ^{α}－ＮＲ^{β}－ＣＯＲ^{β}；－Ｒ^{α}－ＣＯＮＨ$_{2}$；－Ｒ^{α}－ＣＯＮＨＲ^{β}；－Ｒ^{α}－ＣＯＮ（Ｒ^{β}）$_{2}$；１個もしくは複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル基で置換されていてもよいＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル基；１個もしくは複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル基で置換されていてもよいＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルケニル基；

【化３】



オキソ（＝Ｏ）；またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキレン架橋；から選択される、１個または複数の置換基で置換されていてもよく、

各－Ｒ^{α}－が、独立して、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基から選択され、前記アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基が、バックボーンに１～６個の炭素原子を含有し、前記アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基が、１個または複数のハロおよび／または－Ｒ^{β}基で置換されていてもよく、

各－Ｒ^{β}は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルまたはＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$環状基から選択され、任意の－Ｒ^{β}が、１個または複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、またはオキソ（＝Ｏ）基で置換されていてもよく、

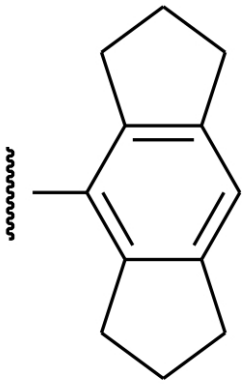
各－Ｒ^{δ}は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル基から選択され、

各ｍは、独立して、１、２または３から選択され、

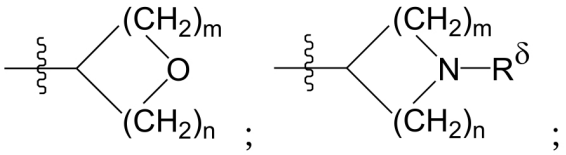
各ｎは、独立して、１、２または３から選択され、

Ｒ^{2}は、

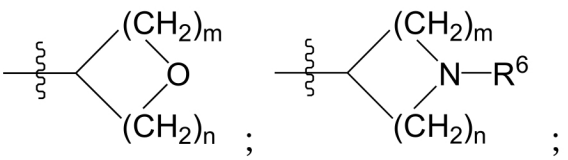
【化４】



である）
で示される、化合物。
【請求項２】
　R^1は、独立して、ハロ；－ＣＮ；－N_3；－R^{β}；－SO_2R^{β}；－NH_2；－NHR^{β}；－$N(R^{\beta})_2$；－ＣＨＯ；－COR^{β}；－$COOR^{\beta}$；－$OCOR^{\beta}$；－R^{α}－ＣＨＯ；－R^{α}－COR^{β}；－R^{α}－$COOR^{\beta}$；－R^{α}－$OCOR^{\beta}$；－ＮＨ－ＣＨＯ；－NR^{β}－ＣＨＯ；－ＮＨ－COR^{β}；－NR^{β}－COR^{β}；－$CONH_2$；－$CONHR^{\beta}$；－$CON(R^{\beta})_2$；
【化５】

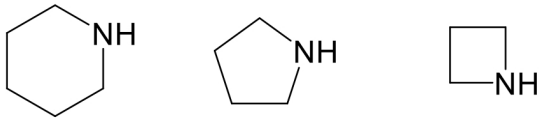


またはオキソ（＝Ｏ）；から選択される、１個または複数の置換基で置換され、
　各－R^{α}－は、独立して、C_1～C_3アルキレン基から選択され、
　各－R^{β}は、独立して、C_1～C_6アルキルまたはC_3～C_6シクロアルキル基から選択され、任意の－R^{β}が、１個または複数のC_3～C_6シクロアルキル、－Ｏ（C_1～C_3アルキル）、ハロ、－ＣＮまたは－Ｃ≡ＣＨ基で置換されていてもよく、
　各－R^{δ}は、独立して、C_1～C_6アルキル基から選択され、
　各ｍは、独立して、１または２から選択され、
　各ｎは、独立して、１または２から選択される、
請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
　R^1は、環窒素原子上で、ハロ；C_1～C_6アルキル；C_1～C_6ハロアルキル；C_2～C_6アルケニル；C_2～C_6ハロアルケニル；C_2～C_6アルキニル；C_2～C_6ハロアルキニル；－R^5－ＣＮ；－R^5－COR^6；－R^5－$COOR^6$；－R^5－$CON(R^6)_2$；－R^5－（C_3～C_6シクロアルキル）；
【化６】



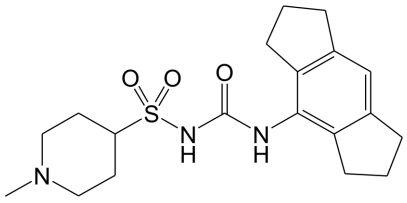
オキソ（＝Ｏ）；－$CH_2CH_2CH_2$－；または－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－；から選

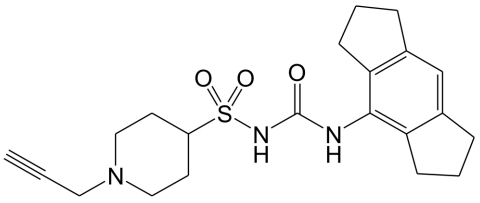
択される置換基で置換され、
Ｒ^{5}は、独立して、結合またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレンから選択され、
Ｒ^{6}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルから選択され、
ｍは、１、２または３であり、
ｎは、１、２または３である、
請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{1}は、
【化７】

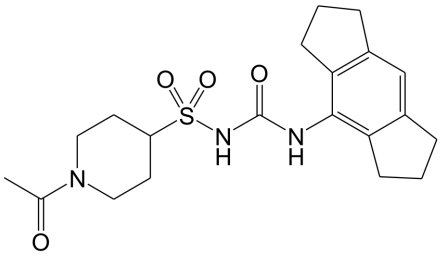


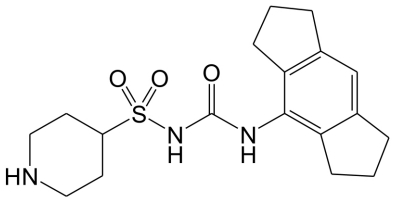
から選択される単環式非芳香族複素環基であり、
Ｒ^{1}は、環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着され、Ｒ^{1}は、請求項１～３のいずれか１項で定義されているように置換されてもよい、
請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{1}が、環窒素原子上で、請求項１～３のいずれか１項で定義されている置換基で置換される、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６】

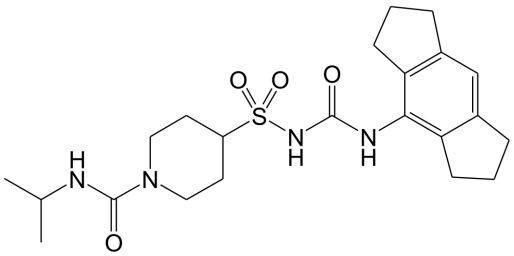
【化８】

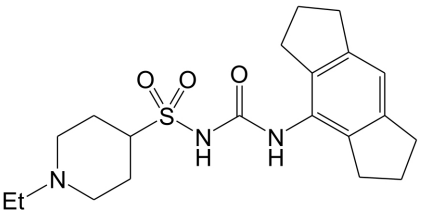


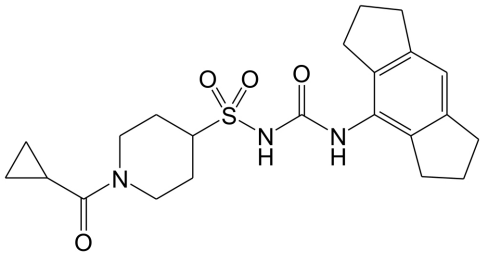


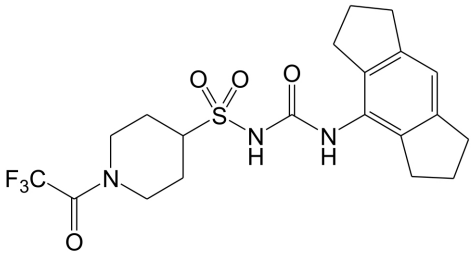


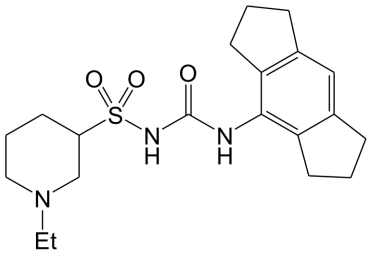


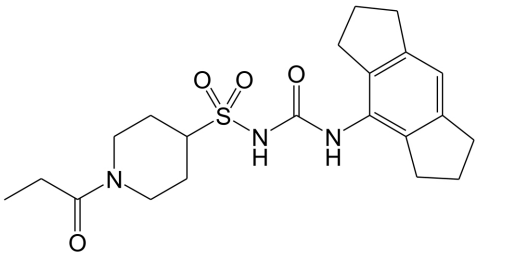


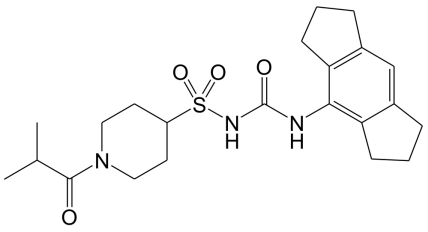


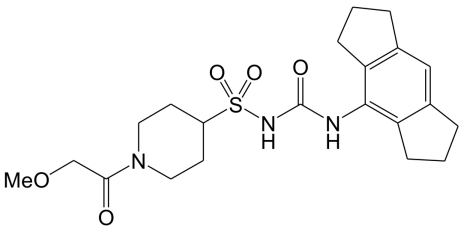


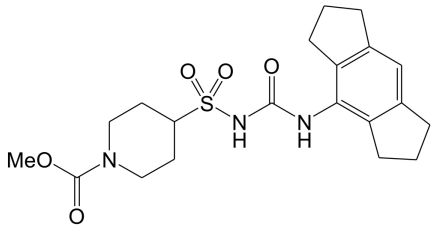


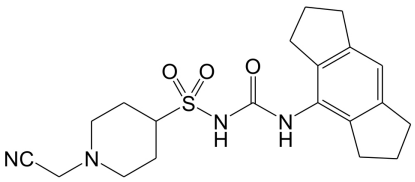


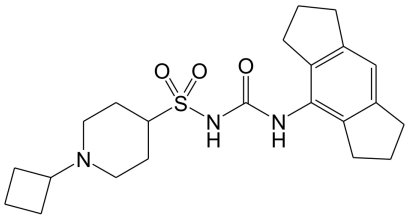


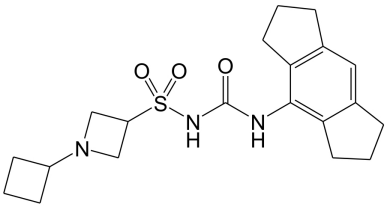


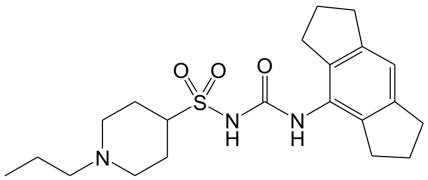


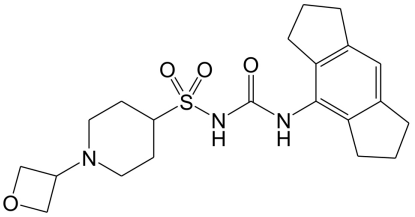


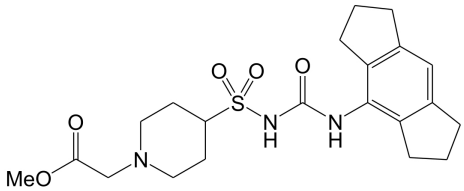


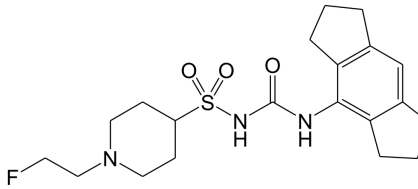


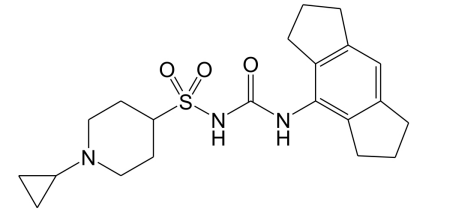


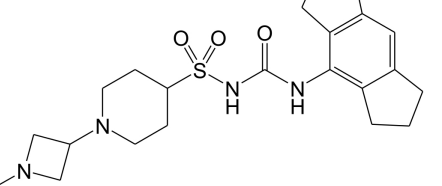


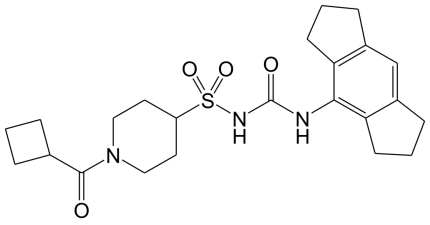


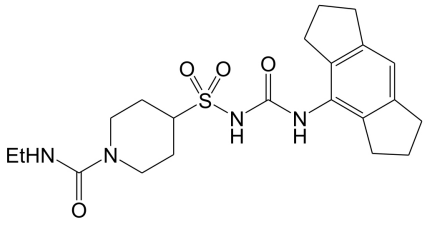


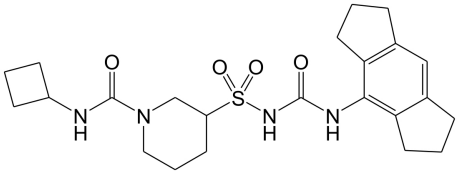


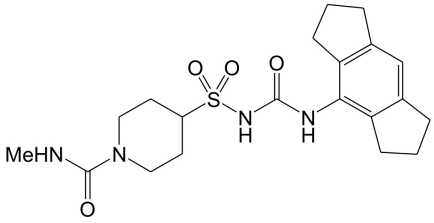


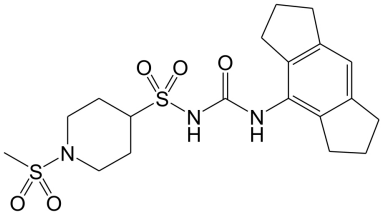


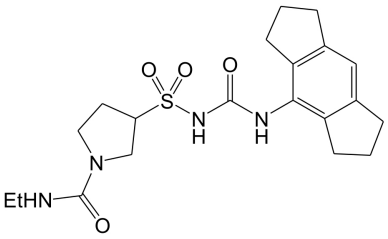


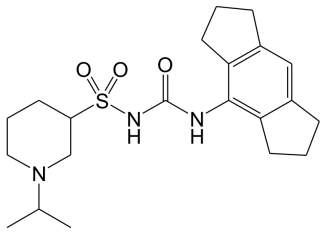

EtHN

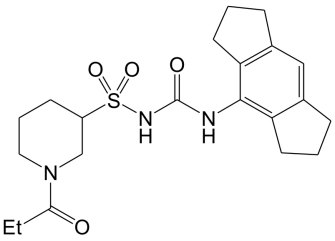


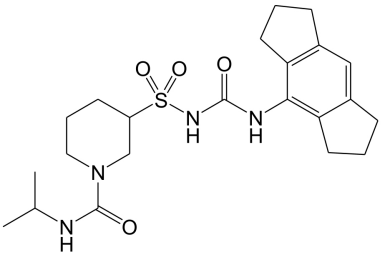

MeHN

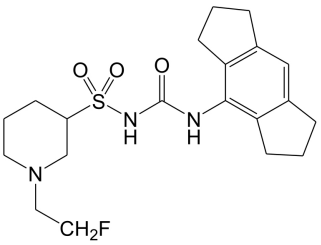


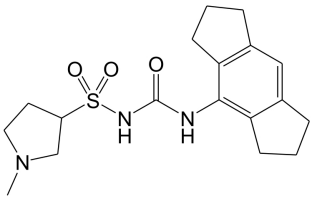

EtHN

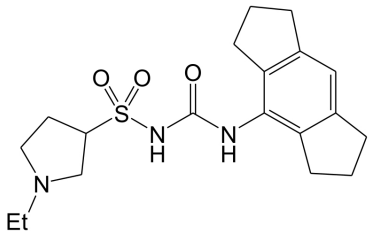
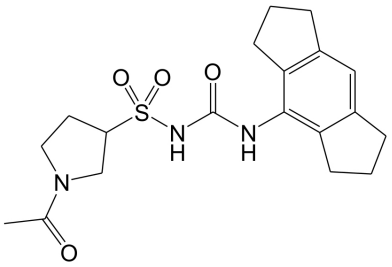
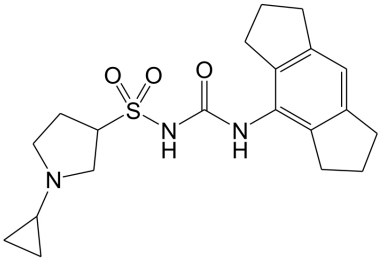
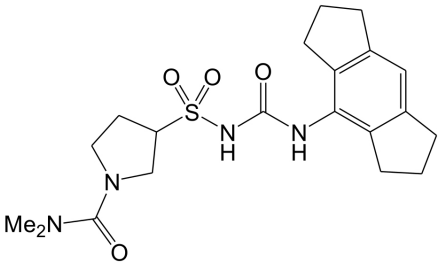
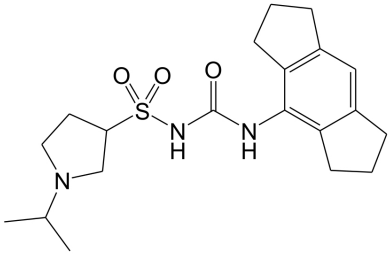
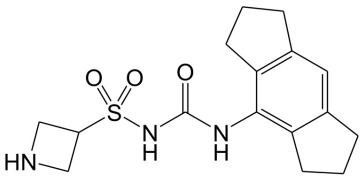
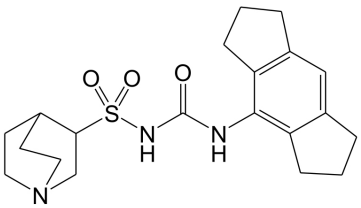
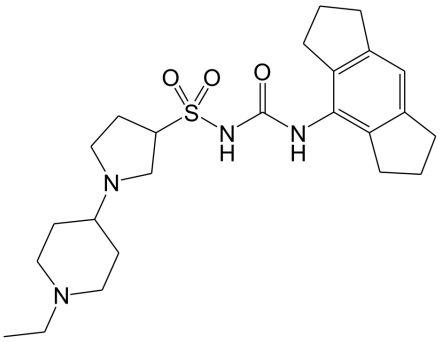
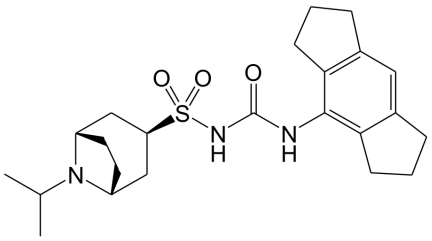
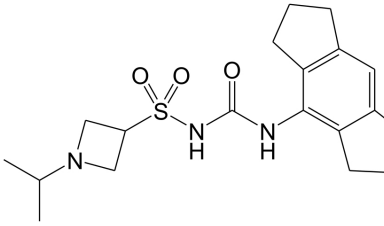



Et




CH2F



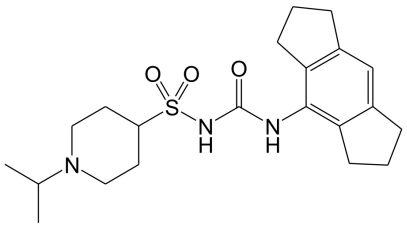
10

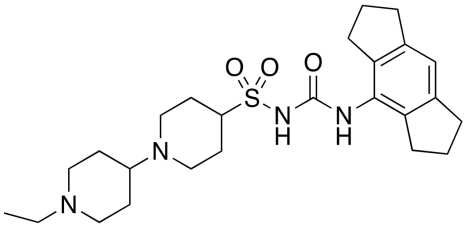
20

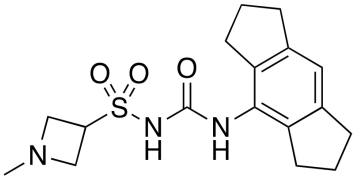
30

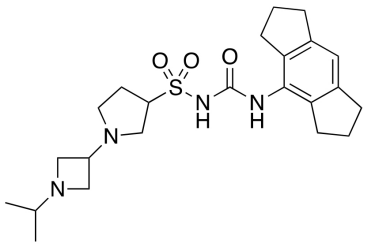
40

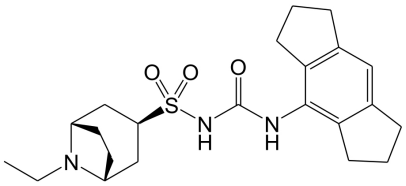
50

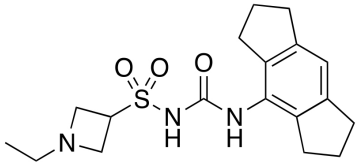


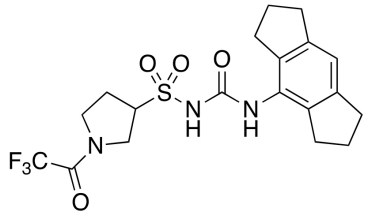


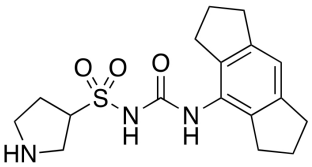


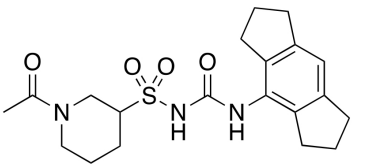


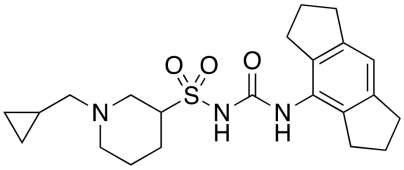


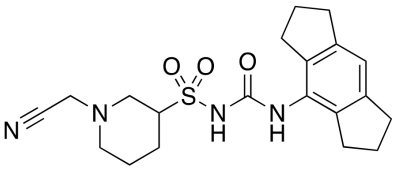


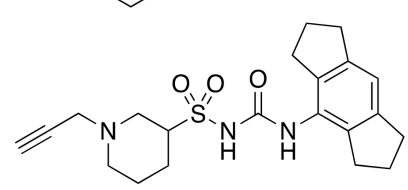


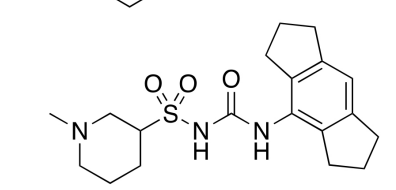


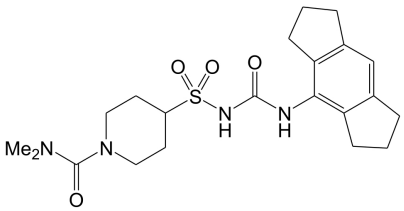


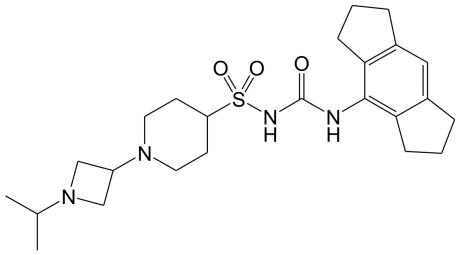


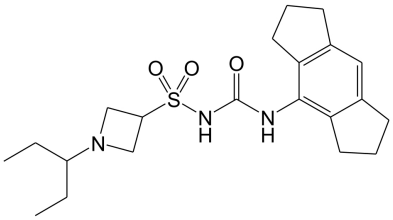


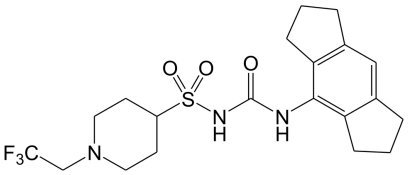


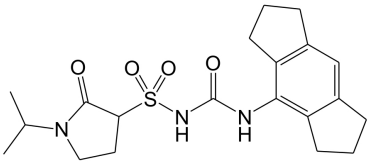


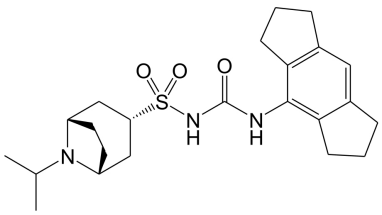


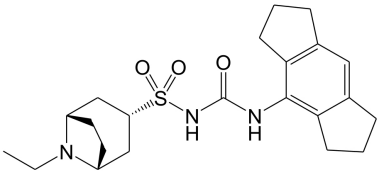


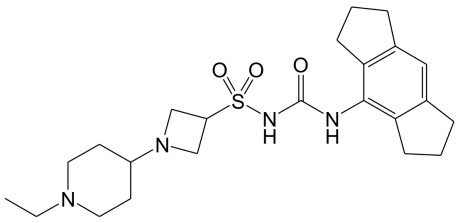


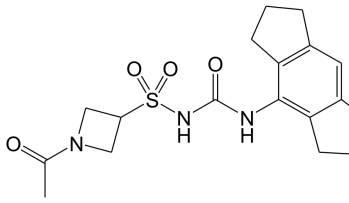


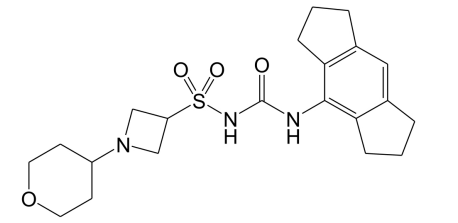


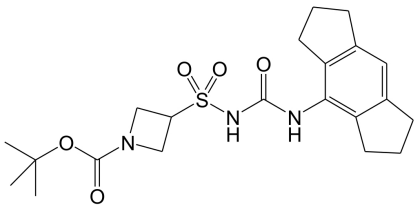


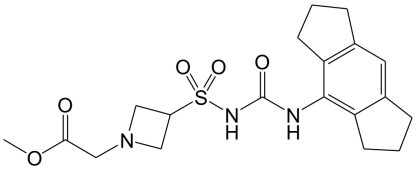


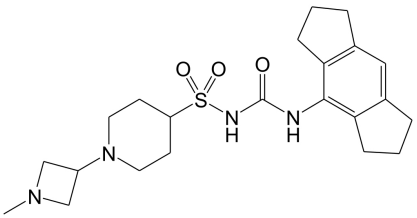


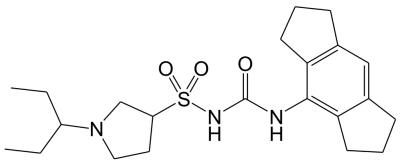


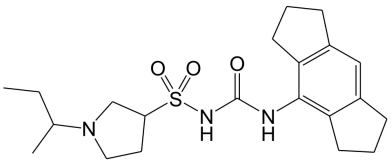


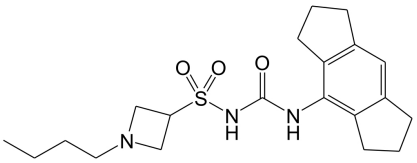


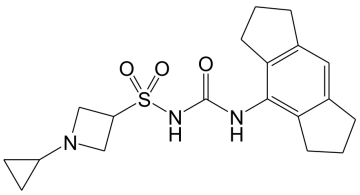


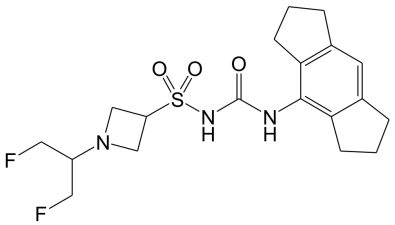


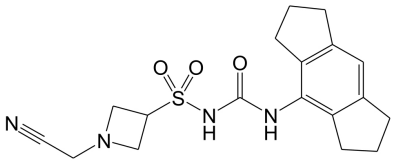


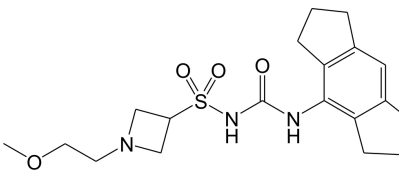


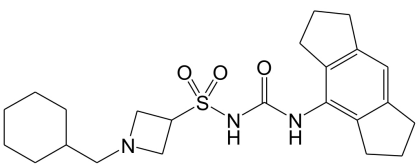


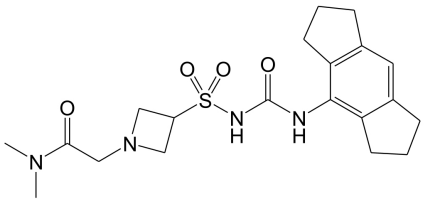


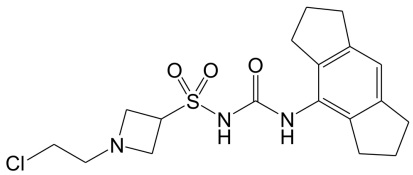


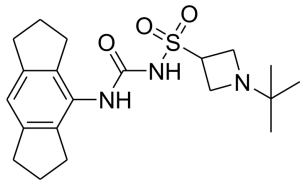


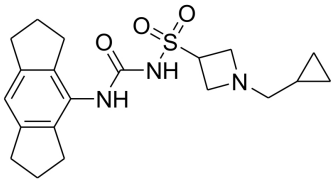


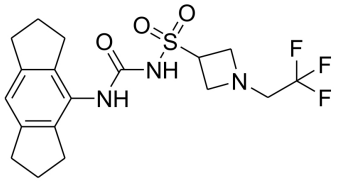


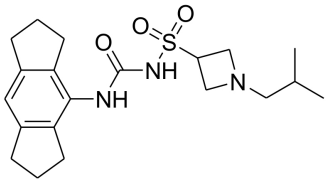


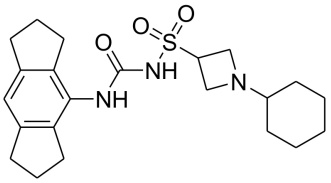


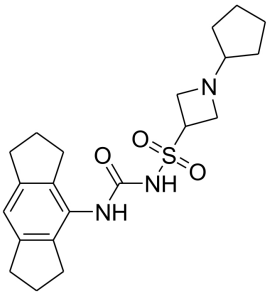


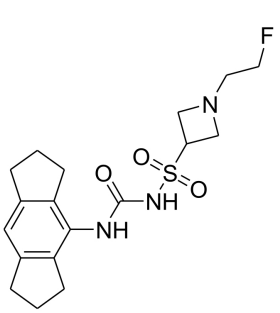


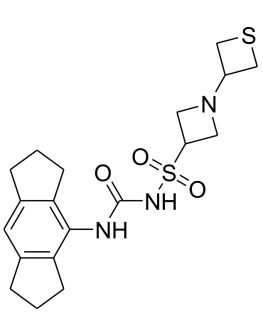


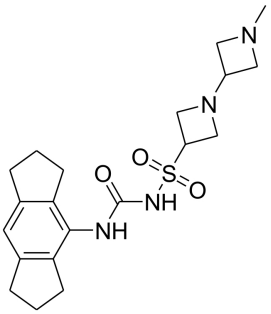


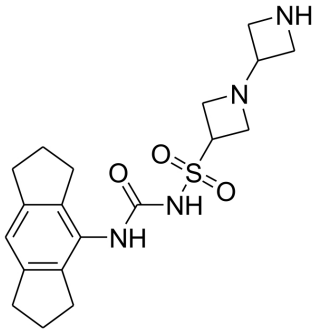


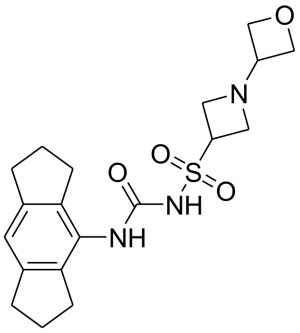


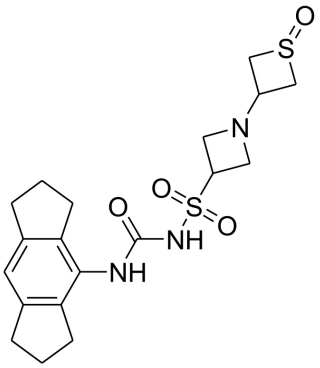


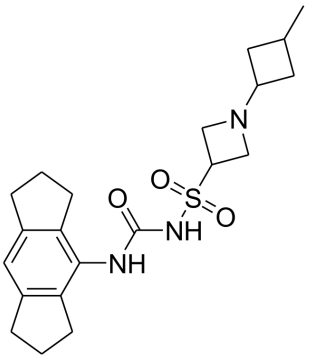


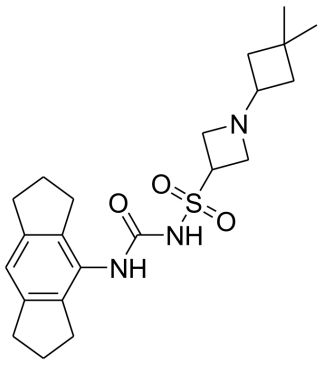


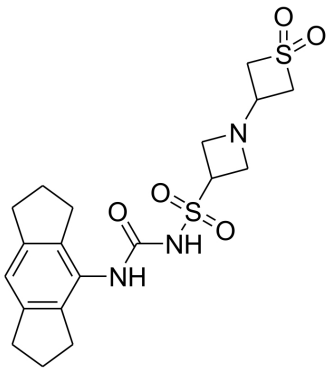


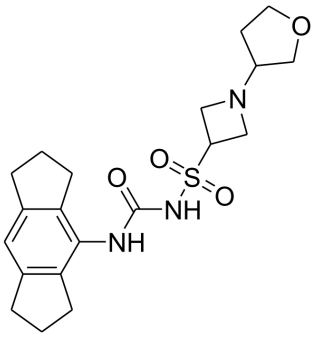


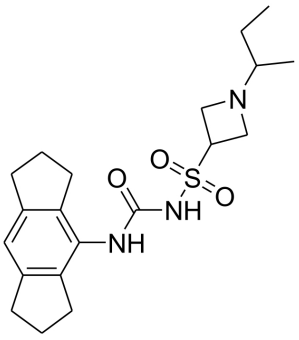


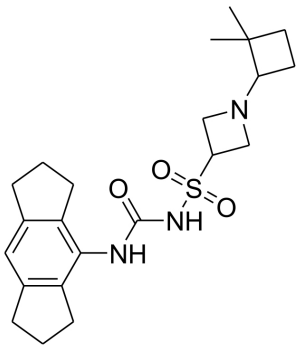


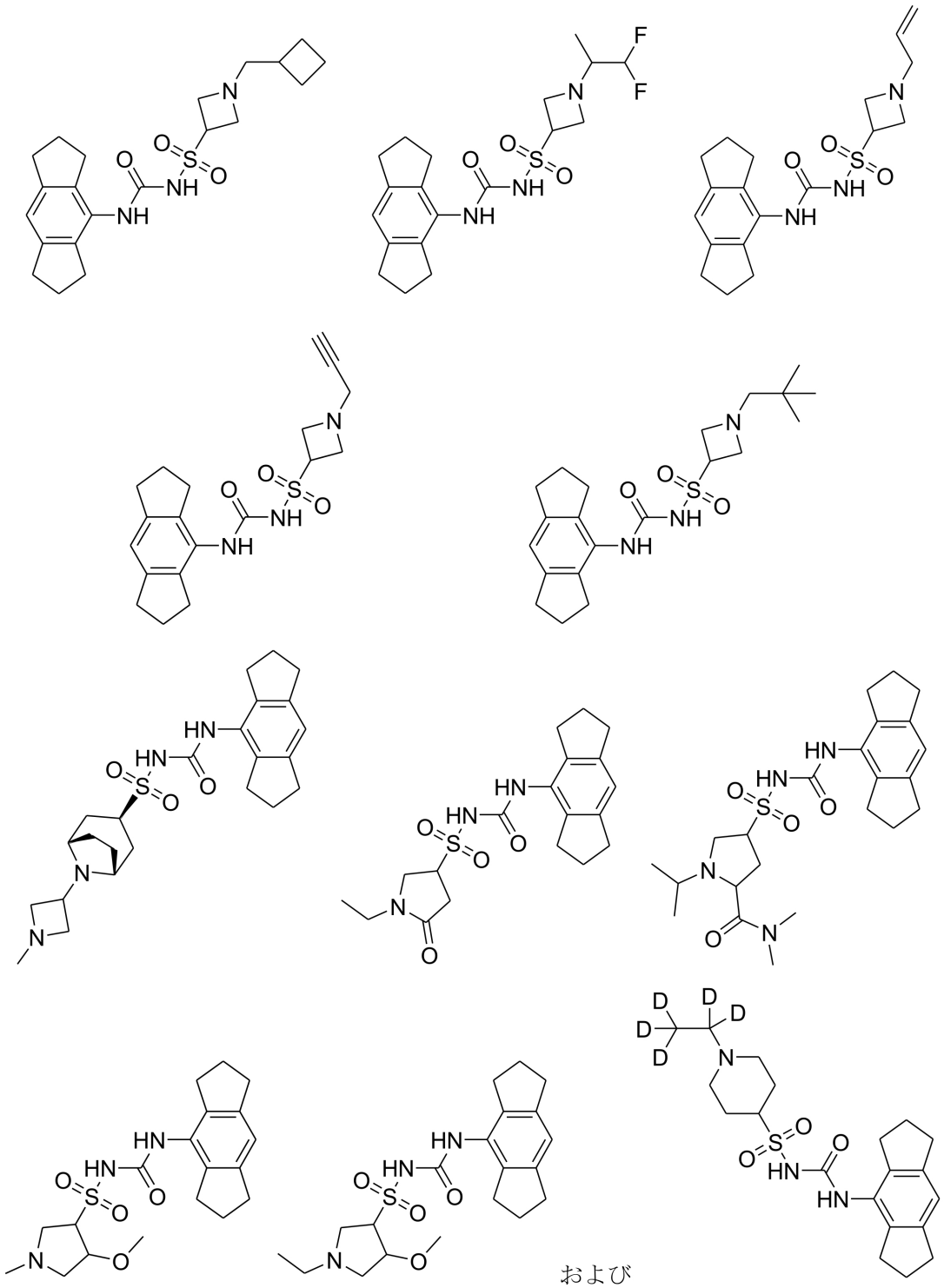










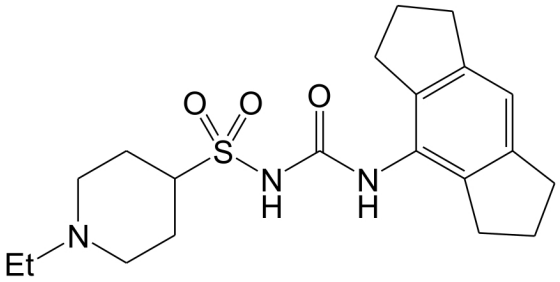


および

からなる群から選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項７】

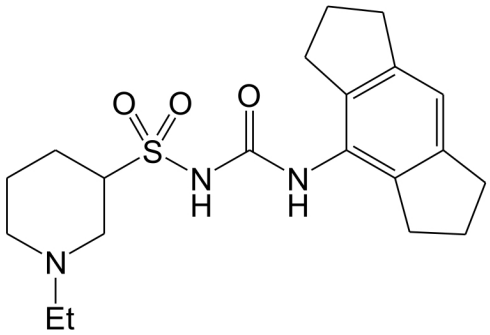
【化９】



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】

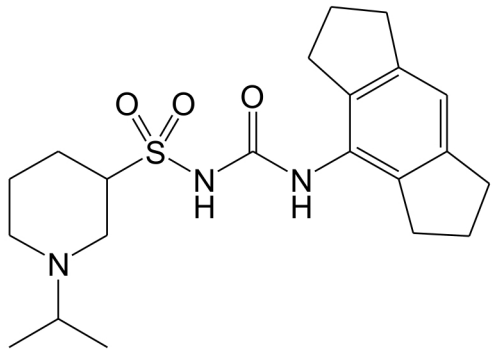
【化１０】



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９】

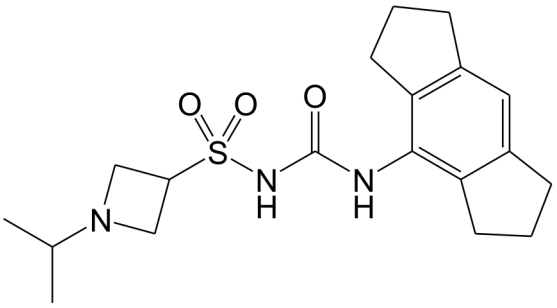
【化１１】



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１０】

【化１２】



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１１】
請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物の、医薬的に許容できる塩または溶媒和物。
【請求項１２】
請求項７に記載の化合物の、医薬的に許容できる塩または溶媒和物。
【請求項１３】
請求項８に記載の化合物の、医薬的に許容できる塩または溶媒和物。
【請求項１４】
請求項９に記載の化合物の、医薬的に許容できる塩または溶媒和物。
【請求項１５】
請求項１０に記載の化合物の、医薬的に許容できる塩または溶媒和物。
【請求項１６】
請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物、または請求項１１～１５のいずれか１項に記載の医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物と、医薬的に許容できる賦形剤と、を含む、医薬組成物。
【請求項１７】
薬品中での使用のための、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１８】
ＮＬＲＰ３阻害に応答性の疾患、障害または病気の処置または予防における使用のための、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
（ｉ）炎症；
（ｉｉ）自己免疫性疾患；
（ｉｉｉ）癌；
（ｉｖ）感染；
（ｖ）中枢神経系疾患；
（ｖｉ）代謝疾患；
（ｖｉｉ）心血管疾患；
（ｖｉｉｉ）呼吸器疾患；
（ｉｘ）肝臓疾患；
（ｘ）腎臓疾患；
（ｘｉ）眼科疾患；
（ｘｉｉ）皮膚疾患；
（ｘｉｉｉ）リンパ病；
（ｘｉｖ）精神障害；
（ｘｖ）移植片対宿主病；
（ｘｖｉ）アロディニア；および
（ｘｖｉｉ）個体がＮＬＲＰ３の生殖系または体細胞系非サイレント突然変異を担うことが決定された任意の疾患、

から選択される疾患、障害または病気の処置または予防における使用のための、請求項１７または１８に記載の化合物。
【請求項２０】
（ｉ）クリオピリン関連周期熱症候群（ＣＡＰＳ）；
（ｉｉ）マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）；
（ｉｉｉ）家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）；
（ｉｖ）新生児期発症多臓器系炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）；
（ｖ）家族性地中海熱（ＦＭＦ）；
（ｖｉ）化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群（ＰＡＰＡ）；
（ｖｉｉ）高免疫グロブリンＤおよび周期性発熱症候群（ＨＩＤＳ）；
（ｖｉｉｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）；
（ｉｘ）全身若年性特発性関節炎；
（ｘ）成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）；
（ｘｉ）再発性多発性軟骨炎；
（ｘｉｉ）シュニッツラー症候群；
（ｘｉｉｉ）スウィート症候群；
（ｘｉｖ）ベーチェット病；
（ｘｖ）抗合成酵素症候群；
（ｘｖｉ）インターロイキン１受容体アンタゴニスト欠損症（ＤＩＲＡ）；ならびに
（ｘｖｉｉ）Ａ２０ハプロ不全症（ＨＡ２０）
から選択される疾患、障害または病気の処置または予防における使用のための、請求項１７または１８に記載の化合物。
【請求項２１】
薬品中での使用のための、請求項１１～１５のいずれか１項に記載の医薬的に許容できる塩または溶媒和物。
【請求項２２】
ＮＬＲＰ３阻害に応答性の疾患、障害または病気の処置または予防における使用のための、請求項２１に記載の医薬的に許容できる塩または溶媒和物。
【請求項２３】
（ｉ）炎症；
（ｉｉ）自己免疫性疾患；
（ｉｉｉ）癌；
（ｉｖ）感染；
（ｖ）中枢神経系疾患；
（ｖｉ）代謝疾患；
（ｖｉｉ）心血管疾患；
（ｖｉｉｉ）呼吸器疾患；
（ｉｘ）肝臓疾患；
（ｘ）腎臓疾患；
（ｘｉ）眼科疾患；
（ｘｉｉ）皮膚疾患；
（ｘｉｉｉ）リンパ病；
（ｘｉｖ）精神障害；
（ｘｖ）移植片対宿主病；
（ｘｖｉ）アロディニア；および
（ｘｖｉｉ）個体がＮＬＲＰ３の生殖系または体細胞系非サイレント突然変異を担うことが決定された任意の疾患、
から選択される疾患、障害または病気の処置または予防における使用のための、請求項２１または２２に記載の医薬的に許容できる塩または溶媒和物。
【請求項２４】

（ｉ）クリオピリン関連周期熱症候群（ＣＡＰＳ）；
（ｉｉ）マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）；
（ｉｉｉ）家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）；
（ｉｖ）新生児期発症多臓器系炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）；
（ｖ）家族性地中海熱（ＦＭＦ）；
（ｖｉ）化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群（ＰＡＰＡ）；
（ｖｉｉ）高免疫グロブリンＤおよび周期性発熱症候群（ＨＩＤＳ）；
（ｖｉｉｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）；
（ｉｘ）全身若年性特発性関節炎；
（ｘ）成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）；
（ｘｉ）再発性多発性軟骨炎；
（ｘｉｉ）シュニッツラー症候群；
（ｘｉｉｉ）スウィート症候群；
（ｘｉｖ）ベーチェット病；
（ｘｖ）抗合成酵素症候群；
（ｘｖｉ）インターロイキン１受容体アンタゴニスト欠損症（ＤＩＲＡ）；ならびに
（ｘｖｉｉ）Ａ２０ハプロ不全症（ＨＡ２０）
から選択される疾患、障害または病気の処置または予防における使用のための、請求項２１または２２に記載の医薬的に許容できる塩または溶媒和物。
【請求項２５】
薬品中での使用のための、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
ＮＬＲＰ３阻害に応答性の疾患、障害または病気の処置または予防における使用のための、請求項２５に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
（ｉ）炎症；
（ｉｉ）自己免疫性疾患；
（ｉｉｉ）癌；
（ｉｖ）感染；
（ｖ）中枢神経系疾患；
（ｖｉ）代謝疾患；
（ｖｉｉ）心血管疾患；
（ｖｉｉｉ）呼吸器疾患；
（ｉｘ）肝臓疾患；
（ｘ）腎臓疾患；
（ｘｉ）眼科疾患；
（ｘｉｉ）皮膚疾患；
（ｘｉｉｉ）リンパ病；
（ｘｉｖ）精神障害；
（ｘｖ）移植片対宿主病；
（ｘｖｉ）アロディニア；および
（ｘｖｉｉ）個体がＮＬＲＰ３の生殖系または体細胞系非サイレント突然変異を担うことが決定された任意の疾患、
から選択される疾患、障害または病気の処置または予防における使用のための、請求項２５または２６に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
（ｉ）クリオピリン関連周期熱症候群（ＣＡＰＳ）；
（ｉｉ）マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）；
（ｉｉｉ）家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）；
（ｉｖ）新生児期発症多臓器系炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）；

（ｖ）家族性地中海熱（ＦＭＦ）；
（ｖｉ）化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群（ＰＡＰＡ）；
（ｖｉｉ）高免疫グロブリンＤおよび周期性発熱症候群（ＨＩＤＳ）；
（ｖｉｉｉ）腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）；
（ｉｘ）全身若年性特発性関節炎；
（ｘ）成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）；
（ｘｉ）再発性多発性軟骨炎；
（ｘｉｉ）シュニッツラー症候群；
（ｘｉｉｉ）スウィート症候群；
（ｘｉｖ）ベーチェット病；
（ｘｖ）抗合成酵素症候群；
（ｘｖｉ）インターロイキン１受容体アンタゴニスト欠損症（ＤＩＲＡ）；ならびに
（ｘｖｉｉ）Ａ２０ハプロ不全症（ＨＡ２０）
から選択される疾患、障害または病気の処置または予防における使用のための、請求項２５または２６に記載の医薬組成物。

【請求項２９】
ＮＬＲＰ３を阻害するための、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物、または請求項１１～１５のいずれか１項に記載の医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物、または請求項１６に記載の医薬組成物の使用を含む、ＮＬＲＰ３を阻害するエクスビボまたはインビトロの方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は、少なくとも１個の環窒素原子を含む非芳香族複素環基を含み、α位を置換された第二の環状基をさらに含む、スルホニルウレアおよびスルホニルチオウレアに関し、そして関連の塩、溶媒和物、プロドラッグおよび医薬組成物に関する。本発明はさらに、最も特別にはＮＬＲＰ３阻害による、医療的障害および疾患の処置および予防におけるそのような化合物の使用に関する。

【背景技術】
【０００２】
背景
ＮＯＤ様受容体（ＮＬＲ）ファミリーのピリンドメイン含有タンパク質３（ＮＬＲＰ３）インフラマソームは、炎症工程の成分であり、その異常な活性は、クリオピリン関連周期熱症候群（ＣＡＰＳ）などの遺伝的障害、ならびに多発性硬化症、２型糖尿病、アルツハイマー病およびアテローム性硬化症などの複合疾患において病原性がある。
【０００３】
ＮＬＲＰ３は、多くの病原由来因子、環境因子および宿主由来因子を感知する細胞内シグナル伝達分子である。ＮＬＲＰ３は、活性化の際に、カスパーゼ活性化および動員ドメイン含有アポトーシス関連スペック様タンパク質（ＡＳＣ）に結合する。その後、ＡＳＣは重合して、ＡＳＣスペックとして知られる大きな凝集体を形成する。重合ＡＳＣは、順次、システインプロテアーゼカスパーゼ－１と相互作用して、インフラマソームと称される複合体を形成する。これがカスパーゼ－１の活性化をもたらし、炎症促進性サイトカインＩＬ－１βおよびＩＬ－１８の前駆形態（それぞれプロＩＬ－１βおよびプロＩＬ－１８と称される）を切断し、それによりこれらのサイトカインを活性化する。カスパーゼ－１はまた、パイロトーシスとして知られる型の炎症性細胞死を媒介する。ＡＳＣスペックはまた、カスパーゼ－８を動員して活性化することができ、プロＩＬ－１βおよびプロＩＬ－１８をプロセシングしてアポトーシス性細胞死を惹起することができる。
【０００４】
カスパーゼ－１は、プロＩＬ－１βおよびプロＩＬ－１８を活性形態に切断して、それ

らは細胞から分泌される。活性カスパーゼ－１はまた、ガスダーミン－Ｄを切断して、パイロトーシスを惹起する。カスパーゼ－１はまた、パイロトーシス性細胞死経路の制御を通して、ＩＬ－３３および高移動度群ボックス１タンパク質（ＨＭＧＢ１）などのアラーミン分子の放出を媒介する。カスパーゼ－１はまた、細胞内ＩＬ－１Ｒ２を切断してその分解をもたらし、ＩＬ－１αの放出を可能にする。ヒト細胞において、カスパーゼ－１はまた、ＩＬ－３７のプロセシングおよび分泌を制御し得る。細胞骨格および解糖経路の成分などの複数の他のカスパーゼ－１基質が、カスパーゼ－１依存性炎症に寄与し得る。

【０００５】

ＮＬＲＰ３依存性ＡＳＣスペックは、細胞外環境に放出され、そこでそれらは、カスパーゼ－１を活性化してカスパーゼ－１基質のプロセシングを誘導し、炎症を伝播する可能性がある。

【０００６】

ＮＬＲＰ３インフラマソーム活性化に由来する活性サイトカインは、炎症の重要な駆動因子であり、他のサイトカイン経路を相互作用して、免疫応答を感染および傷害に具象化する。例えばＩＬ－１βシグナル伝達は、炎症促進性サイトカインＩＬ－６およびＴＮＦの分泌を誘導する。ＩＬ－１βおよびＩＬ－１８は、ＩＬ－２３と相乗作用して、メモリーＣＤ４　Ｔｈ１７細胞により、そしてＴ細胞受容体エンゲージメントの非存在下ではγδＴ細胞により、ＩＬ－１７生成を誘導する。ＩＬ－１８およびＩＬ－１２も相乗作用して、メモリーＴ細胞およびＮＫ細胞からのＩＦＮ－γ生成を誘導して、Ｔｈ１応答を駆動する。

【０００７】

遺伝的ＣＡＰＳ病であるマックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）および新生児期発症多臓器系炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）は、ＮＬＲＰ３における機能獲得型突然変異により誘発され、これによりＮＬＲＰ３は炎症工程の不可欠成分として定義される。ＮＬＲＰ３はまた、特に２型糖尿病、アテローム性硬化症、肥満および痛風などの代謝障害をはじめとする複数の複合疾患の病原性に関連づけられている。

【０００８】

中枢神経系の疾患におけるＮＬＲＰ３の役割が、話題になっており、肺疾患が、ＮＬＲＰ３により影響を受けることも示されている。さらにＮＬＲＰ３は、肝臓疾患、腎臓疾患および加齢の発生における役割を有する。これらの関連性の多くは、Ｎｌｒｐ３－／－マウスを用いて定義されたが、これらの疾患におけるＮＬＲＰ３の特異的活性化も洞察されている。２型糖尿病（Ｔ２Ｄ）では、膵臓の膵島アミロイドポリペプチドの沈着が、ＮＬＲＰ３およびＩＬ－１βシグナル伝達を活性化し、細胞死および炎症を起こす。

【０００９】

複数の小分子が、ＮＬＲＰ３インフラマソームを阻害することが示されている。グリブリドは、ＮＬＲＰ３の活性化に応答してマイクロモル濃度でＩＬ－１β生成を阻害するが、ＮＬＲＣ４またはＮＬＲＰ１では阻害しない。他の過去に特徴づけられた弱いＮＬＲＰ３阻害剤としては、パルテノリド、３，４－メチレンジオキシ－β－ニトロスチレンおよびジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）が挙げられるが、これらの薬剤は、限定された効能を有し、非特異的である。

【００１０】

ＮＬＲＰ３関連疾患の現行の処置には、ＩＬ－１を標的とする生物学的薬剤がある。これらは、組換えＩＬ－１受容体アンタゴニストのアナキンラ、中和ＩＬ－１β抗体のカナキヌマブおよび可溶性デコイＩＬ－１受容体のリロナセプトである。これらのアプローチは、ＣＡＰＳの処置に成功することが立証されており、これらの生物学的薬剤は、他のＩＬ－１β関連疾患への臨床試験で用いられた。

【００１１】

幾つかのジアリールスルホニルウレア含有化合物が、サイトカイン放出阻害剤（ＣＲＩＤ）として同定されている（Ｐｅｒｒｅｇａｕｘ　ｅｔ　ａｌ．；　Ｊ．　Ｐｈａｒｍａｃ

ｏｌ．　Ｅｘｐ．　Ｔｈｅｒ．　２９９，　１８７－１９７，　２００１）。ＣＲＩＤは、ＩＬ－１βの翻訳後プロセシングを阻害するジアリールスルホニルウレア含有化合物の一分類である。ＩＬ－１βの翻訳後プロセシングは、カスパーゼ－１の活性化および細胞死を伴う。ＣＲＩＤは、活性化された単球を静止させと、カスパーゼ－１は不活性のままになり、形質膜潜在が維持される。

【００１２】

特定のスルホニルウレア含有化合物もまた、ＮＬＲＰ３の阻害剤として開示されている（例えば、Ｂａｌｄｗｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，　５９（５）、１６９１－１７１０，　２０１６；ならびにＷＯ２０１６／１３１０９８　Ａ１、ＷＯ２０１７／１２９８９７　Ａ１、ＷＯ２０１７／１４０７７８　Ａ１、ＷＯ２０１７／１８４６０４　Ａ１、ＷＯ２０１７／１８４６２３　Ａ１、ＷＯ２０１７／１８４６２４　Ａ１およびＷＯ２０１８／０１５４４５　Ａ１参照）。

【００１３】

改善された薬理学的および／もしくは生理学的および／もしくは生理化学的特性を有する化合物、ならびに／または既知の化合物の有用な代替物を提供するそれらのものを提供する必要がある。

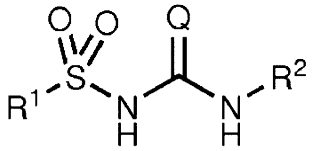
【発明の概要】

【００１４】

発明の概要

本発明の第一の態様は、式（Ｉ）：

【化１】



式（Ｉ）

（式中、

Ｑは、ＯまたはＳから選択され；

R^1は、少なくとも１個の環窒素原子を含む非芳香族複素環基であり、R^1は、環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着され、R^1は、場合により置換されていてもよく；

R^2は、α位を置換された環状基であり、R^2は、場合によりさらに置換されていてもよい）で示される化合物を提供する。

【００１５】

本明細書の文脈において、「ヒドロカルビル」置換基または置換基内のヒドロカルビル部分は、炭素および水素原子のみを含むが、他に断りがなければ、炭素骨格内にＮ、ＯまたはＳなどの任意のヘテロ原子を含まない。ヒドロカルビル基／部分は、飽和または不飽和（芳香族を含む）であってもよく、直鎖もしくは分枝鎖であっても、または環状基を含んでいてもよく、該環状基は、他に断りがなければ、炭素骨格内にＮ、ＯまたはＳなどの任意のヘテロ原子を含まない。ヒドロカルビル基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリール基／部分、ならびにこれらの基／部分の全ての組み合わせが挙げられる。典型的にはヒドロカルビル基は、C_1～C_{20}ヒドロカルビル基である。より典型的にはヒドロカルビル基は、C_1～C_{15}ヒドロカルビル基である。より典型的にはヒドロカルビル基は、C_1～C_{10}ヒドロカルビル基である。「ヒドロカルビレン」基は、同様に二価ヒドロカルビル基と定義される。

【００１６】

本明細書の文脈において、他に断りがなければ、「アルキル」置換基または置換基内のアルキル部分は、直鎖状または分枝状であってもよい。アルキル基／部分の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチルお

よびｎ－ペンチル基／部分が挙げられる。他に断りがなければ、用語「アルキル」は、「シクロアルキル」を包含しない。典型的にはアルキル基は、C_1～C_{12}アルキル基である。より典型的にはアルキル基は、C_1～C_6アルキル基である。「アルキレン」基は、同様に二価アルキル基と定義される。

【００１７】

「アルケニル」置換基または置換基内のアルケニル部分は、１つまたは複数の炭素－炭素二重結合を有する不飽和アルキル基または部分を指す。アルケニル基／部分の例としては、エテニル、プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、１－ペンテニル、１－ヘキセニル、１，３－ブタジエニル、１，３－ペンタジエニル、１，４－ペンタジエニルおよび１，４－ヘキサジエニル基／部分が挙げられる。他に断りがなければ、用語「アルケニル」は、「シクロアルケニル」を包含しない。典型的にはアルケニル基は、C_2～C_{12}アルケニル基である。より典型的にはアルケニル基は、C_2～C_6アルケニル基である。「アルケニレン」基は、同様に二価アルケニル基と定義される。

【００１８】

「アルキニル」置換基または置換基内のアルキニル部分は、１つまたは複数の炭素－炭素三重結合を有する不飽和アルキル基または部分を指す。アルキニル基／部分の例としては、エチニル、プロパルギル、ブタ－１－イニルおよびブタ－２－イニルが挙げられる。典型的にはアルキニル基は、C_2～C_{12}アルキニル基である。より典型的にはアルキニル基は、C_2～C_6アルキニル基である。「アルキニレン」基は、同様に二価アルキニル基と定義される。

【００１９】

「環状」置換基または置換基内の環状部分は、任意のヒドロカルビル環を指し、該ヒドロカルビル環は、飽和または不飽和（芳香族を含む）であってもよく、炭素骨格内に１個または複数のヘテロ原子、例えばＮ、ＯまたはＳを含んでいてもよい。環状基の例としては、以下に議論されるシクロアルキル、シクロアルケニル、複素環式、アリールおよびヘテロアリール基が挙げられる。環状基は、単環式、二環式（例えば、架橋式、縮合式またはスピロ環式）または多環式であってもよい。典型的には、環状基は、３～１２員環状基であり、それは、３～１２個の環原子を含むことを意味する。より典型的には環状基は、３～７員単環基であり、それは、３～７個の環原子を含むことを意味する。

【００２０】

本明細書で用いられる通り、環状基が単環式であることが述べられれば、環状基が架橋式、縮合式またはスピロ環式置換基を形成するような二価架橋置換基（例えば、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－Ｎ（R^{β}）－または－R^{α}－）で置換されていない、と理解されなければならない。しかし、他に断りがなければ、置換された単環式基は、１個または複数の一価環状基で置換されていてもよい。同様に、基が二環式であることが述べられた場合、該環状基に付着された任意の架橋式、縮合式またはスピロ環式二価架橋置換基を含むが、任意の一価環状置換基を除外する該環状基が二環式である、と理解されなければならない。

【００２１】

「複素環式」置換基または置換基内の複素環部分は、環構造内に１個または複数の炭素原子および１個または複数のヘテロ原子、例えばＮ、ＯまたはＳを含む環状基または部分を指す。複素環基の例としては、以下に議論されるヘテロアリール基および非芳香族ヘテロ環式基、例えばアゼチジニル、アゼチニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキセタニル、チエタニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、チアニル、およびジオキサニル基が挙げられる。

【００２２】

「シクロアルキル」置換基または置換基内のシクロアルキル部分は、例えば３～７個の炭素原子を含有する飽和ヒドロカルビル環を指し、その例としては、シクロプロピル、シ

クロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。他に断りがなければ、シクロアルキル置換基または部分としては、単環式、二環式または多環式ヒドロカルビル環を挙げることができる。

【００２３】

「シクロアルケニル」置換基または置換基内のシクロアルケニル部分は、１つまたは複数の炭素－炭素二重結合を有し、例えば３～７個の炭素原子を含有する非芳香族不飽和ヒドロカルビル環を指し、その例としては、シクロペンタ－１－エン－１－イル、シクロヘキサ－１－エン－１－イルおよびシクロヘキサ－１，３－ジエン－１－イルが挙げられる。他に断りがなければ、シクロアルケニル置換基または部分は、単環式、二環式または多環式ヒドロカルビル環を挙げることができる。

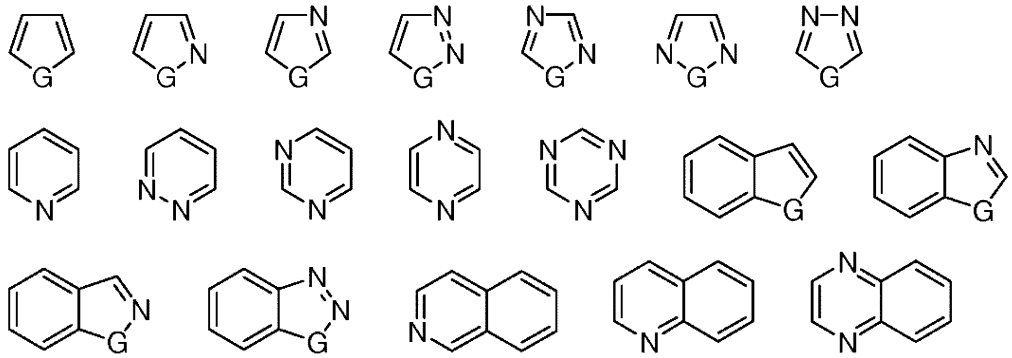
【００２４】

「アリール」置換基または置換基内のアリール部分は、芳香族ヒドロカルビル環を指す。用語「アリール」は、単環式芳香族炭化水素および多環式縮合環芳香族炭化水素を包含し、該縮合環系の全て（任意選択による置換基の一部である、またはそれにより形成される任意の環系を除外する）が、芳香族である。アリール基／部分の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびフェナントレニルが挙げられる。他に断りがなければ、用語「アリール」は、「ヘテロアリール」を包含しない。

【００２５】

「ヘテロアリール」置換基または置換基内のヘテロアリール部分は、芳香族複素環基または部分を指す。用語「ヘテロアリール」は、単環式芳香族複素環および多環式縮合環芳香族複素環を包含し、該縮合環系の全て（任意選択による置換基の一部である、またはそれにより形成される任意の環系を除外する）が、芳香族である。ヘテロアリール基／部分の例としては、以下のものが挙げられる：

【化２】



（ここで、Ｇ＝Ｏ、ＳまたはＮＨ）。

【００２６】

他に断りがなければ、環状基または部分が、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは非芳香族複素環基などの非芳香族であると述べられていれば、任意選択による置換基の一部である、またはそれにより形成された任意の環系を除くその基または部分が非芳香族である、と理解されなければならない。同様に、環状基または部分が、アリールまたはヘテロアリール基などの芳香族であると述べられていれば、任意選択による置換基の一部である、またはそれにより形成された任意の環系を除くその基または部分が芳香族である、と理解されなければならない。典型的には環状基または部分が、芳香族である任意の互変異性体を有さない場合、それは、非芳香族と見なされる。典型的には、環状基または部分が、芳香族である互変異性体を有する場合、それは、非芳香族である互変異性体を有するとしても、芳香族と見なされる。

【００２７】

本明細書の目的では、部分の組み合わせが、１個の基、例えばアリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、アルキルアリール、アルケニルアリールまたはアルキニルアリールと称される場合、最後に挙げられた部分は、その基を分子の残りに付着

させた原子を含有する。アリールアルキル基の例は、ベンジルである。

【００２８】

本明細書の目的では、場合により置換された基または部分において、

（ｉ）各水素原子は、独立して、ハロ；－ＣＮ；－NO_2；－N_3；－R^{β}；－ＯＨ；－OR^{β}；－R^{α}－ハロ；－R^{α}－ＣＮ；－R^{α}－NO_2；－R^{α}－N_3；－R^{α}－R^{β}；－R^{α}－ＯＨ；－R^{α}－OR^{β}；－ＳＨ；－SR^{β}；－SOR^{β}；－SO_2H；－SO_2R^{β}；－SO_2NH_2；－SO_2NHR^{β}；－$SO_2N(R^{\beta})_2$；－R^{α}－ＳＨ；－R^{α}－SR^{β}；－R^{α}－SOR^{β}；－R^{α}－SO_2H；－R^{α}－SO_2R^{β}；－R^{α}－SO_2NH_2；－R^{α}－SO_2NHR^{β}；－R^{α}－$SO_2N(R^{\beta})_2$；－Ｓｉ（R^{β}）$_3$；－Ｏ－Ｓｉ（R^{β}）$_3$；－R^{α}－Ｓｉ（R^{β}）$_3$；－R^{α}－Ｏ－Ｓｉ（R^{β}）$_3$；－NH_2；－NHR^{β}；－N（R^{β}）$_2$；－Ｎ（Ｏ）（R^{β}）$_2$；－N^+（R^{β}）$_3$；－R^{α}－NH_2；－R^{α}－NHR^{β}；－R^{α}－Ｎ（R^{β}）$_2$；－R^{α}－Ｎ（Ｏ）（R^{β}）$_2$；－R^{α}－N^+（R^{β}）$_3$；－ＣＨＯ；－COR^{β}；－ＣＯＯＨ；－$COOR^{\beta}$；－$OCOR^{\beta}$；－R^{α}－ＣＨＯ；－R^{α}－COR^{β}；－R^{α}－ＣＯＯＨ；－R^{α}－$COOR^{\beta}$；－R^{α}－$OCOR^{\beta}$；－Ｃ（＝ＮＨ）R^{β}；－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2；－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨR^{β}；－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（R^{β}）$_2$；－Ｃ（＝ＮR^{β}）R^{β}；－Ｃ（＝ＮR^{β}）ＮＨR^{β}；－Ｃ（＝ＮR^{β}）Ｎ（R^{β}）$_2$；－Ｃ（＝ＮＯＨ）R^{β}；－Ｃ（N_2）R^{β}；－R^{α}－Ｃ（＝ＮＨ）R^{β}；－R^{α}－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2；－R^{α}－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨR^{β}；－R^{α}－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（R^{β}）$_2$；－R^{α}－Ｃ（＝ＮR^{β}）R^{β}；－R^{α}－Ｃ（＝ＮR^{β}）ＮＨR^{β}；－R^{α}－Ｃ（＝ＮR^{β}）Ｎ（R^{β}）$_2$；－R^{α}－Ｃ（＝ＮＯＨ）R^{β}；－R^{α}－Ｃ（N_2）R^{β}；－ＮＨ－ＣＨＯ；－ＮR^{β}－ＣＨＯ；－ＮＨ－COR^{β}；－ＮR^{β}－COR^{β}；－$CONH_2$；－$CONHR^{\beta}$；－ＣＯＮ（R^{β}）$_2$；－R^{α}－ＮＨ－ＣＨＯ；－R^{α}－ＮR^{β}－ＣＨＯ；－R^{α}－ＮＨ－COR^{β}；－R^{α}－ＮR^{β}－COR^{β}；－R^{α}－$CONH_2$；－R^{α}－$CONHR^{\beta}$；－R^{α}－ＣＯＮ（R^{β}）$_2$；－Ｏ－R^{α}－ＯＨ；－Ｏ－R^{α}－OR^{β}；－Ｏ－R^{α}－NH_2；－Ｏ－R^{α}－ＮＨR^{β}；－Ｏ－R^{α}－Ｎ（R^{β}）$_2$；－Ｏ－R^{α}－Ｎ（Ｏ）（R^{β}）$_2$；－Ｏ－R^{α}－N^+（R^{β}）$_3$；－ＮＨ－R^{α}－ＯＨ；－ＮＨ－R^{α}－OR^{β}；－ＮＨ－R^{α}－NH_2；－ＮＨ－R^{α}－ＮＨR^{β}；－ＮＨ－R^{α}－Ｎ（R^{β}）$_2$；－ＮＨ－R^{α}－Ｎ（Ｏ）（R^{β}）$_2$；－ＮＨ－R^{α}－N^+（R^{β}）$_3$；－ＮR^{β}－R^{α}－ＯＨ；－ＮR^{β}－R^{α}－OR^{β}；－ＮR^{β}－R^{α}－NH_2；－ＮR^{β}－R^{α}－ＮＨR^{β}；－ＮR^{β}－R^{α}－Ｎ（R^{β}）$_2$；－ＮR^{β}－R^{α}－Ｎ（Ｏ）（R^{β}）$_2$；－ＮR^{β}－R^{α}－N^+（R^{β}）$_3$；－Ｎ（Ｏ）R^{β}－R^{α}－ＯＨ；－Ｎ（Ｏ）R^{β}－R^{α}－OR^{β}；－Ｎ（Ｏ）R^{β}－R^{α}－NH_2；－Ｎ（Ｏ）R^{β}－R^{α}－ＮＨR^{β}；－Ｎ（Ｏ）R^{β}－R^{α}－Ｎ（R^{β}）$_2$；－Ｎ（Ｏ）R^{β}－R^{α}－Ｎ（Ｏ）（R^{β}）$_2$；－Ｎ（Ｏ）R^{β}－R^{α}－N^+（R^{β}）$_3$；－N^+（R^{β}）$_2$－R^{α}－ＯＨ；－N^+（R^{β}）$_2$－R^{α}－OR^{β}；－N^+（R^{β}）$_2$－R^{α}－NH_2；－N^+（R^{β}）$_2$－R^{α}－ＮＨR^{β}；－N^+（R^{β}）$_2$－R^{α}－Ｎ（R^{β}）$_2$；もしくは－N^+（R^{β}）$_2$－R^{α}－Ｎ（Ｏ）（R^{β}）$_2$から選択される基により場合により置き換えられていてもよく、そして／または

（ｉｉ）同じ原子に付着された任意の２個の水素原子は、独立して、オキソ（＝Ｏ）、＝Ｓ、＝ＮＨもしくは＝ＮR^{β}から選択されるπ結合した置換基により場合により置き換えられていてもよく、そして／または

（ｉｉｉ）同じ場合により置換された基もしくは部分の中の同じもしくは異なる原子に付着された任意の２個の水素原子は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－Ｎ＝Ｎ－、－Ｎ（R^{β}）－、－Ｎ（Ｏ）（R^{β}）－、－N^+（R^{β}）$_2$－もしくは－R^{α}－から選択される架橋した置換基により場合により置き換えられていてもよく；

各－R^{α}－は、独立して、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基から選択され、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、バックボーンに１～６個の原子を含有し、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基のバックボーンの中の１個または複数の炭素原子は、１個または複数のヘテロ原子Ｎ、ＯまたはＳにより場合により置き換えられていてもよく、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基のバックボーンの中の１個または複数の－CH_2－基は、１個または複数の－Ｎ（Ｏ）（R^{β}）－または－N^+（R^{β}）$_2$－基により場合により置き換えられていてもよく、該アルキレン

、アルケニレンまたはアルキニレン基は、１個または複数のハロおよび／または－Ｒ$^{\beta}$基で場合により置換されていてもよく；そして

各－Ｒ$^{\beta}$は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルもしくはＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$環状基から選択されるか、または同じ窒素原子に付着された任意の２もしくは３個の－Ｒ$^{\beta}$は、付着した窒素原子と一緒になって、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{7}$環状基を形成しており、任意の－Ｒ$^{\beta}$は、１個または複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$ハロシクロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル）、－Ｏ（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$ハロシクロアルキル）、－ＣＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＣＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル）、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、オキソ（＝Ｏ）、または４～６員複素環基で場合により置換されていてもよい。

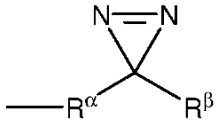
【００２９】

典型的には本発明の化合物は、－Ｎ$^{+}$（Ｒ$^{\beta}$）$_{3}$または－Ｎ$^{+}$（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$－などの最大１個の第四級アンモニウム基を含む。

【００３０】

－Ｒ$^{\alpha}$－Ｃ（Ｎ$_{2}$）Ｒ$^{\beta}$基を参照する際、意図するものは、

【化３】



である。

【００３１】

典型的には、場合により置換された基または部分において：

（ｉ）各水素原子は、独立して、ハロ；－ＣＮ；－ＮＯ$_{2}$；－Ｎ$_{3}$；－Ｒ$^{\beta}$；－ＯＨ；－ＯＲ$^{\beta}$；－ＳＨ；－ＳＲ$^{\beta}$；－ＳＯＲ$^{\beta}$；－ＳＯ$_{2}$Ｈ；－ＳＯ$_{2}$Ｒ$^{\beta}$；－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$；－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ$^{\beta}$；－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＨ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯ$_{2}$Ｈ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯ$_{2}$Ｒ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－ＮＨ$_{2}$；－ＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ$_{2}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－ＣＨＯ；－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＣＯＯＨ；－ＣＯＯＲ$^{\beta}$；－ＯＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＨＯ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＯＨ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＯＣＯＲ$^{\beta}$；－ＮＨ－ＣＨＯ；－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＨＯ；－ＮＨ－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＣＯＮＨ$_{2}$；－ＣＯＮＨＲ$^{\beta}$；－ＣＯＮ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ－ＣＨＯ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＨＯ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ－ＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＮＨ$_{2}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＮ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－Ｏ－Ｒ$^{\alpha}$－ＯＨ；－Ｏ－Ｒ$^{\alpha}$－ＯＲ$^{\beta}$；－Ｏ－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ$_{2}$；－Ｏ－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｏ－Ｒ$^{\alpha}$－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－ＮＨ－Ｒ$^{\alpha}$－ＯＨ；－ＮＨ－Ｒ$^{\alpha}$－ＯＲ$^{\beta}$；－ＮＨ－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ$_{2}$；－ＮＨ－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨＲ$^{\beta}$；－ＮＨ－Ｒ$^{\alpha}$－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－ＮＲ$^{\beta}$－Ｒ$^{\alpha}$－ＯＨ；－ＮＲ$^{\beta}$－Ｒ$^{\alpha}$－ＯＲ$^{\beta}$；－ＮＲ$^{\beta}$－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ$_{2}$；－ＮＲ$^{\beta}$－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨＲ$^{\beta}$；－ＮＲ$^{\beta}$－Ｒ$^{\alpha}$－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；１個もしくは複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル基で場合により置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル基；１個もしくは複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル基で場合により置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルケニル基；または１個もしくは複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル基で場合により置換された３～７員非芳香族複素環基から選択される基により場合により置き換えられていてもよく、そして／あるいは

（ｉｉ）同じ炭素原子に付着された任意の２個の水素原子は、独立して、オキソ（＝Ｏ）、＝Ｓ、＝ＮＨまたは＝ＮＲ$^{\beta}$から選択されるπ結合した置換基により場合により置き換えられていてもよく、そして／あるいは

（ｉｉｉ）同じ場合により置換された基または部分の中の同じまたは異なる原子に付着された任意の２個の水素原子は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）－、または－Ｒ$^{\alpha}$－から選択される架橋した置換基により場合により置き換えられていてもよく；

各－Ｒ$^{\alpha}$－は、独立して、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基から選択され、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、バックボーンに１～６個の原子を含有し、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基のバックボーンの中の１個または複数の炭素原子は、１個または複数のヘテロ原子Ｎ、ＯまたはＳにより場合により置き換えられていてもよく、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、１個または複数のハロおよび／または－Ｒ$^{\beta}$基で場合により置換されていてもよく；そして

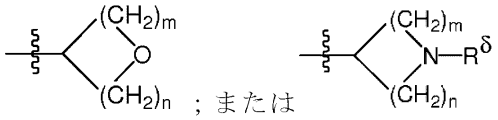
各－Ｒ$^{\beta}$は、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニルまたはＣ$_2$～Ｃ$_6$環状基から選択され、任意の－Ｒ$^{\beta}$は、１個または複数のＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$ハロアルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、またはオキソ（＝Ｏ）基で場合により置換されていてもよい。

【００３２】

典型的には、場合により置換された基または部分において：

（ｉ）各水素原子は、独立して、ハロ；－ＣＮ；－ＮＯ$_2$；－Ｎ$_3$；－Ｒ$^{\beta}$；－ＯＨ；－ＯＲ$^{\beta}$；－ＳＨ；－ＳＲ$^{\beta}$；－ＳＯＲ$^{\beta}$；－ＳＯ$_2$Ｈ；－ＳＯ$_2$Ｒ$^{\beta}$；－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$；－ＳＯ$_2$ＮＨＲ$^{\beta}$；－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_2$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＨ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯ$_2$Ｈ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯ$_2$Ｒ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯ$_2$ＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_2$；－ＮＨ$_2$；－ＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_2$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ$_2$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_2$；－ＣＨＯ；－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＣＯＯＨ；－ＣＯＯＲ$^{\beta}$；－ＯＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＨＯ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＯＨ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＯＣＯＲ$^{\beta}$；－ＮＨ－ＣＨＯ；－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＨＯ；－ＮＨ－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＣＯＮＨ$_2$；－ＣＯＮＨＲ$^{\beta}$；－ＣＯＮ（Ｒ$^{\beta}$）$_2$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ－ＣＨＯ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＨＯ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ－ＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＮＨ$_2$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＮ（Ｒ$^{\beta}$）$_2$；１個もしくは複数のＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルもしくはＣ$_1$～Ｃ$_3$ハロアルキル基で場合により置換されたＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル基；１個もしくは複数のＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルもしくはＣ$_1$～Ｃ$_3$ハロアルキル基で場合により置換されたＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルケニル基；

【化４】



から選択される基により場合により置き換えられていてもよく、そして／あるいは

（ｉｉ）同じ炭素原子に付着された任意の２個の水素原子は、独立して、オキソ（＝Ｏ）、＝Ｓ、＝ＮＨまたは＝ＮＲ$^{\beta}$から選択されるπ結合した置換基により場合により置き換えられていてもよく、そして／あるいは

（ｉｉｉ）同じ場合により置換された基または部分の中の同じまたは異なる原子に付着された任意の２個の水素原子は、独立して、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）－、または－Ｒ$^{\alpha}$－から選択される架橋した置換基により場合により置き換えられていてもよく；

各－Ｒ$^{\alpha}$－は、独立して、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基から選択され、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、バックボーンに１～６個の原子を含有し、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、１個または複数のハロおよび／または－Ｒ$^{\beta}$基で場合により置換されていてもよく；

各－Ｒ$^{\beta}$は、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキ

ニルまたはC_2～C_6環状基から選択され、任意の－R^{β}は、１個または複数のC_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、C_3～C_7シクロアルキル、－Ｏ（C_1～C_3アルキル）、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、またはオキソ（＝Ｏ）基で場合により置換されていてもよく；

各－R^{δ}は、独立して、C_1～C_6アルキルまたはC_1～C_3ハロアルキル基から選択され；

各ｍは、独立して、１、２または３から選択され；

各ｎは、独立して、１、２または３から選択される。

【００３３】

典型的には、置換された基は、１、２、３または４個の置換基、より典型的には１、２または３個の置換基、より典型的には１または２個の置換基、より典型的には１個の置換基を含む。

【００３４】

他に断りがなければ、場合により置換された基または部分（例えば、R^1）の任意の二価架橋置換基（例えば、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－Ｎ（R^{β}）－、－Ｎ（Ｏ）（R^{β}）－、－N^+（R^{β}）$_2$－または－R^{α}－）は、指定された基または部分だけに付着されていなければならず、第二の基または部分（例えば、R^2）そのものが場合により置換され得るとしても、第二の基または部分に付着されていなくてもよい。

【００３５】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。

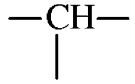
【００３６】

他に断りがなければ、元素の任意の参照は、その元素の全ての同位体の参照を考慮しなければならない。したがって例えば、他に断りがなければ、水素の任意の参照は、ジュウテリウムおよびトリチウムをはじめとする全ての水素同位体を包含すると見なされる。

【００３７】

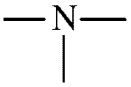
炭素骨格内に１個もしくは複数のヘテロ原子Ｎ、ＯもしくはＳを含むヒドロカルビルもしくは他の基を参照する場合、またはＮ、ＯもしくはＳ原子により置き換えられているヒドロカルビルもしくは他の基の炭素原子を参照する場合、意図するものは、

【化５】



が

【化６】



により置き換えられていること；

－CH_2－が－ＮＨ－、－Ｏ－もしくは－Ｓ－により置き換えられていること；

－CH_3が－NH_2、－ＯＨ、もしくは－ＳＨにより置き換えられていること；

－ＣＨ＝が－Ｎ＝により置き換えられていること；

CH_2＝がＮＨ＝、Ｏ＝もしくはＳ＝により置き換えられていること；または

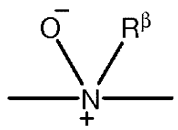
ＣＨ≡がＮ≡により置き換えられていること；

であるが、但し

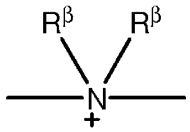
得られた基が少なくとも１個の炭素原子を含むことを条件とする。例えばメトキシ、ジメチルアミノおよびアミノエチル基は、炭素骨格内に１個または複数のヘテロ原子Ｎ、ＯまたはＳを含むヒドロカルビルであると見なされる。

【００３８】

－Ｎ（Ｏ）（Ｒβ）－または－Ｎ＋（Ｒβ）２－基によって置換えられたヒドロカルビルまたは他の基のバックボーンの中の－ＣＨ２－基を参照する場合、意図されるのは、
－ＣＨ２－が
【化７】

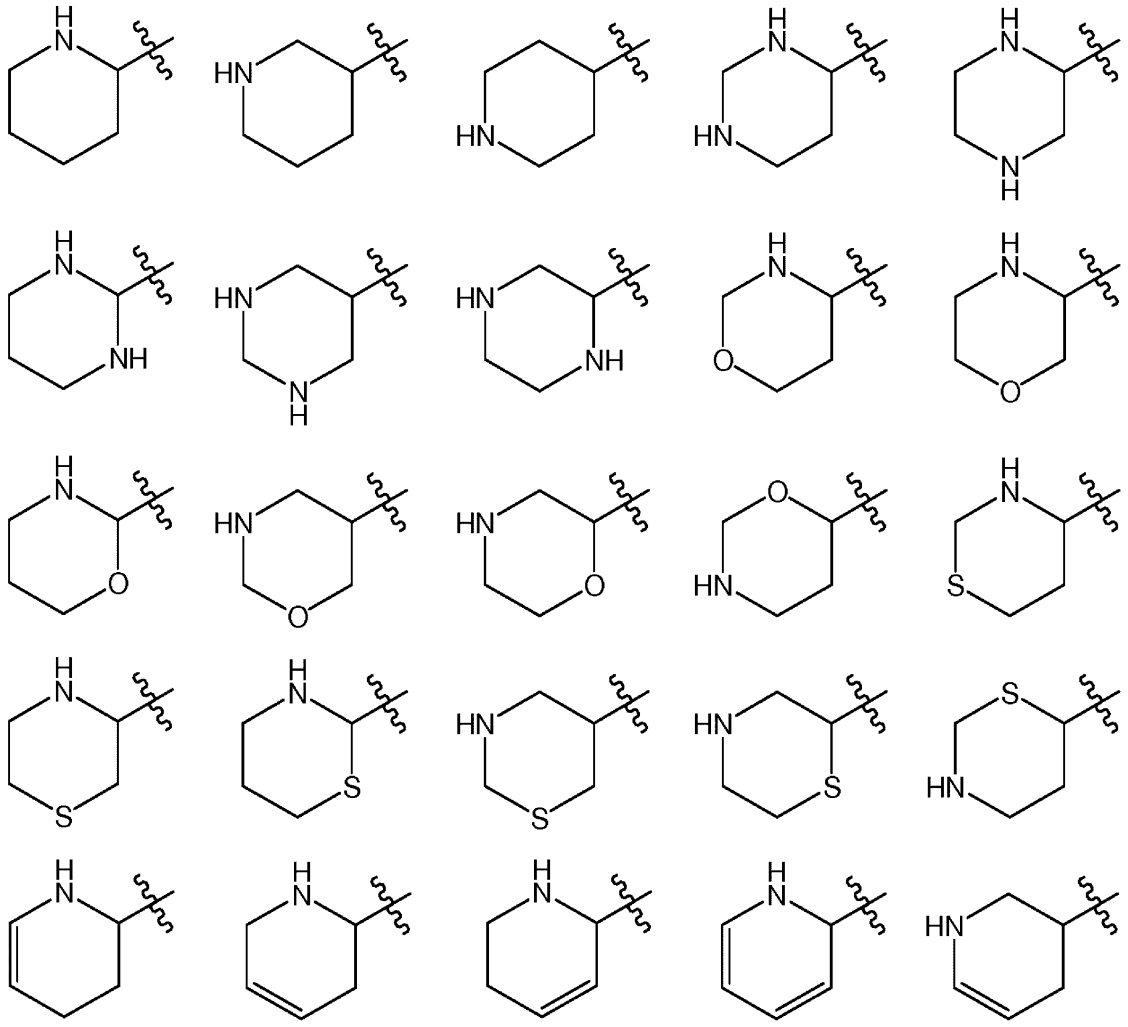


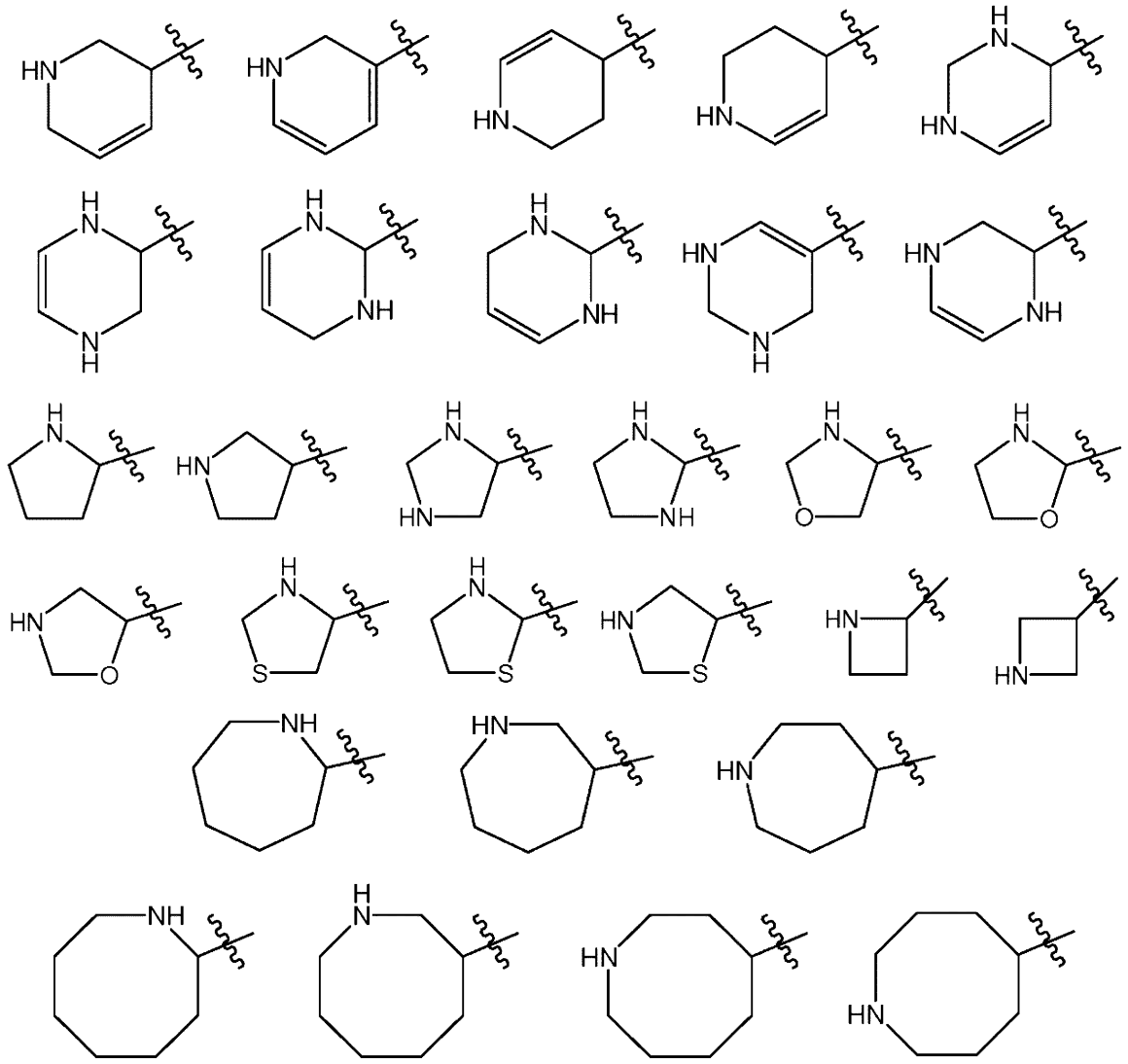
により置き換えられていること；または
－ＣＨ２－が
【化８】



により置き換えられていること、
である。
【００３９】
本明細書の文脈において、他に断りがなければ、Ｃｘ～Ｃｙ基は、ｘ～ｙ個の炭素原子を含有する基と定義される。例えばＣ１～Ｃ４アルキル基は、１～４個の炭素原子を含有するアルキル基と定義される。任意選択による置換基および部分は、任意選択による置換基で置換された、そして／または任意選択による部分を含有する、親基の中の炭素原子の総数を計算する際に、考慮されない。疑念を避けるために、置き換えられるヘテロ原子、例えばＮ、ＯまたはＳは、Ｃｘ～Ｃｙ基の中の炭素原子の数を計算する際に炭素原子として計数されてはならない。例えばモルホリニル基は、Ｃ４複素環基と見なされるべきで、Ｃ６複素環基と見なされてはならない。
【００４０】
本明細書の目的では、第一の原子または基が第二の原子または基に「直接付着している」と述べられた場合、第一の原子または基が、介在する原子（複数可）または基が存在せずに第二の原子に共有結合されていると理解されなければならない。そのため例えば、基（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ３）２の場合、各メチル基の炭素原子は、窒素原子に直接付着し、カルボニル基の炭素原子は、窒素原子に直接付着するが、カルボニル基の炭素原子は、どちらのメチル基の炭素原子にも直接付着しない。
【００４１】
Ｒ１は、場合により置換され得る非芳香族複素環基である。疑念を避けるために、それがスルホニルウレア基の硫黄原子に直接付着したＲ１の非芳香族複素環基の環原子であり、いずれの任意選択による置換基でもない、ということに留意されたい。
【００４２】
Ｒ１は、単環式、二環式（架橋式、縮合式およびスピロ環式など）、三環式または多環式であり得る非芳香族複素環基である。二環式、三環式および多環式環構造は、部分的に芳香族であってもよい。疑念を避けるために、Ｒ１が、部分的に芳香族の二環、三環または多環基である場合、スルホニルウレア基の硫黄原子に直接付着したＲ１の環が、非芳香族であることに留意されたい。疑念を避けるために、Ｒ１が、二環、三環または多環基である場合、Ｒ１の少なくとも１個の環窒素原子が、非芳香族環内にあるが、スルホニルウレア基の硫黄原子に直接付着したＲ１の非芳香族環内に必ずしもないことに留意されたい。一実施形態において、Ｒ１が、二環、三環または多環基である場合、Ｒ１の少なくとも１個の環窒素原子は、スルホニルウレア基の硫黄原子に直接付着したＲ１の非芳香族環内にある。

【００４３】
典型的にはR^1は、単環式または二環式である。一実施形態において、R^1は、４、５、６もしくは７員単環式化合物、または７、８、９もしくは１０員二環式化合物であり、R^1は、場合により置換されていてもよい。一実施形態において、R^1は、４、５もしくは６員単環式化合物、または７、８、９もしくは１０員二環式化合物であり、R^1は、場合により置換されていてもよい。
【００４４】
R^1の非芳香族複素環基は、完全に飽和されていても、または部分的に不飽和であってもよい。一実施形態において、R^1の非芳香族複素環基は、完全に飽和されている。
【００４５】
一実施形態において、R^1の非芳香族複素環基は、単環式である。R^1の非芳香族複素環基は、単環式である場合、それは、先に定義されたものなどの任意の一価置換基または任意の二価π結合置換基で場合により置換されていてもよいが、架橋式、縮合式またはスピロ環式置換基を形成するような二価架橋置換基（例えば、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、－Ｎ（R^β）－または－R^α－）で置換されなくてもよい。単環式非芳香族複素環基の例としては、
【化９】





が挙げられる。

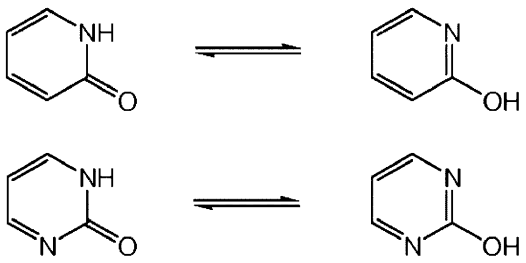
【００４６】

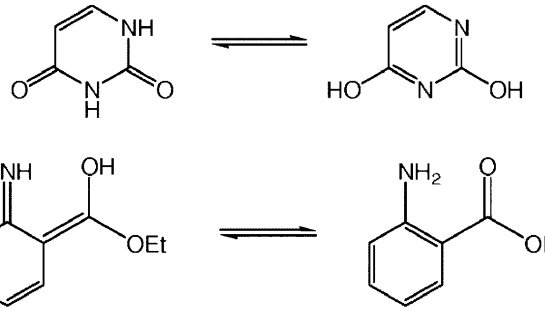
Ｒ^{1}の非芳香族複素環基は、該複素環式化合物内に１つまたは複数の二重結合を含んでいてもよいが、但し該複素環が非芳香族であることを条件とする。Ｒ^{1}の非芳香族複素環基は、芳香族である任意の互変異性体を有さない。

【００４７】

以下のものは、芳香族互変異性体を有するため、芳香族複素環基と見なされる：

【化１０】

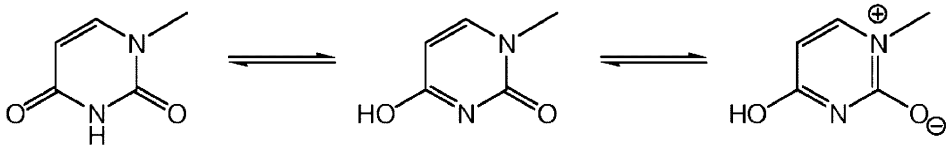




【００４８】

疑念を避けるために、用語「非芳香族複素環基」は、共鳴電荷分離のみを考慮して芳香族性を有し得る複素環基または部分を除外しない。例えば以下のものは、共鳴電荷分離のせいで最後に示された互変異性体が考慮されないため、芳香族互変異性体を有さず、非芳香族複素環基と見なされる：

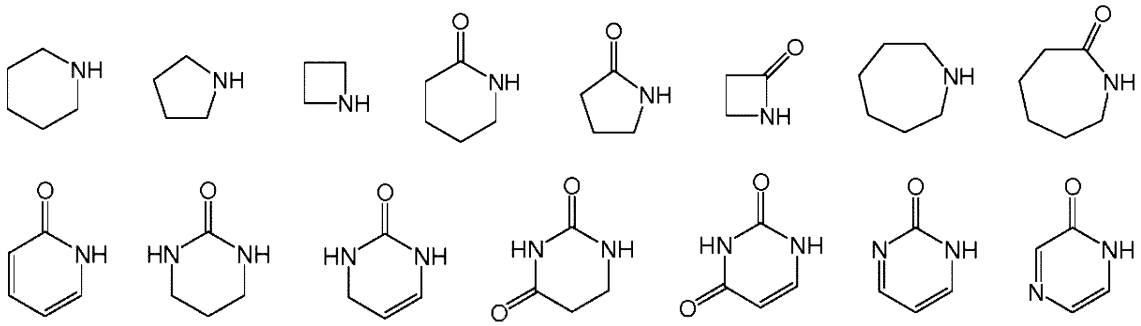
【化１１】



【００４９】

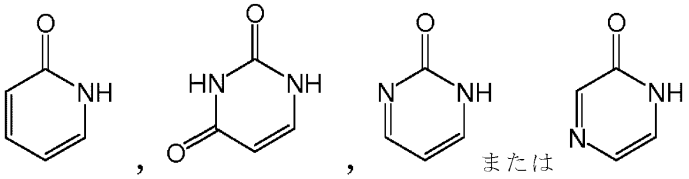
一実施形態において、Ｒ^{1}の非芳香族複素環基は、単環式であり、

【化１２】



（ここでＲ^{1}は、場合により置換されていても、またはさらに置換されていてもよい）から選択される。そのような非芳香族複素環式Ｒ^{1}基は、任意の適切な環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着されている。Ｒ^{1}の非芳香族複素環基が、単環式であり、

【化１３】



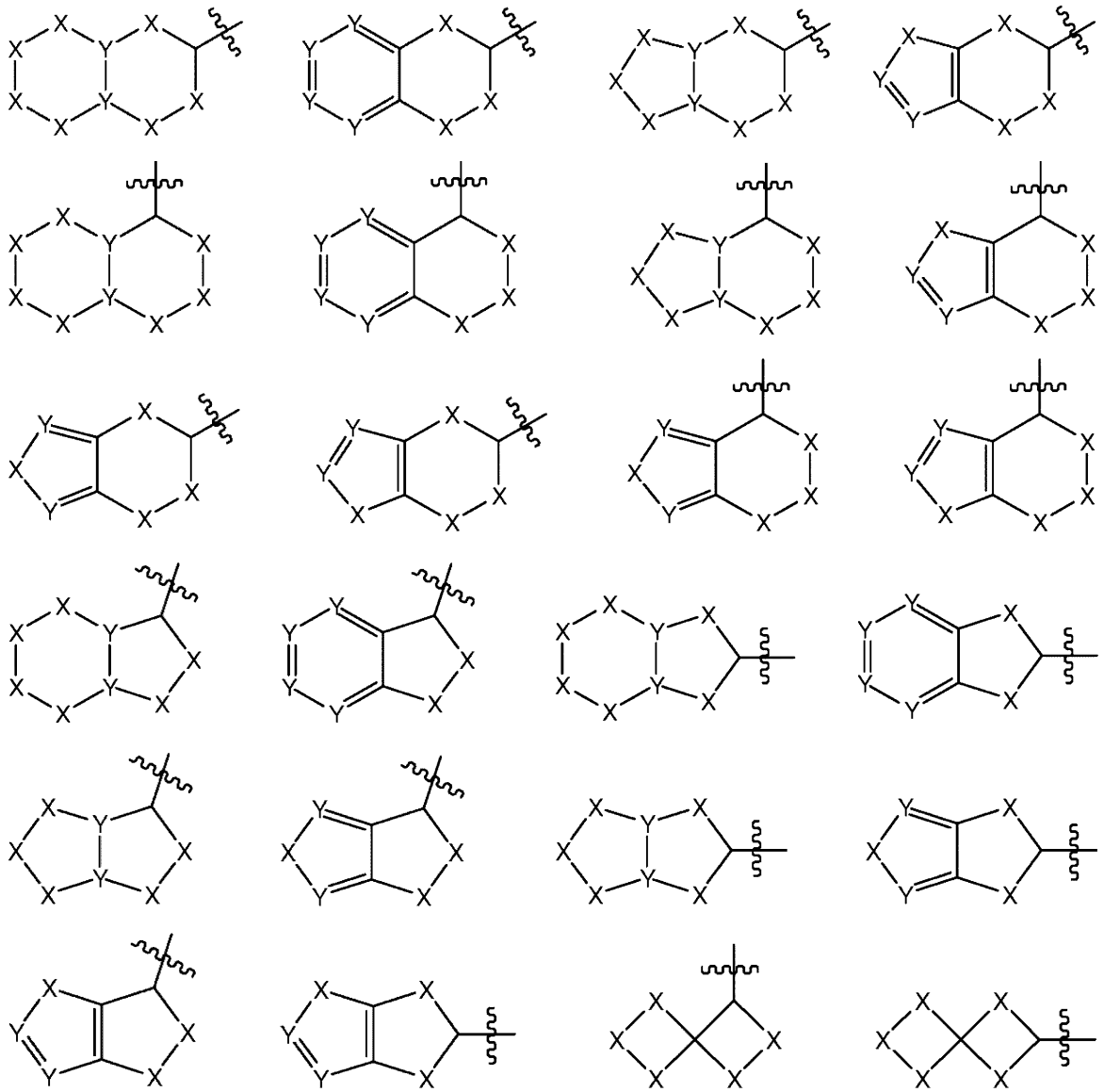
から選択される場合、カルボニル基に隣接した少なくとも１個の環窒素原子は、置換されており、そのため、Ｒ^{1}の非芳香族複素環基は、芳香族である任意の互変異性体を有さない。

【００５０】

別の実施形態において、Ｒ^{1}の非芳香族複素環基は、１個または複数の縮合式シクロア

ルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリールまたはヘテロアリール環で置換されていてもよいため、得られた基は、二環式、三環式または多環式である。例えばR^1の非芳香族複素環基は、先に定義された－R^α－で場合により置換されていてもよい。得られた基は、先に定義されたものなどの任意の一価置換基または任意の二価π結合置換基で場合によりさらに置換されていてもよい。典型的にはそのような実施形態において、得られた基は、二環式または三環式であり、最も典型的には二環式である。そのような得られた二環基の例としては：

【化１４】

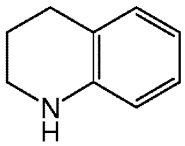


（式中、各Ｘは、独立して、CH_2、ＮＨ、ＯまたはＳであり、各Ｙは、独立して、ＣＨまたはＮであり、R^1の少なくとも１個の環窒素原子は、非芳香族環であるが、但し非芳香族ヘテロ原子が互いに隣接しないことを条件とする）が挙げられる。典型的にはそのような二環基は、１、２または３個の環ヘテロ原子Ｎ、ＯまたはＳを含む。一実施形態において、R^1の少なくとも１個の環窒素原子は、スルホニルウレア基の硫黄原子に直接付着されたR^1の非芳香族環内にある。

【００５１】

一実施形態において、R^1の非芳香族複素環基は、縮合式二環式化合物である。例えばR^1の非芳香族複素環基は、

【化１５】

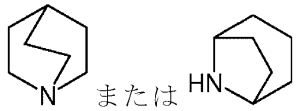


（ここでＲ^{1}は、場合により置換されていてもよい）であってもよい。そのような非芳香族複素環式Ｒ^{1}基は、任意の適切な非芳香族環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着されている。

【００５２】

別の実施形態において、Ｒ^{1}の非芳香族複素環基は、架橋式二環式化合物である。例えばＲ^{1}の非芳香族複素環基は、

【化１６】

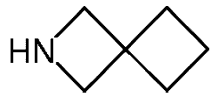


（ここでＲ^{1}は、場合により置換されていてもよい）であってもよい。そのような非芳香族複素環式Ｒ^{1}基は、任意の適切な環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着されている。

【００５３】

さらに別の実施形態において、Ｒ^{1}の非芳香族複素環基は、スピロ環式二環式化合物である。例えばＲ^{1}の非芳香族複素環基は、

【化１７】

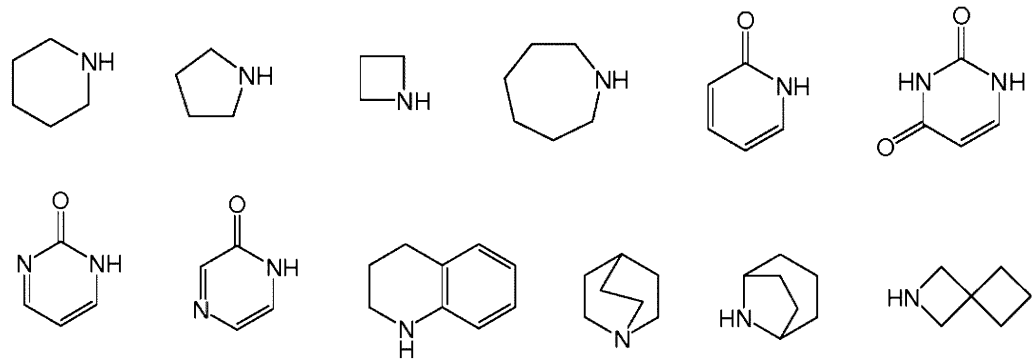


（ここでＲ^{1}は、場合により置換されていてもよい）であってもよい。そのような非芳香族複素環式Ｒ^{1}基は、任意の適切な環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着されている。

【００５４】

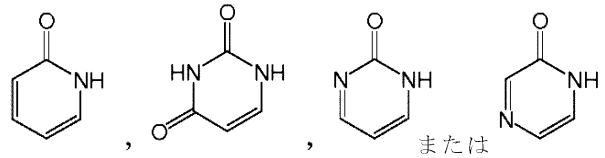
一実施形態において、Ｒ^{1}の非芳香族複素環基は：

【化１８】



（ここでＲ^{1}は、場合により置換されていても、またはさらに置換されていてもよい）から選択される。そのような非芳香族複素環式Ｒ^{1}基は、任意の適切な非芳香族環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着されている。Ｒ^{1}の非芳香族複素環基が：

【化１９】

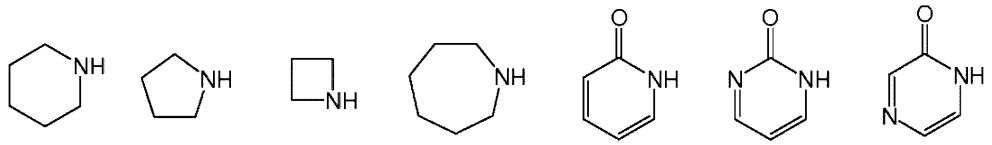


から選択される場合、カルボニル基に隣接した少なくとも１個の環窒素原子は、置換されており、そのためＲ^{1}の非芳香族複素環基は、芳香族である任意の互変異性体を有さない。

【００５５】

一実施形態において、Ｒ^{1}の非芳香族複素環基は：

【化２０】



（ここでＲ^{1}は、場合により置換されていても、またはさらに置換されていてもよい）から選択される。そのような非芳香族複素環式Ｒ^{1}基は、任意の適切な環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着されている。Ｒ^{1}の非芳香族複素環基が：

【化２１】

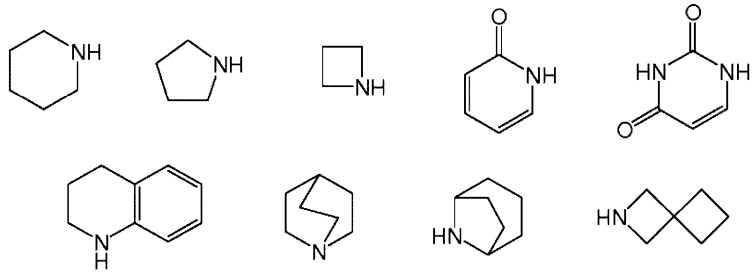


から選択される場合、カルボニル基に隣接した少なくとも１個の環窒素原子は、置換されており、そのためＲ^{1}の非芳香族複素環基は、芳香族である任意の互変異性体を有さない。

【００５６】

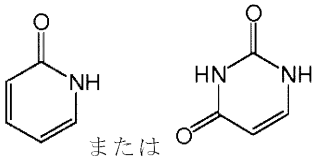
一実施形態において、Ｒ^{1}の非芳香族複素環基は：

【化２２】



（ここでＲ^{1}は、場合により置換されていても、またはさらに置換されていてもよい）から選択される。そのような非芳香族複素環式Ｒ^{1}基は、任意の適切な非芳香族環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着されている。Ｒ^{1}の非芳香族複素環基が：

【化２３】

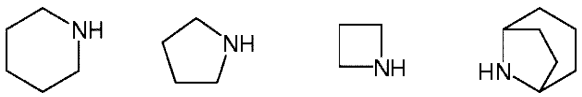


から選択される場合、少なくとも１個の環窒素原子は、置換されており、そのためR^1の非芳香族複素環基は、芳香族である任意の互変異性体を有さない。

【００５７】

一実施形態において、R^1の非芳香族複素環基は：

【化２４】



（ここでR^1は、場合により置換されていても、またはさらに置換されていてもよい）から選択される。そのような非芳香族複素環式R^1基は、任意の適切な環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着されている。

【００５８】

R^1は、少なくとも１個の環窒素原子を含む非芳香族複素環基である。一実施形態において、R^1は、１、２または３個の環窒素、酸素または硫黄原子を含む。別の実施形態において、R^1は、１または２個の窒素または酸素原子を含む。別の実施形態において、R^1は、１または２個の環窒素原子を含む。さらに別の実施形態において、R^1は、１個の環窒素原子を含む。

【００５９】

R^1は、先に定義されたものなどの１個または複数の置換基で場合により置換されていてもよい。

【００６０】

一実施形態において、R^1は、独立して、ハロ；－ＣＮ；－NO_2；－N_3；－R^β；－ＯＨ；－OR^β；－R^α－ハロ；－R^α－ＣＮ；－R^α－NO_2；－R^α－N_3；－R^α－R^β；－R^α－ＯＨ；－R^α－OR^β；－ＳＨ；－SR^β；－SOR^β；－SO_2H；－SO_2R^β；－SO_2NH_2；－SO_2NHR^β；－$SO_2N(R^\beta)_2$；－R^α－ＳＨ；－R^α－SR^β；－R^α－SOR^β；－R^α－SO_2H；－R^α－SO_2R^β；－R^α－SO_2NH_2；－R^α－SO_2NHR^β；－R^α－$SO_2N(R^\beta)_2$；－Ｓｉ（R^β）$_3$；－Ｏ－Ｓｉ（R^β）$_3$；－R^α－Ｓｉ（R^β）$_3$；－R^α－Ｏ－Ｓｉ（R^β）$_3$；－NH_2；－NHR^β；－Ｎ（R^β）$_2$；－Ｎ（Ｏ）（R^β）$_2$；－$N^+(R^\beta)_3$；－R^α－NH_2；－R^α－NHR^β；－R^α－Ｎ（R^β）$_2$；－R^α－Ｎ（Ｏ）（R^β）$_2$；－R^α－$N^+(R^\beta)_3$；－ＣＨＯ；－COR^β；－ＣＯＯＨ；－$COOR^\beta$；－$OCOR^\beta$；－R^α－ＣＨＯ；－R^α－COR^β；－R^α－ＣＯＯＨ；－R^α－$COOR^\beta$；－R^α－$OCOR^\beta$；－Ｃ（＝ＮＨ）R^β；－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2；－Ｃ（＝ＮＨ）NHR^β；－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（R^β）$_2$；－Ｃ（＝NR^β）R^β；－Ｃ（＝NR^β）NHR^β；－Ｃ（＝NR^β）Ｎ（R^β）$_2$；－Ｃ（＝ＮＯＨ）R^β；－Ｃ（N_2）R^β；－R^α－Ｃ（＝ＮＨ）R^β；－R^α－Ｃ（＝ＮＨ）NH_2；－R^α－Ｃ（＝ＮＨ）NHR^β；－R^α－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（R^β）$_2$；－R^α－Ｃ（＝NR^β）R^β；－R^α－Ｃ（＝NR^β）NHR^β；－R^α－Ｃ（＝NR^β）Ｎ（R^β）$_2$；－R^α－Ｃ（＝ＮＯＨ）R^β；－R^α－Ｃ（N_2）R^β；－ＮＨ－ＣＨＯ；－NR^β－ＣＨＯ；－ＮＨ－COR^β；－NR^β－COR^β；－$CONH_2$；－$CONHR^\beta$；－ＣＯＮ（R^β）$_2$；－R^α－ＮＨ－ＣＨＯ；－R^α－NR^β－ＣＨＯ；－R^α－ＮＨ－COR^β；－R^α－NR^β－COR^β；－R^α－$CONH_2$；－R^α－$CONHR^\beta$；－R^α－ＣＯＮ（R^β）$_2$；－Ｏ－R^α－ＯＨ；－Ｏ－R^α－OR^β；－Ｏ－R^α－NH_2；－Ｏ－R^α－NHR^β；－Ｏ－R^α－Ｎ（R^β）$_2$；－Ｏ－R^α－Ｎ（Ｏ）（R^β）$_2$；－Ｏ－R^α－$N^+(R^\beta)_3$；－ＮＨ－R^α－ＯＨ；－ＮＨ－R^α－OR^β；－ＮＨ－R^α－NH_2；－ＮＨ－R^α－NHR^β；－ＮＨ－R^α－Ｎ（R^β）$_2$；－ＮＨ－R^α－Ｎ（Ｏ）（R^β）$_2$；－ＮＨ－R^α－$N^+(R^\beta)_3$；－NR^β－R^α－ＯＨ；－NR^β－R^α－OR^β；－NR^β－R^α－NH_2；－NR^β－R^α－NHR^β；－NR^β－R^α－Ｎ（R^β）$_2$；－NR^β－R^α－Ｎ（Ｏ）（R^β）$_2$；－NR^β－R^α－$N^+(R^\beta)_3$；－Ｎ（Ｏ）R^β－R^α－ＯＨ；－Ｎ（Ｏ）R^β－R^α－OR^β；－Ｎ（Ｏ）R^β－R^α－NH_2；－Ｎ（Ｏ）Ｒ

$^{\beta}$－R$^{\alpha}$－NHR$^{\beta}$；－N（O）R$^{\beta}$－R$^{\alpha}$－N（R$^{\beta}$）$_2$；－N（O）R$^{\beta}$－R$^{\alpha}$－N（O）（R$^{\beta}$）$_2$；－N（O）R$^{\beta}$－R$^{\alpha}$－N^{+}（R$^{\beta}$）$_3$；－N^{+}（R$^{\beta}$）$_2$－R$^{\alpha}$－OH；－N^{+}（R$^{\beta}$）$_2$－R$^{\alpha}$－OR$^{\beta}$；－N^{+}（R$^{\beta}$）$_2$－R$^{\alpha}$－NH$_2$；－N^{+}（R$^{\beta}$）$_2$－R$^{\alpha}$－NHR$^{\beta}$；－N^{+}（R$^{\beta}$）$_2$－R$^{\alpha}$－N（R$^{\beta}$）$_2$；または－N^{+}（R$^{\beta}$）$_2$－R$^{\alpha}$－N（O）（R$^{\beta}$）$_2$から選択される１個または複数の（１、２または３個などの）置換基で置換されており；

各－R$^{\alpha}$－は、独立して、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基から選択され、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、バックボーンに１～６個の原子を含有し、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基のバックボーンの中の１個または複数の炭素原子は、１個または複数のヘテロ原子Ｎ、ＯまたはＳにより場合により置き換えられていてもよく、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基のバックボーンの中の１個または複数の－CH$_2$－基は、１個または複数の－N（O）（R$^{\beta}$）－または－N^{+}（R$^{\beta}$）$_2$－基により場合により置き換えられていてもよく、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、１個または複数のハロおよび／または－R$^{\beta}$基で場合により置換されていてもよく；そして

各－R$^{\beta}$は、独立して、C$_1$～C$_6$アルキル、C$_2$～C$_6$アルケニル、C$_2$～C$_6$アルキニルもしくはC$_2$～C$_6$環状基から選択されるか、または同じ窒素原子に付着された任意の２もしくは３個の－R$^{\beta}$は、付着した窒素原子と一緒になって、C$_2$～C$_7$環状基を形成しており、任意の－R$^{\beta}$は、１個または複数のC$_1$～C$_4$アルキル、C$_1$～C$_4$ハロアルキル、C$_3$～C$_7$シクロアルキル、C$_3$～C$_7$ハロシクロアルキル、－O（C$_1$～C$_4$アルキル）、－O（C$_1$～C$_4$ハロアルキル）、－O（C$_3$～C$_7$シクロアルキル）、－O（C$_3$～C$_7$ハロシクロアルキル）、－CO（C$_1$～C$_4$アルキル）、－CO（C$_1$～C$_4$ハロアルキル）、－COO（C$_1$～C$_4$アルキル）、－COO（C$_1$～C$_4$ハロアルキル）、ハロ、－OH、－NH$_2$、－CN、－C≡CH、オキソ（＝O）、または４～６員複素環基で場合により置換されていてもよい。典型的にはR^{1}は、１個または複数の環窒素原子がそのような置換基で置換されている。

【００６１】

別の実施形態において、R^{1}は、独立して、ハロ；－CN；－NO$_2$；－N$_3$；－R$^{\beta}$；－OH；－OR$^{\beta}$；－SH；－SR$^{\beta}$；－SO$_2$R$^{\beta}$；－NH$_2$；－NHR$^{\beta}$；－N（R$^{\beta}$）$_2$；－CHO；－COR$^{\beta}$；－COOH；－COOR$^{\beta}$；－OCOR$^{\beta}$；－R$^{\alpha}$－CHO；－R$^{\alpha}$－COR$^{\beta}$；－R$^{\alpha}$－COOH；－R$^{\alpha}$－COOR$^{\beta}$；－R$^{\alpha}$－OCOR$^{\beta}$；－NH－CHO；－NR$^{\beta}$－CHO；－NH－COR$^{\beta}$；－NR$^{\beta}$－COR$^{\beta}$；－CONH$_2$；－CONHR$^{\beta}$；－CON（R$^{\beta}$）$_2$；－R$^{\alpha}$－NH－CHO；－R$^{\alpha}$－NR$^{\beta}$－CHO；－R$^{\alpha}$－NH－COR$^{\beta}$；－R$^{\alpha}$－NR$^{\beta}$－COR$^{\beta}$；－R$^{\alpha}$－CONH$_2$；－R$^{\alpha}$－CONHR$^{\beta}$；－R$^{\alpha}$－CON（R$^{\beta}$）$_2$；－O－R$^{\alpha}$－OH；－O－R$^{\alpha}$－OR$^{\beta}$；－O－R$^{\alpha}$－NH$_2$；－O－R$^{\alpha}$－NHR$^{\beta}$；－O－R$^{\alpha}$－N（R$^{\beta}$）$_2$；－NH－R$^{\alpha}$－OH；－NH－R$^{\alpha}$－OR$^{\beta}$；－NH－R$^{\alpha}$－NH$_2$；－NH－R$^{\alpha}$－NHR$^{\beta}$；－NH－R$^{\alpha}$－N（R$^{\beta}$）$_2$；－NR$^{\beta}$－R$^{\alpha}$－OH；－NR$^{\beta}$－R$^{\alpha}$－OR$^{\beta}$；－NR$^{\beta}$－R$^{\alpha}$－NH$_2$；－NR$^{\beta}$－R$^{\alpha}$－NHR$^{\beta}$；－NR$^{\beta}$－R$^{\alpha}$－N（R$^{\beta}$）$_2$；１個もしくは複数のC$_1$～C$_3$アルキルもしくはC$_1$～C$_3$ハロアルキル基で場合により置換されたC$_3$～C$_7$シクロアルキル基；１個もしくは複数のC$_1$～C$_3$アルキルもしくはC$_1$～C$_3$ハロアルキル基で場合により置換されたC$_3$～C$_7$シクロアルケニル基；１個もしくは複数のC$_1$～C$_6$アルキルもしくはC$_1$～C$_3$ハロアルキル基で場合により置換された３～７員非芳香族複素環基；オキソ（＝O）；またはC$_1$～C$_4$アルキレン架橋から選択される１個または複数の（１、２または３個などの）置換基で置換されており；

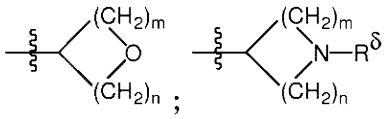
各－R$^{\alpha}$－は、独立して、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基から選択され、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、バックボーンに１～６個の原子を含有し、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基のバックボーンの中の１個または複数の炭素原子は、１個または複数のヘテロ原子Ｎ、ＯまたはＳにより場合により置き換えられていてもよく、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、１

個または複数のハロおよび／または－Ｒ$^{\beta}$基で場合により置換されていてもよく；そして
各－Ｒ$^{\beta}$は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルまたはＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$環状基から選択され、任意の－Ｒ$^{\beta}$は、１個または複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、またはオキソ（＝Ｏ）基で場合により置換されていてもよい。典型的にはＲ^{1}は、１個または複数の環窒素原子がそのような置換基で置換されている。

【００６２】

別の実施形態において、Ｒ^{1}は、独立して、ハロ；－ＣＮ；－ＮＯ$_{2}$；－Ｎ$_{3}$；－Ｒ$^{\beta}$；－ＯＨ；－ＯＲ$^{\beta}$；－ＳＨ；－ＳＲ$^{\beta}$；－ＳＯ$_{2}$Ｒ$^{\beta}$；－ＮＨ$_{2}$；－ＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－ＣＨＯ；－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＣＯＯＨ；－ＣＯＯＲ$^{\beta}$；－ＯＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＨＯ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＯＨ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＯＣＯＲ$^{\beta}$；－ＮＨ－ＣＨＯ；－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＨＯ；－ＮＨ－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＣＯＮＨ$_{2}$；－ＣＯＮＨＲ$^{\beta}$；－ＣＯＮ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ－ＣＨＯ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＨＯ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ－ＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＮＨ$_{2}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＮ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；１個もしくは複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル基で場合により置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル基；１個もしくは複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル基で場合により置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルケニル基；

【化２５】



；オキソ（＝Ｏ）；またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキレン架橋から選択される１個または複数の（１、２または３個などの）置換基で置換されており；

各－Ｒ$^{\alpha}$－は、独立して、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基から選択され、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、バックボーンに１～６個の炭素原子を含有し、該アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基は、１個または複数のハロおよび／または－Ｒ$^{\beta}$基で場合により置換されていてもよく；

各－Ｒ$^{\beta}$は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルまたはＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$環状基から選択され、任意の－Ｒ$^{\beta}$は、１個または複数のＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、ハロ、－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、またはオキソ（＝Ｏ）基で場合により置換されていてもよく；

各－Ｒ$^{\delta}$は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル基から選択され；

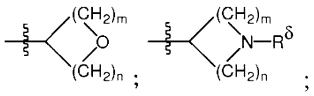
各ｍは、独立して、１、２または３から選択され；

各ｎは、独立して、１、２または３から選択される。典型的にはＲ^{1}は、１個または複数の環窒素原子がそのような置換基で置換されている。

【００６３】

別の実施形態において、Ｒ^{1}は、独立して、ハロ；－ＣＮ；－Ｎ$_{3}$；－Ｒ$^{\beta}$；－ＳＯ$_{2}$Ｒ$^{\beta}$；－ＮＨ$_{2}$；－ＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨ$_{2}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＮＨＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－Ｎ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；－ＣＨＯ；－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＣＯＯＲ$^{\beta}$；－ＯＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＨＯ；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＣＯＯＲ$^{\beta}$；－Ｒ$^{\alpha}$－ＯＣＯＲ$^{\beta}$；－ＮＨ－ＣＨＯ；－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＨＯ；－ＮＨ－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＮＲ$^{\beta}$－ＣＯＲ$^{\beta}$；－ＣＯＮＨ$_{2}$；－ＣＯＮＨＲ$^{\beta}$；－ＣＯＮ（Ｒ$^{\beta}$）$_{2}$；

【化２６】



またはオキソ（＝Ｏ）から選択される１個または複数の（１、２または３個などの）置換基で置換されており；

各－Ｒ$^{\alpha}$－は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン基から選択され；

各－Ｒ$^{\beta}$は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルから選択され、任意の－Ｒ$^{\beta}$は、１個または複数のＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－Ｏ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、ハロ、－ＣＮまたは－Ｃ≡ＣＨ基で場合により置換されていてもよく；

各－Ｒ$^{\delta}$は、独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基から選択され；

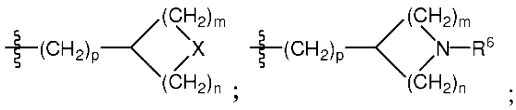
各ｍは、独立して、１または２から選択され；

各ｎは、独立して、１または２から選択される。典型的にはＲ^{1}は、１個または複数の環窒素原子がそのような置換基で置換されている。

【００６４】

一実施形態において、Ｒ^{1}は、独立して、ハロ；Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$ハロアルケニル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキニル；－Ｒ^{5}－ＣＮ；－Ｒ^{5}－Ｎ$_{3}$；－Ｒ^{5}－ＮＯ$_{2}$；－Ｒ^{5}－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$；－Ｒ^{5}－ＯＲ^{6}；－Ｒ^{5}－ＳＲ^{6}；－Ｒ^{5}－Ｓｉ（Ｒ^{6}）$_{3}$；－Ｒ^{5}－Ｏ－Ｓｉ（Ｒ^{6}）$_{3}$；－Ｒ^{5}－ＣＯＲ^{6}；－Ｒ^{5}－ＣＯＯＲ^{6}；－Ｒ^{5}－ＣＯ－Ｒ^{5}－ＯＲ^{6}；－Ｒ^{5}－ＣＯＮ（Ｒ^{6}）$_{2}$；－Ｒ^{5}－ＣＯ－Ｒ^{5}－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$；－Ｒ^{5}－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）Ｒ^{6}；－Ｒ^{5}－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$；－Ｒ^{5}－Ｃ（＝ＮＯＨ）Ｒ^{6}；－Ｒ^{5}－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}；－Ｒ^{5}－フェニル；－Ｒ^{5}－（Ｈｅｔ）；

【化２７】



オキソ（＝Ｏ）；－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－；－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－；－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$－；または－Ｒ^{5}－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル）から選択される１個または複数の（１、２または３個などの）置換基で置換されており；

ここでＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル基は、独立してＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルから選択される１または２個の置換基で場合により置換されており；

Ｒ^{5}は、独立して、結合またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレンから選択され；

Ｒ^{6}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－ＣＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、－ＣＯＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）またはベンジルから選択され；

Ｈｅｔは、ピリジニル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはジアジリニル基から選択され、そのそれぞれは、独立して、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニルまたはＣ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニルから選択される１または２個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたはＳＯ$_{2}$から選択され；

ｍは、１、２または３であり；

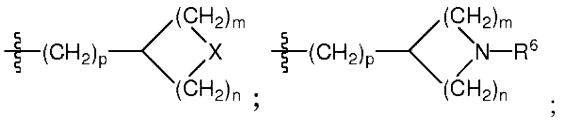
ｎは、１、２または３であり；

ｐは、０、１または２である。典型的にはＲ^{1}は、１個または複数の環窒素原子がそのような置換基で置換されている。

【００６５】

一実施形態において、R^1は、１個または複数の（１、２または３個などの）環窒素原子が、独立して、ハロ；C_1～C_6アルキル；C_1～C_6ハロアルキル；C_2～C_6アルケニル；C_2～C_6ハロアルケニル；C_2～C_6アルキニル；C_2～C_6ハロアルキニル；－R^5－CN；－R^5－N_3；－R^5－NO_2；－R^5－N（R^6）$_2$；－R^5－OR^6；－R^5－SR^6；－R^5－Si（R^6）$_3$；－R^5－O－Si（R^6）$_3$；－R^5－COR^6；－R^5－$COOR^6$；－R^5－CO－R^5－OR^6；－R^5－CON（R^6）$_2$；－R^5－CO－R^5－N（R^6）$_2$；－R^5－C（＝NR^6）R^6；－R^5－C（＝NR^6）N（R^6）$_2$；－R^5－C（＝NOH）R^6；－R^5－SO_2R^6；－R^5－フェニル；－R^5－（Ｈｅｔ）；

【化２８】



；

オキソ（＝Ｏ）；－CH_2CH_2－；－$CH_2CH_2CH_2$－；－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－；または－R^5－（C_3～C_6シクロアルキル）から選択される置換基で置換されており；ここでC_3～C_6シクロアルキル基は、独立してC_1～C_3アルキルから選択される１または２個の置換基で場合により置換されており；

R^5は、独立して、結合またはC_1～C_5アルキレンから選択され；

R^6は、独立して、水素、C_1～C_5アルキル、C_1～C_5ハロアルキル、C_3～C_6シクロアルキル、－CO－（C_1～C_3アルキル）、－COO－（C_1～C_4アルキル）またはベンジルから選択され；

Ｈｅｔは、ピリジニル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはジアジリニル基から選択され、そのそれぞれは、独立して、ハロ、C_1～C_4アルキル、C_2～C_4アルケニルまたはC_2～C_4アルキニルから選択される１または２個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたはSO_2から選択され；

ｍは、１、２または３であり；

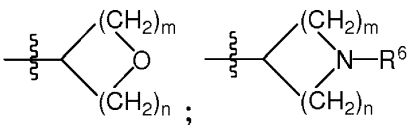
ｎは、１、２または３であり；

ｐは、０、１または２である。

【００６６】

一実施形態において、R^1は、１個または複数の（１、２または３個などの）環窒素原子が、独立して、ハロ；C_1～C_6アルキル；C_1～C_6ハロアルキル；C_2～C_6アルケニル；C_2～C_6ハロアルケニル；C_2～C_6アルキニル；C_2～C_6ハロアルキニル；－R^5－CN；－R^5－N_3；－R^5－NO_2；－R^5－N（R^6）$_2$；－R^5－OR^6；－R^5－COR^6；－R^5－$COOR^6$；－R^5－CO－R^5－OR^6；－R^5－CON（R^6）$_2$；－R^5－CO－R^5－N（R^6）$_2$；－R^5－SO_2R^6；－R^5－フェニル；－R^5－ピリジニル；－R^5－（C_3～C_6シクロアルキル）；

【化２９】



；

オキソ（＝Ｏ）；－$CH_2CH_2CH_2$－；または－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－から選択される置換基で置換されており；ここで；

R^5は、独立して、結合またはC_1～C_5アルキレンから選択され；

R^6は、独立して、水素、C_1～C_5アルキル、C_1～C_5ハロアルキル、C_3～C_6シ

クロアルキル、－ＣＯ－（Ｃ１～Ｃ３アルキル）またはベンジルから選択され；
ｍは、１、２または３であり；
ｎは、１、２または３である。

【００６７】

一実施形態において、Ｒ１は、１個または複数の（１、２または３個などの）環炭素原子が、独立して、オキソ（＝Ｏ）；－ＣＨ２ＣＨ２－；－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－；－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ２－；－ＯＲ７または－ＣＯＮ（Ｒ７）２（ここでＲ７は、独立して、水素またはＣ１～Ｃ３アルキルから選択される）から選択される置換基で置換されている。

【００６８】

一実施形態において、Ｒ１は、１個または複数の（１、２または３個などの）環炭素原子が、独立して、オキソ（＝Ｏ）；－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－；－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ２－；または－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ２－から選択される置換基で置換されている。

【００６９】

上記実施形態のいずれかの一態様において、Ｒ１は、水素以外の原子を４～２５個含有する。より典型的にはＲ１は、水素以外の原子を４～２０個含有する。より典型的にはＲ１は、水素以外の原子を４～１７個含有する。

【００７０】

Ｒ２は、α位を置換された環状基であり、Ｒ２は、場合によりさらに置換されていてもよい。疑念を避けるために、それが、ウレアまたはチオウレア基の窒素原子に直接付着されたＲ２の環状基の環原子であり、任意の置換基でないことに留意されたい。

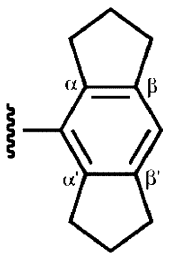
【００７１】

本発明の第一の態様の一実施形態において、Ｒ２は、アリールまたはヘテロアリール基であり、該アリールまたはヘテロアリール基は、α位を置換されており、Ｒ２は、場合によりさらに置換されていてもよい。典型的にはＲ２は、フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基であり、該フェニルまたはヘテロアリール基は、α位を置換されており、Ｒ２は、場合によりさらに置換されていてもよい。典型的にはＲ２は、アリールまたはヘテロアリール基であり、該アリールまたはヘテロアリール基は、αおよびα’位を置換されており、Ｒ２は、場合によりさらに置換されていてもよい。典型的にはＲ２は、フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基であり、該フェニルまたはヘテロアリール基は、αおよびα’位を置換されており、Ｒ２は、場合によりさらに置換されていてもよい。例えばＲ２は、２－および６－位を置換されたフェニル基、または２－、４－および６－位を置換されたフェニル基であってもよい。

【００７２】

本明細書で用いられる命名法のα、β、α’、β’は、分子の残り部分への環状基の付着点に対する、－Ｒ２などの環状基の原子の位置を指す。例えば－Ｒ２が、１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル部分である場合、α、β、α’およびβ’位は、以下の通りである：

【化３０】



【００７３】

別の実施形態において、Ｒ２は、αおよびα’位を置換された環状基であり、Ｒ２は、場合によりさらに置換されていてもよい。例えば、Ｒ２は、αおよびα’位を置換されたシク

ロアルキル、シクロアルケニルまたは非芳香族複素環基であってもよい。

【００７４】

上記実施形態のいずれかにおいて、R^2の親環状基のαおよび／またはα’位の典型的な置換基は、炭素原子を含む。例えばR^2の親環状基のαおよび／またはα’位の典型的な置換基は、独立して、－R^4、－OR^4および－COR^4基から選択されてもよく、各R^4は、独立して、C_1～C_6アルキル；C_2～C_6アルケニル；C_2～C_6アルキニルまたはC_2～C_6環状基から選択され；各R^4は、１個または複数のハロ基で場合によりさらに置換されている。より典型的にはαおよび／またはα’位の置換基は、独立して、C_3～C_6分枝状アルキルおよびC_3～C_6シクロアルキル基などのアルキルおよびシクロアルキル基、例えばイソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシルまたはｔ－ブチル基から選択され、該アルキルおよびシクロアルキル基は、１個または複数のフルオロおよび／またはクロロ基で場合によりさらに置換されている。

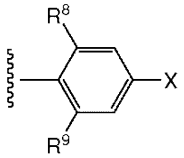
【００７５】

上記実施形態のいずれかの一態様において、αおよびα’位の各置換基は、炭素原子を含む。

【００７６】

一実施形態において、－R^2は、

【化３１】

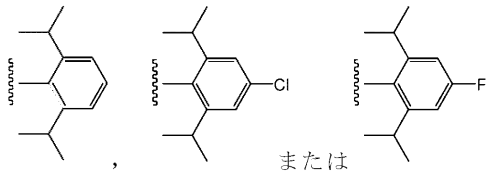


（ここで、R^8およびR^9は、独立して、C_1～C_4アルキルから選択され、Ｘは、水素またはハロである）から選択される式を有する。

【００７７】

典型的には－R^2は、

【化３２】



，　　または

から選択される式を有する。

【００７８】

R^2の親環状基のαおよび／またはα’位の他の典型的な置換基としては、それぞれ、α，βおよび／またはα’，β’位にまたがって（ａｃｒｏｓｓ）親環状基に縮合されている、シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環を挙げることができる。そのような縮合された環状基を、以下により詳細に記載する。

【００７９】

一実施形態において、R^2は、縮合アリールまたは縮合ヘテロアリール基であり、該アリールまたはヘテロアリール基は、１個または複数のシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリールまたはヘテロアリール環に縮合され、R^2は、場合によりさらに置換されていてもよい。

【００８０】

別の実施形態において、R^2は、縮合されたアリールまたは縮合されたヘテロアリール基であり、該アリールまたはヘテロアリール基は、独立してシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリールまたはヘテロアリール環から選択される２個以上に

縮合され、Ｒ^{2}は、場合によりさらに置換されていてもよい。典型的には該２個以上のシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリールまたはヘテロアリール環は、それぞれが該アリールまたはヘテロアリール基にオルト縮合されており、即ち、各縮合されたシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリールまたはヘテロアリール環は、該アリールまたはヘテロアリール基と共通する２個の原子および１つの結合のみを有する。典型的にはＲ^{2}は、三環式である。

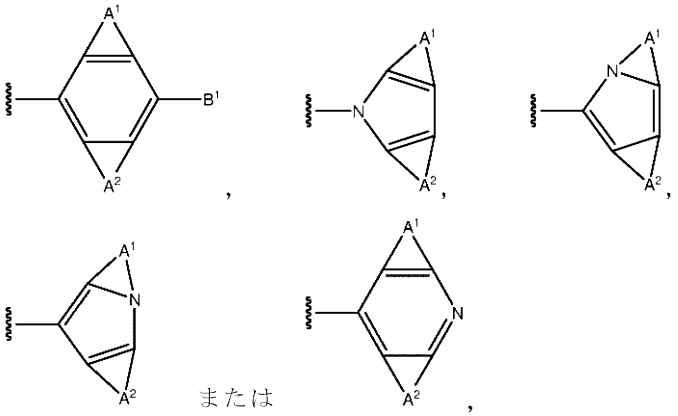
【００８１】

さらに別の実施形態において、Ｒ^{2}は、縮合されたアリールまたは縮合されたヘテロアリール基であり、第一のシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリールまたはヘテロアリール環は、α，β位にまたがってアリールまたはヘテロアリール基に縮合され、第二のシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリールまたはヘテロアリール環は、α’，β’位にまたがってアリールまたはヘテロアリール基に縮合され、Ｒ^{2}は、場合によりさらに置換されていてもよい。

【００８２】

一実施形態において、－Ｒ^{2}は、

【化３３】



（ここでＡ^{1}およびＡ^{2}は、それぞれ独立して、場合により置換されたアルキレンまたはアルケニレン基から選択され、該アルキレンまたはアルケニレン基のバックボーンの１個または複数の炭素原子は、１個または複数のヘテロ原子Ｎ、ＯまたはＳで場合により置き換えられていてもよく、Ｂ^{1}は、水素またはいずれかの任意選択による置換基である）から選択される式を有する。Ａ^{1}またはＡ^{2}に付着されたＢ^{1}およびいずれかの任意選択による置換基は、付着した原子と一緒になって、さらに縮合されたシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を形成していてもよく、それら自体が、場合により置換されていてもよい。同様に、Ａ^{1}に付着されたいずれかの任意選択による置換基およびＡ^{2}に付着されたいずれかの任意選択による置換基はまた、付着した原子と一緒になって、さらに縮合されたシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を形成していてもよく、それら自体が、場合により置換されていてもよい。

【００８３】

典型的にはＢ^{1}は、水素、またはハロ、ヒドロキシ、－ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、－Ｂ^{2}もしくは－ＯＢ^{2}基であり、Ｂ^{2}は、場合によりハロ置換され得るＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル基である。

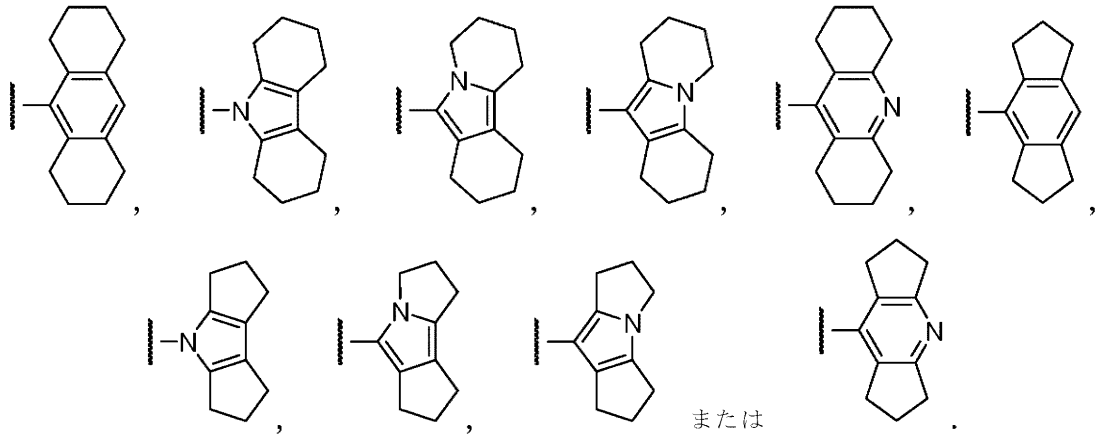
【００８４】

典型的にはＡ^{1}またはＡ^{2}を含有する任意の環は、５または６員環である。典型的にはＡ^{1}およびＡ^{2}は、非置換であるか、または１個もしくは複数のハロ、ヒドロキシル、－ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、－Ｂ^{3}もしくは－ＯＢ^{3}基で置換されており、Ｂ^{3}は、場合によりハロ置換され得るＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル基である。

【００８５】

さらなる実施形態において、－Ｒ^{2}は、

【化３４】

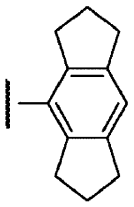


から選択される式を有する。

【００８６】

典型的には－Ｒ^{2}は、式：

【化３５】



を有する。

【００８７】

Ｒ^{2}の親環状基のα位のさらに別の典型的な置換基としては、一価複素環基および一価芳香族基を挙げることができ、該複素環または芳香族基の環原子は、単結合を介して親環状基のα環原子に直接付着しており、該複素環または芳香族基は、場合により置換されていてもよく、該親環状基は、場合によりさらに置換されていてもよい。そのようなＲ^{2}基を、以下により詳細に記載する。

【００８８】

一実施形態において、Ｒ^{2}のα－置換された親環状基は、５または６員環状基であり、該環状基は、場合によりさらに置換されていてもよい。一実施形態において、Ｒ^{2}のα－置換された親環状基は、アリールまたはヘテロアリール基であり、それらの全てが、場合によりさらに置換されていてもよい。一実施形態において、Ｒ^{2}のα－置換された親環状基は、フェニルまたは５もしくは６員ヘテロアリール基であり、それらの全てが、場合によりさらに置換されていてもよい。一実施形態において、Ｒ^{2}のα－置換された親環状基は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリルまたはオキサジアゾリル基であり、それらの全てが、場合によりさらに置換されていてもよい。一実施形態において、Ｒ^{2}のα－置換された親環状基は、フェニル基であり、場合によりさらに置換されていてもよい。

【００８９】

一実施形態において、Ｒ^{2}のα－置換された親環状基は、αおよびα’位を置換されており、場合によりさらに置換されていてもよい。例えばＲ^{2}のα－置換された親環状基は、２および６位を置換されたフェニル基、または２、４および６位を置換されたフェニル基であってもよい。

【００９０】

一実施形態において、R^2は、α位を一価複素環基または一価芳香族基で置換された親環状基であり、該複素環基または芳香族基は、場合により置換されていてもよく、該親環状基は、場合によりさらに置換されていてもよい。一実施形態において、該α位の一価複素環基または芳香族基は、フェニルまたは５もしくは６員複素環基であり、それらの全てが、場合によりさらに置換されていてもよい。一実施形態において、該α位の一価複素環基または芳香族基は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、アゼチニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、１，３－ジオキソラニル、１，２－オキサチオラニル、１，３－オキサチオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、１，４－ジオキサニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル基であり、それらの全てが、場合により置換されていてもよい。一実施形態において、該α位の一価複素環基または芳香族基は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピペリジニルまたはテトラヒドロピラニル基であり、それらの全てが、場合により置換されていてもよい。一実施形態において、該α位の一価複素環基または芳香族基は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルまたはテトラヒドロピラニル基であり、それらの全てが、場合により置換されていてもよい。一実施形態において、該α位の一価複素環基または芳香族基は、フェニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラゾリル基であり、それらの全てが、独立してハロ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｂ^4、－ＯＢ^4、－ＮＨＢ^{4}または－Ｎ（Ｂ^4）$_2$から選択される１または２個の置換基で場合により置換されていてもよく、Ｂ^{4}は、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルケニルまたはＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキニルから選択され、それらの全ては、場合によりハロ置換されていてもよい。一実施形態において、該α位の一価複素環基または芳香族基は、非置換のフェニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラゾリル基である。一実施形態において、該α位の一価複素環基は、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イルまたはピリジン－４－イル基であり、それらの全てが、独立してハロ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｂ^4、－ＯＢ^4、－ＮＨＢ^{4}または－Ｎ（Ｂ^4）$_2$から選択される１または２個の置換基で場合により置換されていてもよく、Ｂ^{4}は、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルケニルまたはＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキニルから選択され、それらの全ては、場合によりハロ置換されていてもよい。一実施形態において、該α位の一価複素環基は、非置換のピリジン－３－イル基、または独立してハロ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｂ^4、－ＯＢ^4、－ＮＨＢ^{4}もしくは－Ｎ（Ｂ^4）$_2$から選択される１もしくは２個の置換基で場合により置換されたピリジン－４－イル基であり、Ｂ^{4}は、独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルケニルまたはＣ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル基から選択され、それらの全ては、場合によりハロ置換されていてもよい。あるいはα位のこれらの一価複素環基のいずれかは、ハロ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＮ、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル、－ＯＢ^{8}または－Ｎ（Ｂ^8）$_2$から選択される１または２個の置換基で場合により置換されていてもよく、Ｂ^{8}は、独立して、場合によりハロ置換され得るＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルから選択される。

【００９１】

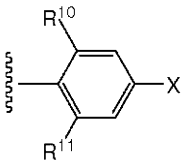
一実施形態において、R^2は、α位を一価複素環基または一価芳香族基で置換された親環状基であり、該複素環基または芳香族基は、場合により置換されていてもよく、該親環状基は、場合によりさらに置換されていてもよい。一実施形態において、そのようなさらなる置換基は、R^2のα－置換された親環状基のα’位にある。そのようなさらなる置換基は、独立してハロ、－Ｒ$^\delta$、－ＯＲ$^\delta$または－ＣＯＲ$^\delta$基から選択されてもよく、各Ｒ$^\delta$は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニルまたはＣ$_2$～Ｃ$_6$環

状基から選択され、各R^{δ}は、１個または複数のハロ基で場合によりさらに置換されている。典型的には、R^{2}のα－置換された親環状基のそのようなさらなる置換基は、独立して、ハロ、C_1～C_6アルキル（特にC_3～C_6分枝状アルキル）またはC_3～C_6シクロアルキル基、例えばフルオロ、クロロ、イソプロピル、シクロプロピル、シクロヘキシルまたはｔ－ブチル基から選択され、該アルキルおよびシクロアルキル基は、１個または複数のフルオロおよび／またはクロロ基で場合によりさらに置換されている。

【００９２】

一実施形態において、－R^{2}は、

【化３６】

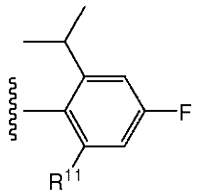


（ここでR^{10}は、C_1～C_4アルキルであり、R^{11}は、５または６員の場合により置換された複素環または芳香族基であり、Ｘは、水素またはハロである）から選択される式を有する。一実施形態において、該複素環または芳香族基の任意選択による置換基は、ハロ、－ＯＨ、－NH_2、－ＣＮ、－NO_2、－B^5、－OB^5、－NHB^5もしくは－Ｎ（B^5）$_2$から選択され、B^5は、独立して、C_1～C_4アルキル、C_2～C_4アルケニルまたはC_2～C_4アルキニル基から選択され、それらの全ては、場合によりハロ置換されていてもよい。あるいは複素環または芳香族基の任意選択による置換基は、ハロ、－ＯＨ、－NH_2、－ＣＮ、C_1～C_4アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、C_1～C_4ハロアルキル、－OB^8、または－Ｎ（B^8）$_2$から選択され、B^8は、独立して、場合によりハロ置換され得るC_1～C_4アルキルから選択される。

【００９３】

典型的には－R^{2}は、

【化３７】



（ここで、R^{11}は、５または６員の場合により置換された複素環または芳香族基である）から選択される式を有する。一実施形態において、該複素環または芳香族基の任意選択による置換基は、ハロ、－ＯＨ、－NH_2、－ＣＮ、－NO_2、－B^6、－OB^6、－NHB^6もしくは－Ｎ（B^6）$_2$から選択され、B^6は、独立して、C_1～C_4アルキル、C_2～C_4アルケニルまたはC_2～C_4アルキニル基から選択され、それらの全ては、場合によりハロ置換されていてもよい。あるいは複素環または芳香族基の任意選択による置換基は、ハロ、－ＯＨ、－NH_2、－ＣＮ、C_1～C_4アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、C_1～C_4ハロアルキル、－OB^8、または－Ｎ（B^8）$_2$から選択され、B^8は、独立して、場合によりハロ置換され得るC_1～C_4アルキルから選択される。

【００９４】

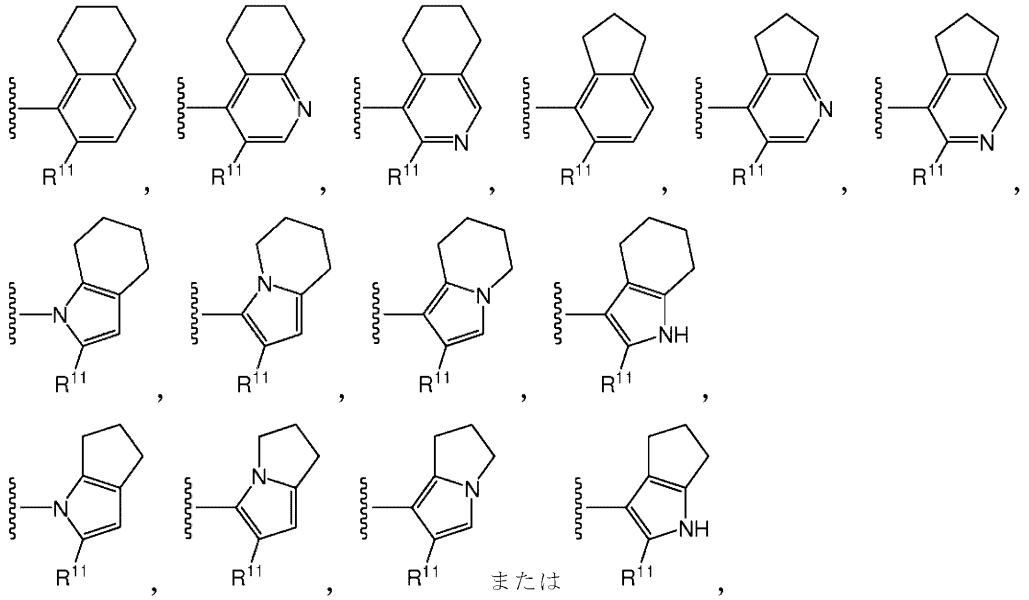
一実施形態において、R^{2}は、α位を一価複素環基または一価芳香族基で置換された親環状基であり、該複素環基または芳香族基は、場合により置換されていてもよく、該親環状基は、場合によりさらに置換されていてもよい。R^{2}のα－置換された親環状基上のさらなる置換基としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環も挙げられ、R^{2}のα－置換された親環状基に縮合されてい

る。典型的には該シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環は、R^2のα－置換された親環状基にオルト縮合され、即ち、各縮合されたシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環は、R^2のα－置換された親環状基に共通する２個の原子および１つの結合のみを有する。典型的には該シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環は、α’，β’位にまたがるR^2のα－置換された親環状基にオルト縮合されている。

【００９５】

一実施形態において、－R^2は、

【化３８】



（ここでR^{11}は、５または６員の場合により置換された複素環または芳香族基である）から選択される式を有する。一実施形態において、該複素環または芳香族基の任意選択による置換基は、ハロ、－ＯＨ、－NH_2、－ＣＮ、－NO_2、－B^7、－OB^7、－NHB^7もしくは－Ｎ（B^7）$_2$から選択され、B^7は、独立して、C_1～C_4アルキル、C_2～C_4アルケニルまたはC_2～C_4アルキニルから選択され、それらの全ては、場合によりハロ置換されていてもよい。あるいは複素環または芳香族基の任意選択による置換基は、ハロ、－ＯＨ、－NH_2、－ＣＮ、C_1～C_4アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、C_1～C_4ハロアルキル、－OB^8、または－Ｎ（B^8）$_2$から選択され、B^8は、独立して、場合によりハロ置換され得るC_1～C_4アルキルから選択される。

【００９６】

一実施形態において、R^2は、フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基（フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルなど）であり、ここで

（ｉ）該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、α位を－R^4、－OR^4および－COR^4から選択される置換基で置換されており、R^4は、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニルまたはC_2～C_6環状基から選択され、R^4は、１個または複数のハロ基で場合により置換されており；

場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、α’位を－R^{14}、－OR^{14}および－COR^{14}から選択される置換基でさらに置換されており、R^{14}は、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニルまたはC_2～C_6環状基から選択され、R^{14}は、１個または複数のハロ基で場合によりさらに置換されており；

場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、さらに置換されており（典型的には、独立してハロ、－NO_2、－ＣＮ、－$COOR^{15}$、－$CONH_2$、－$CONHR^{15}$または－$CON（R^{15}）_2$から選択される１、２または３個の置換基によ

り、そして各－R^{15}は、独立してC_1～C_4アルキルまたはC_1～C_4ハロアルキル基から選択され）；あるいは
（ｉｉ）該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、α，β位にまたがって親フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基に縮合され、１個または複数のハロ基で場合により置換された、シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環で置換されており；
場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、α’位を－R^4、－OR^4および－COR^4から選択される置換基でさらに置換されており、R^4は、C_1～C_6アルキル；C_2～C_6アルケニル；C_2～C_6アルキニルまたはC_2～C_6環状基から選択され；R^4は、１個または複数のハロ基で場合によりさらに置換されており；そして
場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、さらに置換されており（典型的には、独立してハロ、－NO_2、－CN、－$COOR^{15}$、－$CONH_2$、－$CONHR^{15}$または－$CON(R^{15})_2$から選択される１または２個の置換基により、そして各－R^{15}は、独立してC_1～C_4アルキルまたはC_1～C_4ハロアルキル基から選択され）；あるいは
（ｉｉｉ）該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、α，β位にまたがって親フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基に縮合され、１個または複数のハロ基で場合により置換された、第一のシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環で置換されており；
該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、α’，β’位にまたがって親フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基に縮合され、１個または複数のハロ基で場合により置換された、第二のシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環で置換されており；
場合により該フェニル基は、さらに置換されており（典型的には、ハロ、－NO_2、－CN、－$COOR^{15}$、－$CONH_2$、－$CONHR^{15}$または－$CON(R^{15})_2$から選択される置換基により、そして各－R^{15}は、独立してC_1～C_4アルキルまたはC_1～C_4ハロアルキル基から選択され）；あるいは
（ｉｖ）該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、α位をフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたはテトラヒドロピラニルから選択される一価複素環基または一価芳香族基で置換されており、該一価複素環または芳香族基は、独立してハロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、－R^{12}－OR^{13}、－R^{12}－$N(R^{13})_2$、－R^{12}－CNまたは－R^{12}－C≡CR^{13}から選択される１または２個の置換基で場合により置換されていてもよく、該一価複素環または芳香族基の環原子は、親フェニルまたは５もしくは６員ヘテロアリール基のα環原子に直接付着され；R^{12}は、独立して、結合またはC_1～C_3アルキレン基から選択され；R^{13}は、独立して、水素、またはC_1～C_3アルキルもしくはC_1～C_3ハロアルキル基から選択され；
場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、α’位を－R^4、－OR^4および－COR^4から選択される置換基でさらに置換されており、R^4は、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニルまたはC_2～C_6環状基から選択され、R^4は、１個または複数のハロ基で場合により置換されており；
場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、さらに置換されており（典型的には、独立してハロ、－NO_2、－CN、－$COOR^{15}$、－$CONH_2$、－$CONHR^{15}$または－$CON(R^{15})_2$から選択される１、２または３個の置換基により、そして各－R^{15}は、独立してC_1～C_4アルキルまたはC_1～C_4ハロアルキル基から選択され）；あるいは
（ｖ）該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、α位をフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたはテトラヒドロピラニルから選択される一価複素環基または一価芳香族基で置換されており、該一価複素環または芳香族基は、独立してハロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、－R^{12}

－ＯＲ^{13}、－Ｒ^{12}－Ｎ（Ｒ^{13}）$_2$、－Ｒ^{12}－ＣＮまたは－Ｒ^{12}－Ｃ≡ＣＲ^{13}から選択される１または２個の置換基で場合により置換されていてもよく、該一価複素環または芳香族基の環原子は、親フェニルまたは５もしくは６員ヘテロアリール基のα環原子に直接付着され；Ｒ^{12}は、独立して、結合またはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン基から選択され；Ｒ^{13}は、独立して、水素、またはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルもしくはＣ$_1$～Ｃ$_3$ハロアルキル基から選択され；

場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、α’，β’位にまたがって親フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基に縮合され、１個または複数のハロ基で場合により置換された、シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環でさらに置換されており；

場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、さらに置換されている（典型的には、独立してハロ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＣＯＯＲ^{15}、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＲ^{15}または－ＣＯＮ（Ｒ^{15}）$_2$から選択される１または２個の置換基により、そして各－Ｒ^{15}は、独立してＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$ハロアルキル基から選択される）。

【００９７】

直前の実施形態において、基または部分が、１個または複数のハロ基で場合により置換されている場合、それは、例えば１、２、３、４、５、または６個のハロ基で置換されていてもよい。

【００９８】

上記実施形態のいずれかの一態様において、Ｒ^{2}は、１５～５０個の原子を含有する。より典型的には、Ｒ^{2}は、２０～４０個の原子を含有する。最も典型的には、Ｒ^{2}は、２５～３５個の原子を含有する。

【００９９】

上記実施形態のいずれかの別の態様において、Ｒ^{2}は、水素以外の原子を１０～５０個含有する。より典型的には、Ｒ^{2}は、水素以外の原子を１０～４０個含有する。より典型的には、Ｒ^{2}は、水素以外の原子を１０～３５個含有する。最も典型的にはＲ^{2}は、水素以外の原子を１２～３０個含有する。

【０１００】

Ｑは、ＯまたはＳから選択される。本発明の第一の態様の一実施形態において、Ｑは、Ｏである。

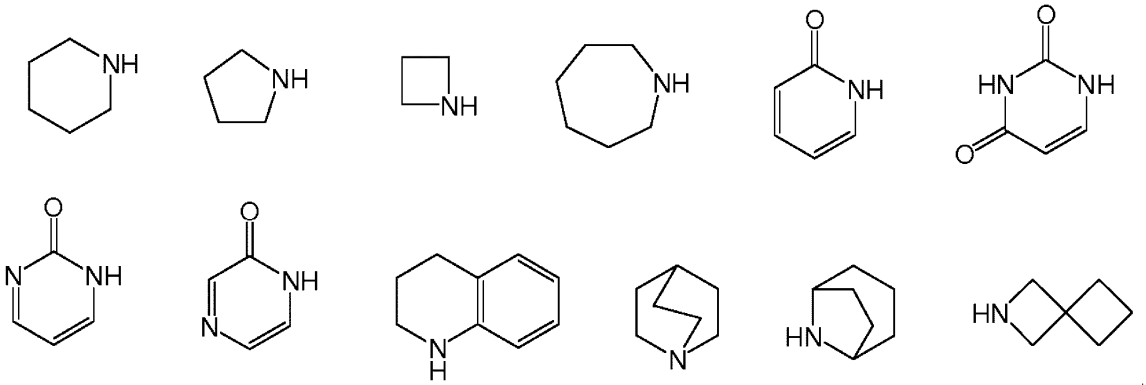
【０１０１】

１つの具体的な実施形態において、本発明は、

Ｑが、Ｏであり；

Ｒ^{1}が、

【化３９】



から選択される非芳香族複素環基であり；

ここでＲ^{1}が、非芳香族環炭素原子によりスルホニルウレア基の硫黄原子に付着され、Ｒ^{1}が、場合により置換されていてもよく；

R^2が、フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基であり、ここで
（ｉ）該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、α位を－R^4、－OR^4および－COR^4から選択される置換基で置換されており、R^4が、C_1～C_6アルキル；C_2～C_6アルケニル；C_2～C_6アルキニルまたはC_2～C_6環状基から選択され；R^4が、１個または複数のハロ基で場合によりさらに置換されており；
場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、α’位を－R^{14}、－OR^{14}および－COR^{14}から選択される置換基でさらに置換されており、R^{14}が、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニルまたはC_2～C_6環状基から選択され、R^{14}が、１個または複数のハロ基で場合により置換されており；
場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、さらに置換されており（典型的には、独立してハロ、－NO_2、－CN、－$COOR^{15}$、－$CONH_2$、－$CONHR^{15}$または－$CON(R^{15})_2$から選択される１、２または３個の置換基により、そして各－R^{15}は、独立してC_1～C_4アルキルまたはC_1～C_4ハロアルキル基から選択され）；あるいは
（ｉｉ）該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、α，β位にまたがって親フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基に縮合され、１個または複数のハロ基で場合により置換された、シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環で置換されており；
場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、α’位を－R^4、－OR^4および－COR^4から選択される置換基でさらに置換されており、R^4が、C_1～C_6アルキル；C_2～C_6アルケニル；C_2～C_6アルキニルまたはC_2～C_6環状基から選択され；R^4が、１個または複数のハロ基で場合により置換されており；
場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、さらに置換されており（典型的には、ハロ、－NO_2、－CN、－$COOR^{15}$、－$CONH_2$、－$CONHR^{15}$または－$CON(R^{15})_2$から選択される１または２個の置換基により、そして各－R^{15}は、独立してC_1～C_4アルキルまたはC_1～C_4ハロアルキル基から選択され）；あるいは
（ｉｉｉ）該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、α，β位にまたがって親フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基に縮合され、１個または複数のハロ基で場合により置換された、第一のシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環で置換されており；
該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、α’，β’位にまたがって親フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基に縮合され、１個または複数のハロ基で場合により置換された、第二のシクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環で置換されており；
場合により該フェニル基が、さらに置換されており（典型的には、ハロ、－NO_2、－CN、－$COOR^{15}$、－$CONH_2$、－$CONHR^{15}$または－$CON(R^{15})_2$から選択される置換基により、そして各－R^{15}は、独立してC_1～C_4アルキルまたはC_1～C_4ハロアルキル基から選択され）；あるいは
（ｉｖ）該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、α位をフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたはテトラヒドロピラニルから選択される一価複素環基または一価芳香族基で置換されており、該一価複素環または芳香族基が、独立してハロ、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3ハロアルキル、－R^{12}－OR^{13}、－R^{12}－$N(R^{13})_2$、－R^{12}－CNまたは－R^{12}－C≡CR^{13}から選択される１または２個の置換基で場合により置換されていてもよく、該一価複素環または芳香族基の環原子が、親フェニルまたは５もしくは６員ヘテロアリール基のα環原子に直接付着され；R^{12}が、独立して、結合またはC_1～C_3アルキレン基から選択され；R^{13}が、独立して、水素、またはC_1～C_3アルキルもしくはC_1～C_3ハロアルキル基から選択され；
場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、α’位を－R^4、－

ＯＲ^{4}および－ＣＯＲ^{4}から選択される置換基でさらに置換されており、Ｒ^{4}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルまたはＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$環状基から選択され、Ｒ^{4}が、１個または複数のハロ基で場合により置換されており；

場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、さらに置換されており（典型的には、独立してハロ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＲ^{15}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＲ^{15}または－ＣＯＮ（Ｒ^{15}）$_{2}$から選択される１、２または３個の置換基により、そして各－Ｒ^{15}は、独立してＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル基から選択され）；あるいは

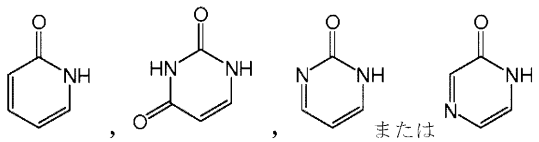
（ｖ）該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、α位をフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリルまたはテトラヒドロピラニルから選択される一価複素環基または一価芳香族基で置換されており、該一価複素環または芳香族基が、独立してハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル、－Ｒ^{12}－ＯＲ^{13}、－Ｒ^{12}－Ｎ（Ｒ^{13}）$_{2}$、－Ｒ^{12}－ＣＮまたは－Ｒ^{12}－Ｃ≡ＣＲ^{13}から選択される１または２個の置換基で場合により置換されていてもよく、該一価複素環または芳香族基の環原子が、親フェニルまたは５もしくは６員ヘテロアリール基のα環原子に直接付着され；Ｒ^{12}が、独立して、結合またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン基から選択され；Ｒ^{13}が、独立して、水素、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$ハロアルキル基から選択され；

場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、α’，β’位にまたがって親フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基に縮合され、１個または複数のハロ基で場合により置換された、シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式、アリール、またはヘテロアリール環でさらに置換されており；

場合により該フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基が、さらに置換されている（典型的には、独立してハロ、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯＯＲ^{15}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＲ^{15}または－ＣＯＮ（Ｒ^{15}）$_{2}$から選択される１または２個の置換基により、そして各－Ｒ^{15}は、独立してＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$ハロアルキル基から選択される）が、但し、

Ｒ^{1}の非芳香族複素環基が、

【化４０】



から選択される場合、カルボニル基に隣接する少なくとも１個の環窒素原子が、置換されていることを条件とする、

式（Ｉ）で示される化合物を提供する。

【０１０２】

直前のこの具体的実施形態において、基または部分が、１個または複数のハロ基で場合により置換されている場合、それは、例えば１、２、３、４、５、または６個のハロ基で置換されていてもよい。

【０１０３】

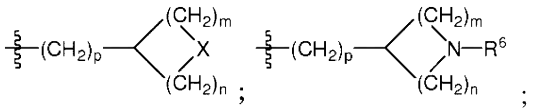
直前のこの具体的実施形態において、Ｒ^{2}の親フェニル、または５もしくは６員ヘテロアリール基は、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはピラジニルから選択されてもよい。

【０１０４】

直前のこの具体的実施形態において、Ｒ^{1}は、独立して、ハロ；Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル；Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$ハロアルケニル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル；Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキニル；－Ｒ^{5}－ＣＮ；－Ｒ^{5}－Ｎ$_{3}$；－Ｒ^{5}－ＮＯ$_{2}$；－Ｒ^{5}－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$；－Ｒ^{5}－ＯＲ^{6}；－Ｒ^{5}－ＳＲ^{6}；－Ｒ^{5}－Ｓｉ（Ｒ^{6}）$_{3}$；－Ｒ^{5}－

Ｏ－Ｓｉ（Ｒ^{6}）$_{3}$；－Ｒ^{5}－ＣＯＲ^{6}；－Ｒ^{5}－ＣＯＯＲ^{6}；－Ｒ^{5}－ＣＯ－Ｒ^{5}－ＯＲ^{6}；－Ｒ^{5}－ＣＯＮ（Ｒ^{6}）$_{2}$；－Ｒ^{5}－ＣＯ－Ｒ^{5}－Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$；－Ｒ^{5}－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）Ｒ^{6}；－Ｒ^{5}－Ｃ（＝ＮＲ^{6}）Ｎ（Ｒ^{6}）$_{2}$；－Ｒ^{5}－Ｃ（＝ＮＯＨ）Ｒ^{6}；－Ｒ^{5}－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}；－Ｒ^{5}－フェニル；－Ｒ^{5}－（Ｈｅｔ）；

【化４１】



；

オキソ（＝Ｏ）；－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－；－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－；－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－；－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ$_{2}$－；または－Ｒ^{5}－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル）から選択される１個または複数の（１、２または３個などの）置換基で場合により置換されていてもよく；

ここでＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル基は、独立してＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルから選択される１または２個の置換基で場合により置換されており；

Ｒ^{5}は、独立して、結合またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキレンから選択され；

Ｒ^{6}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{5}$ハロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－ＣＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、－ＣＯＯ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル）またはベンジルから選択され；

Ｈｅｔは、ピリジニル、２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリルまたはジアジリニル基から選択され、そのそれぞれは、独立して、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニルまたはＣ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニルから選択される１または２個の置換基で場合により置換されていてもよく；

Ｘは、Ｏ、Ｓ、ＳＯまたはＳＯ$_{2}$から選択され；

ｍは、１、２または３であり；

ｎは、１、２または３であり；

ｐは、０、１または２である。典型的にはＲ^{1}は、１個または複数（１、２または３個など）の環窒素原子がそのような置換基で置換されている。

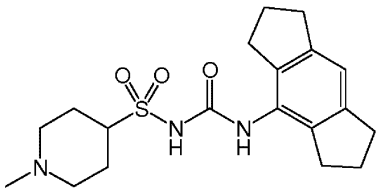
【０１０５】

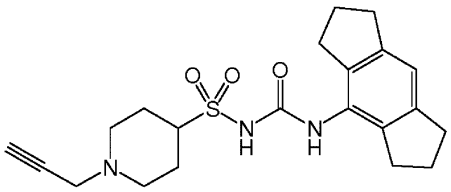
上記実施形態のいずれかの一態様において、式（Ｉ）で示される化合物は、２５０～２０００Ｄａの分子量を有する。典型的には、式（Ｉ）で示される化合物は、２８０～９００Ｄａの分子量を有する。より典型的には、式（Ｉ）で示される化合物は、３１０～５５０Ｄａの分子量を有する。

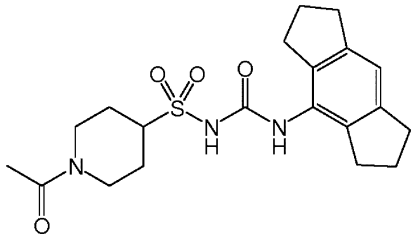
【０１０６】

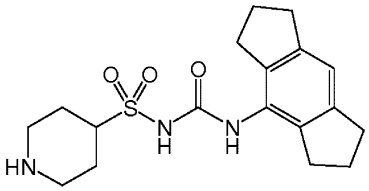
本発明の第二の態様は、

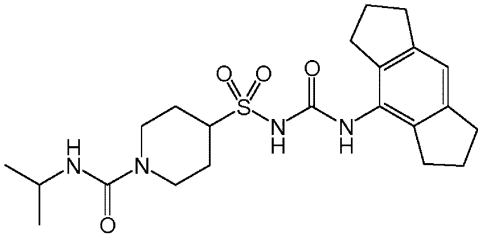
【化４２】

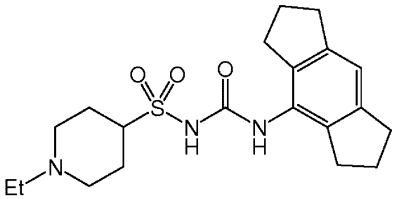


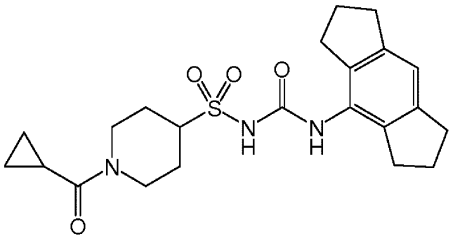


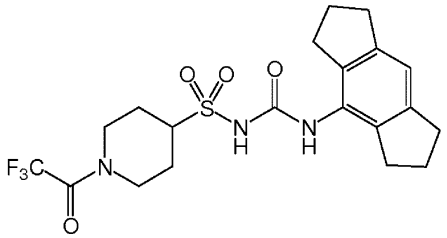


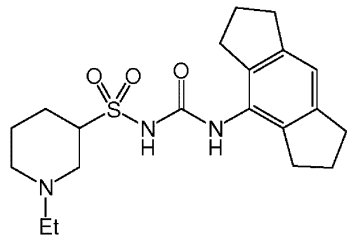


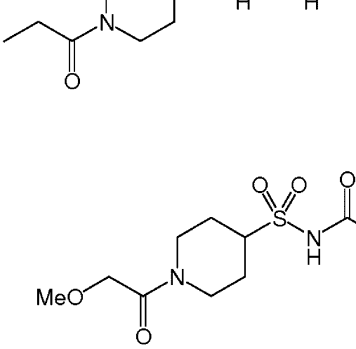


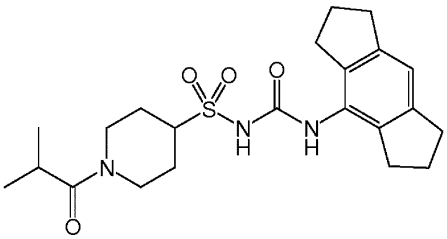


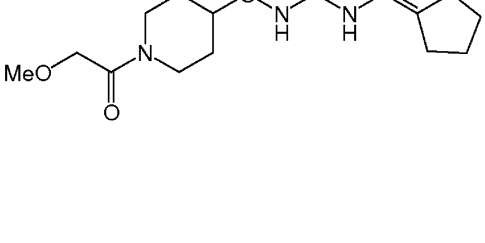


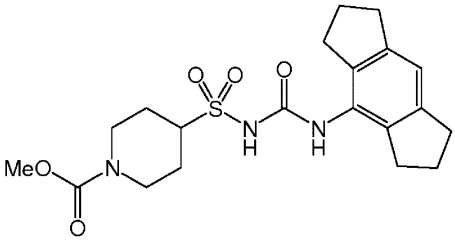
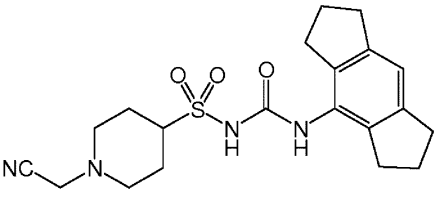
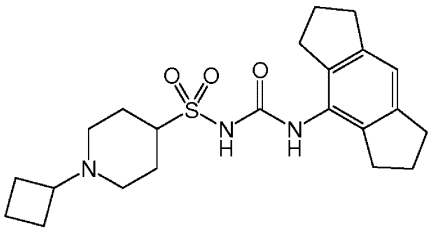
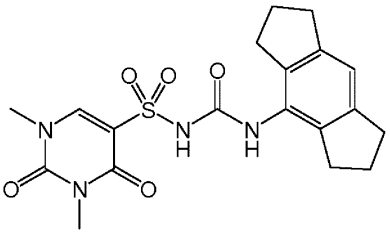
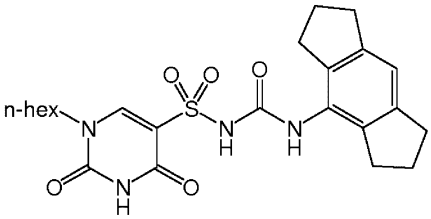
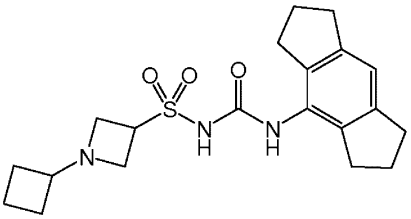
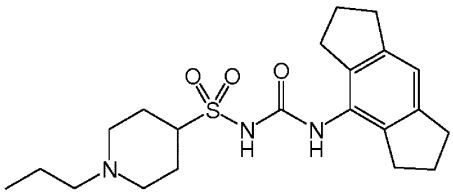
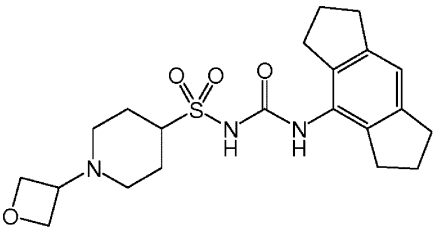
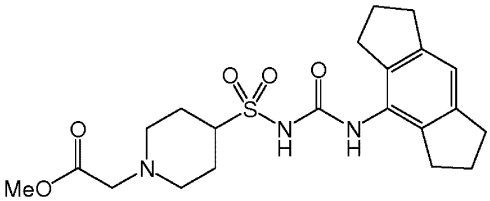
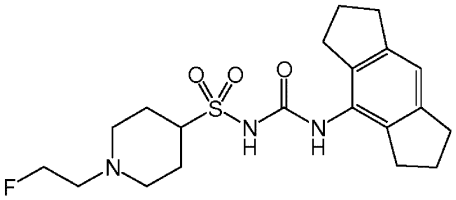
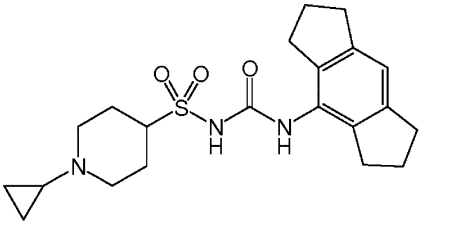
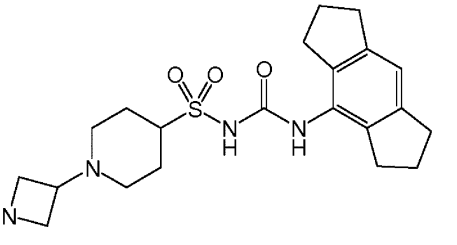


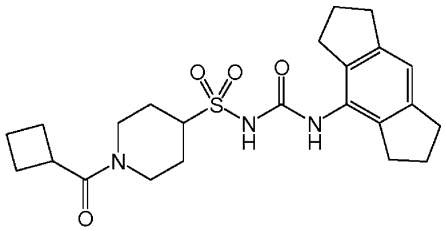


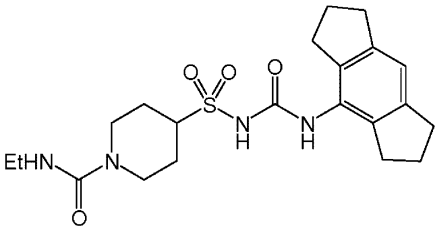


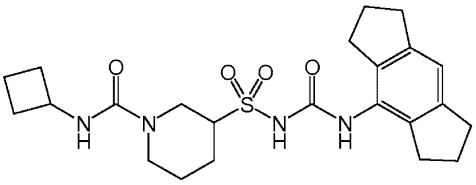


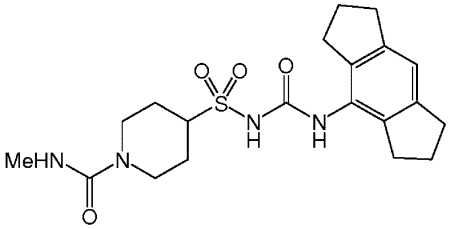


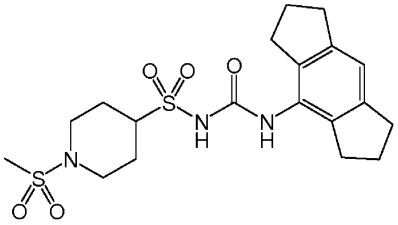













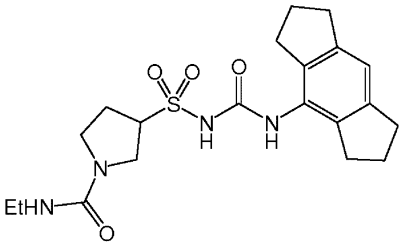


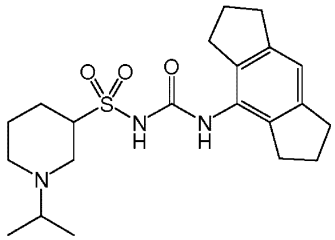

EtHN

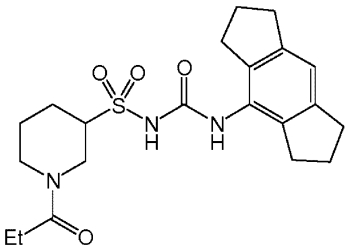


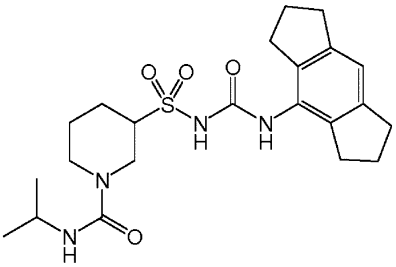

MeHN

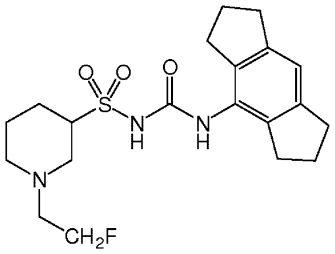


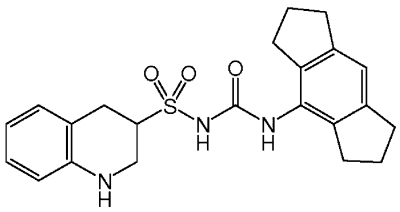

EtHN

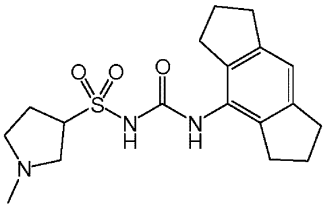


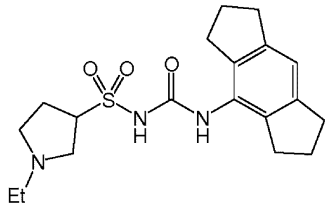
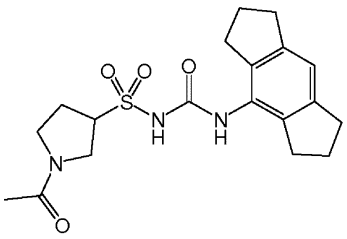
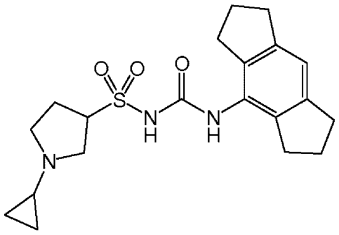
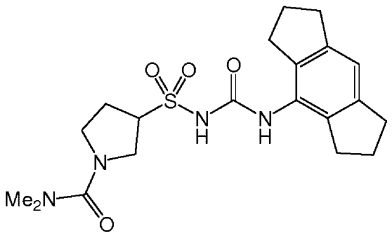
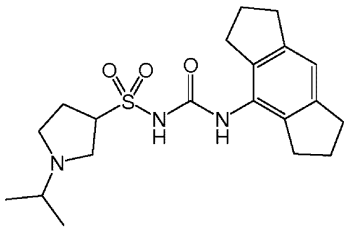
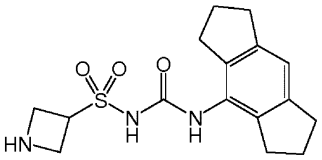
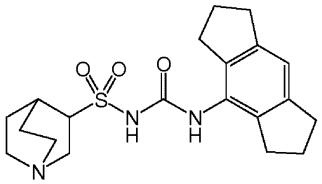
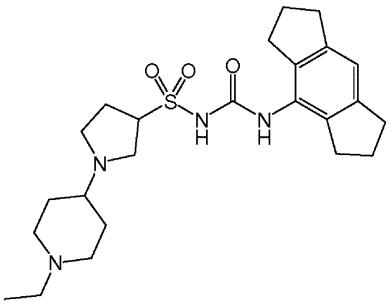
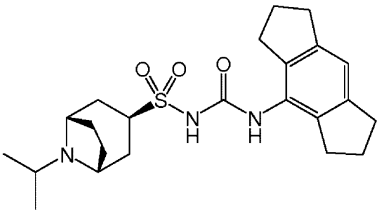
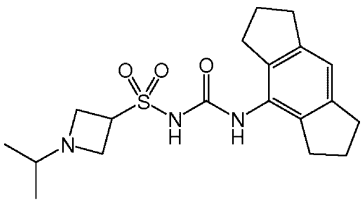
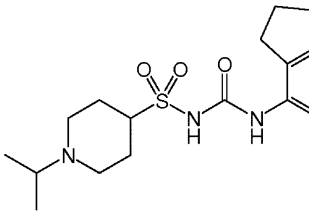

Et

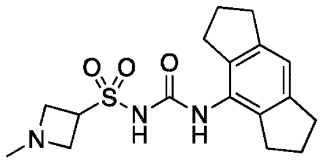
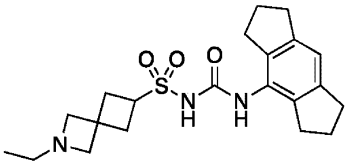
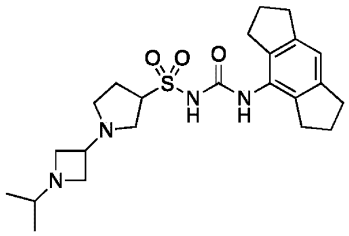


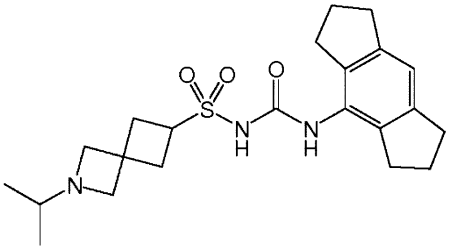

CH2F

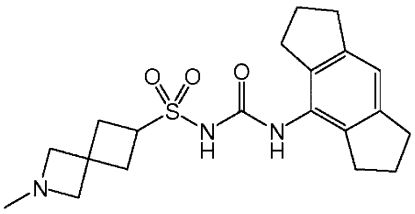


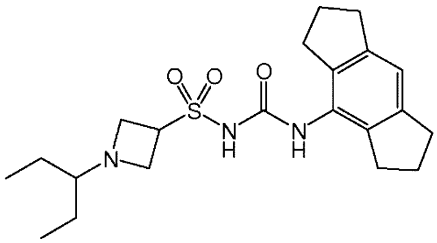


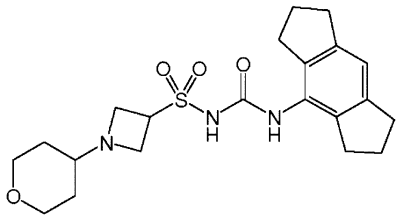
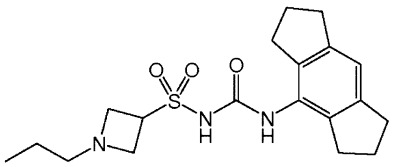
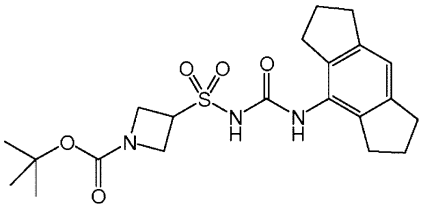
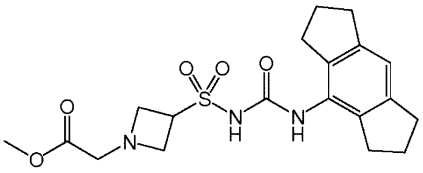
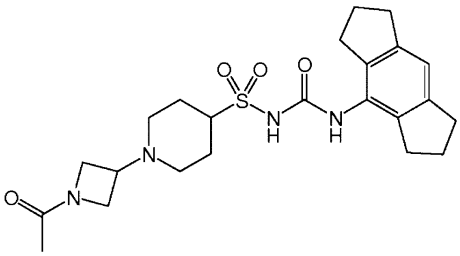
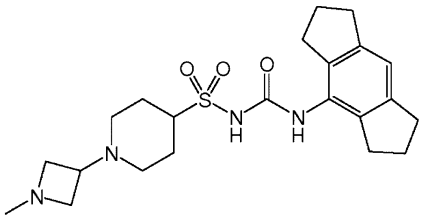
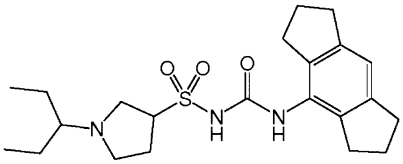
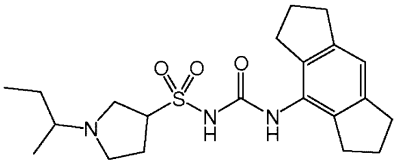
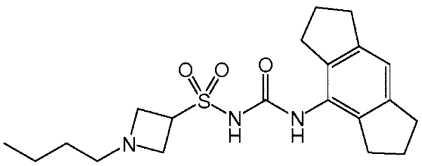
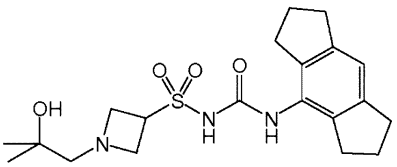
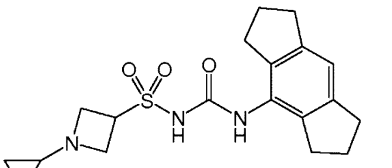
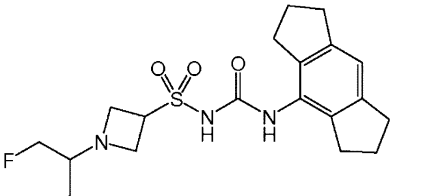












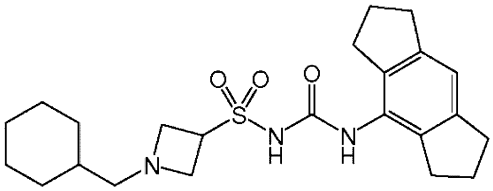




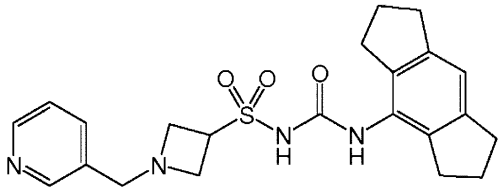


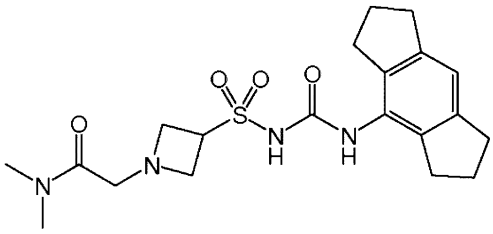


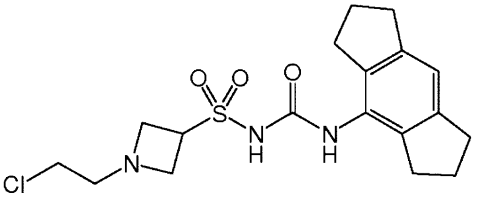


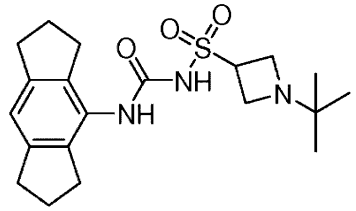













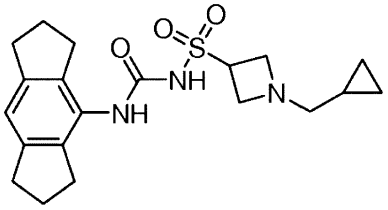


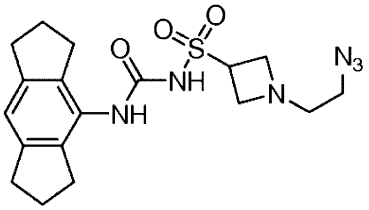


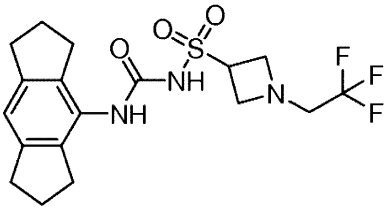


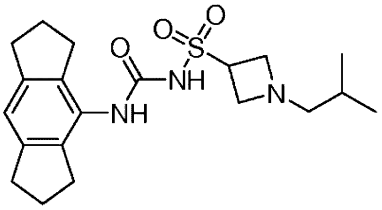


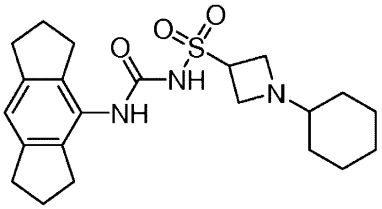


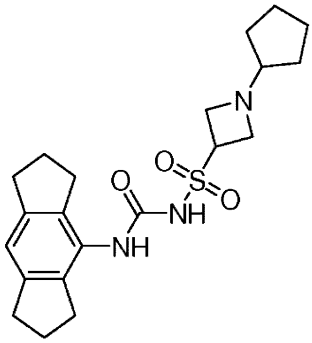


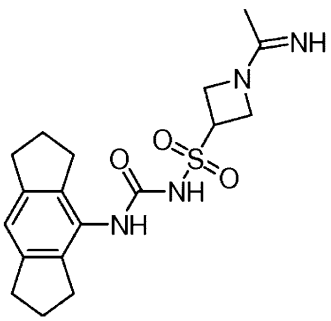


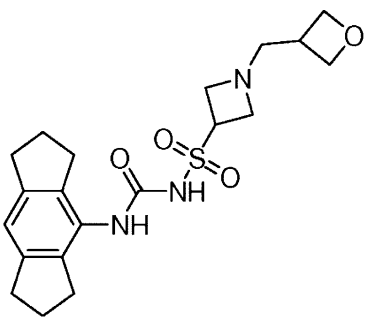


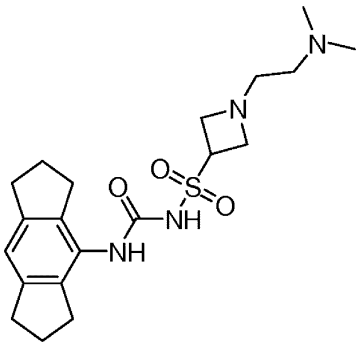


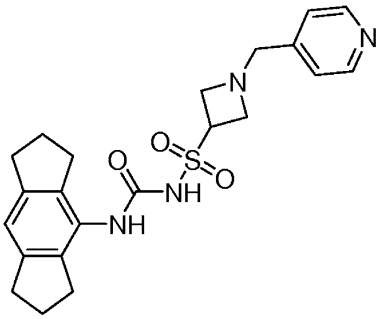


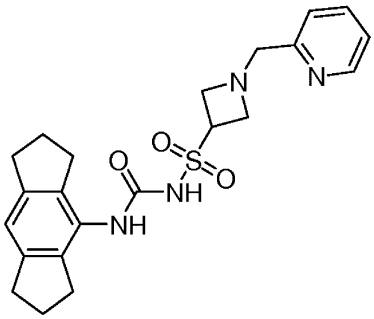


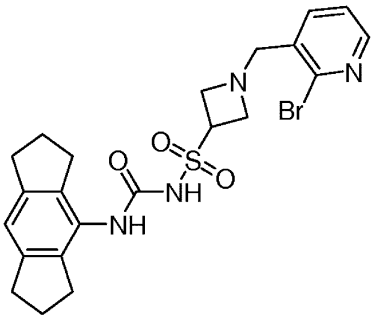


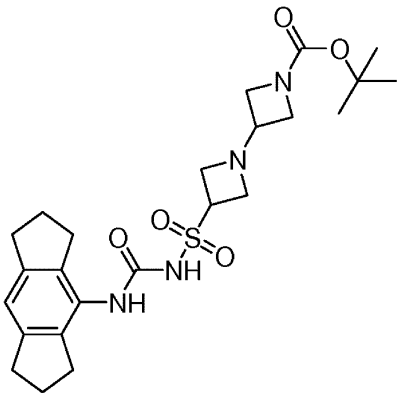


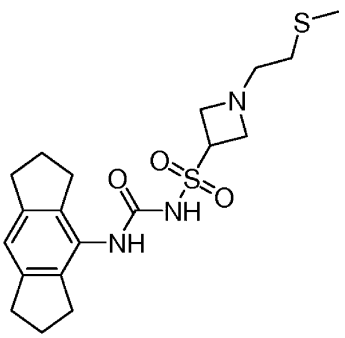


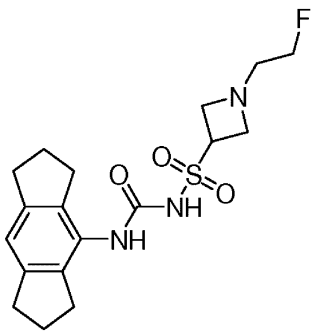


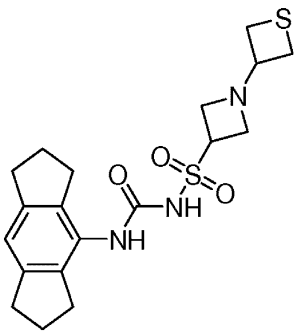


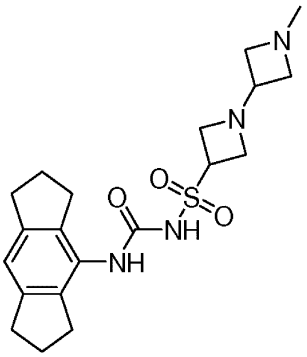


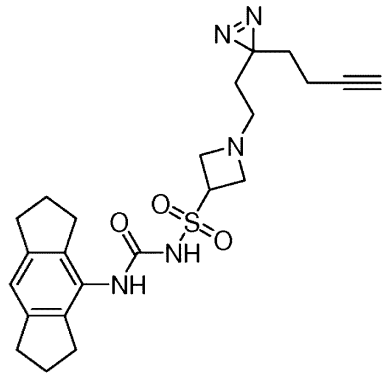


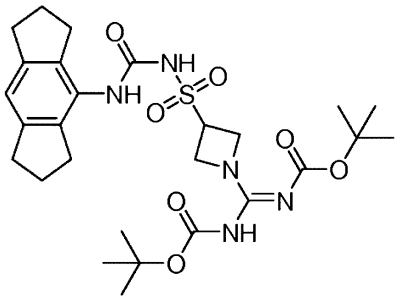


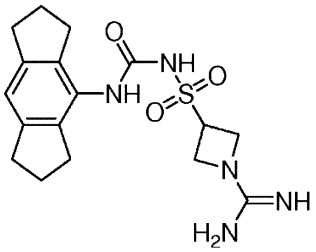


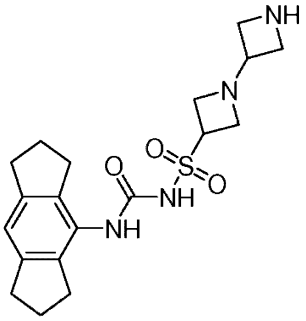


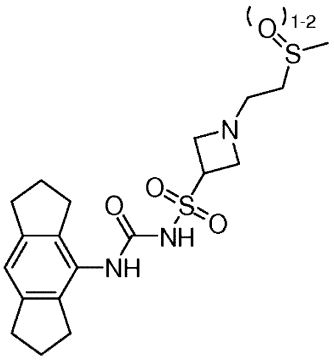


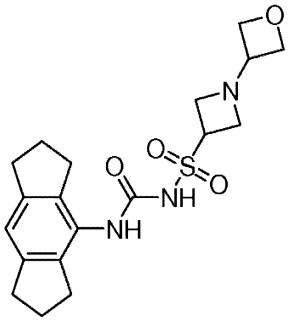


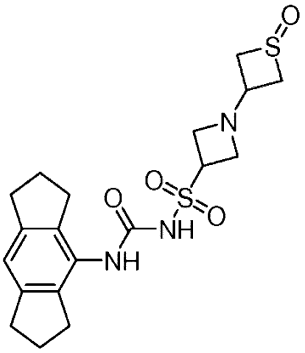


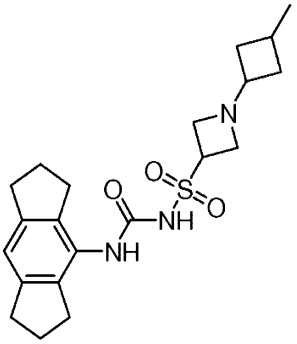


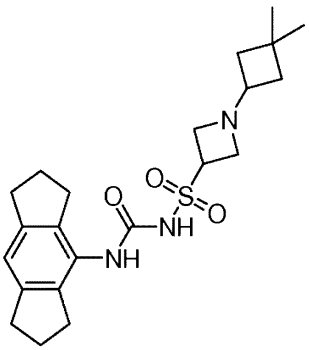


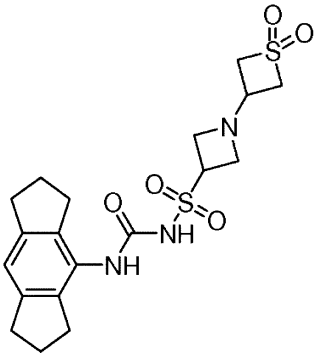


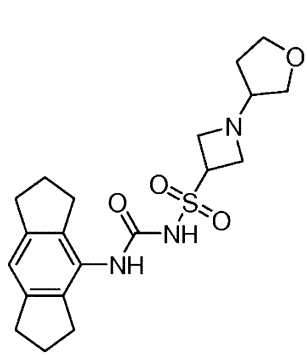


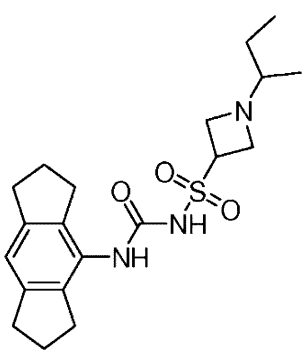


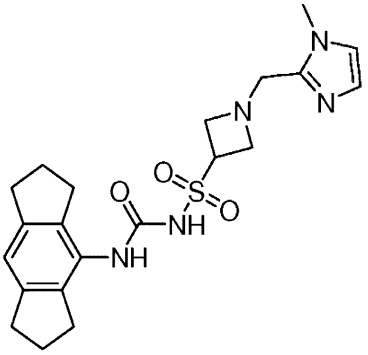


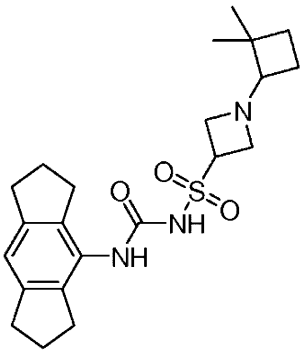


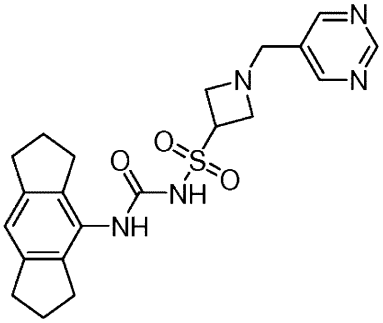


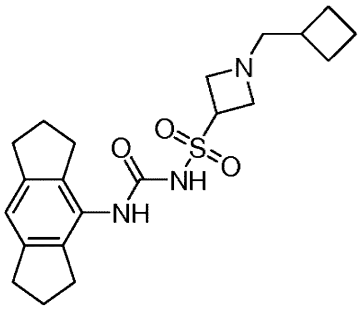


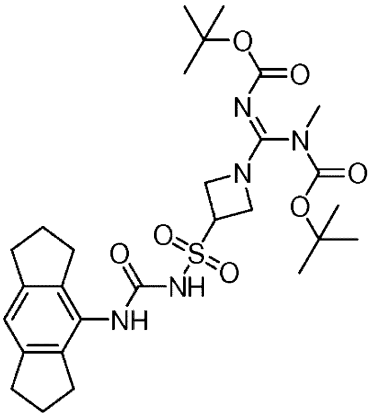


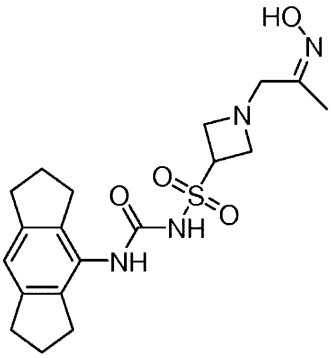


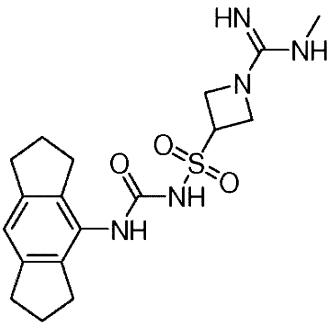


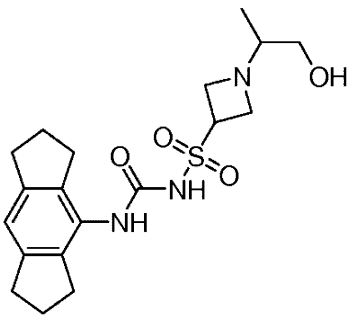


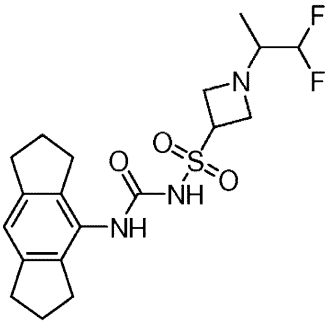


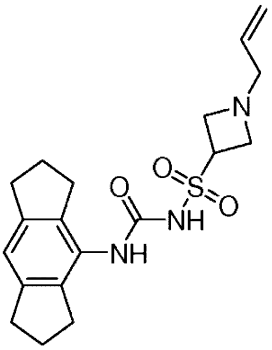


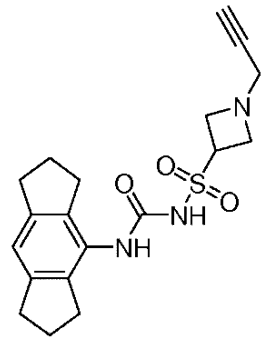


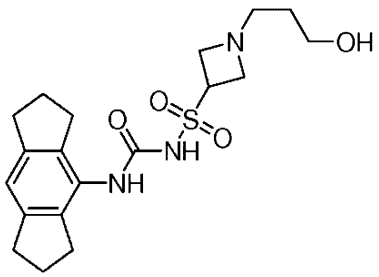


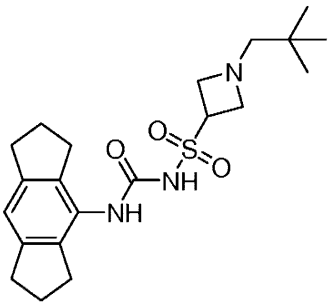


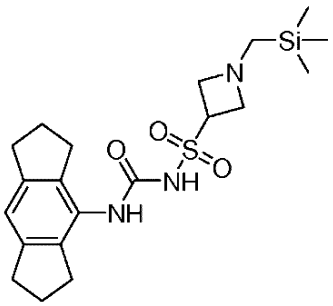


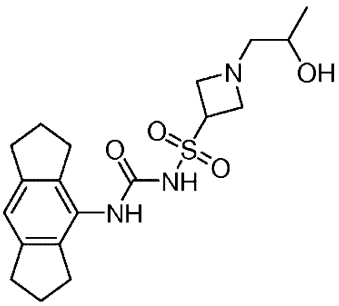


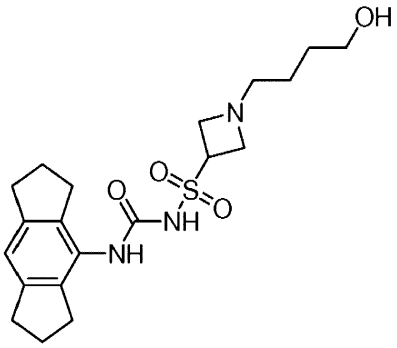


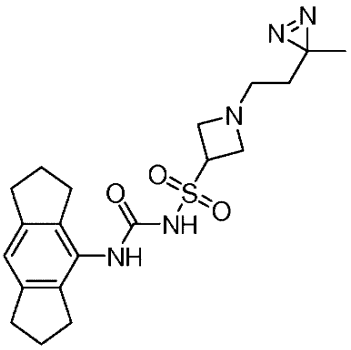


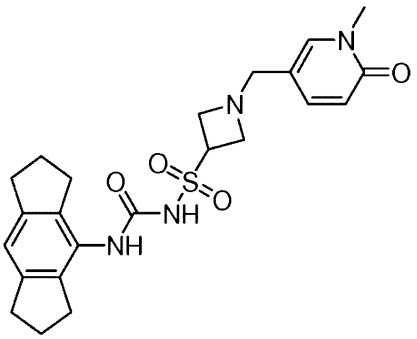


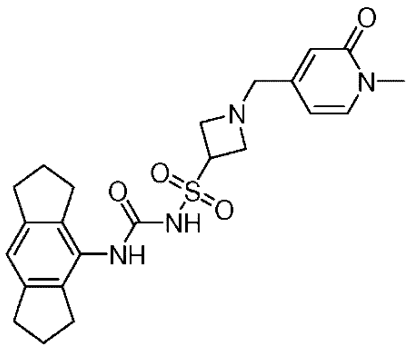


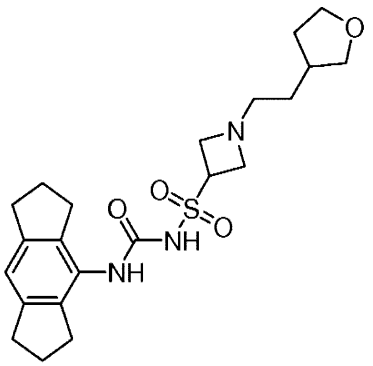


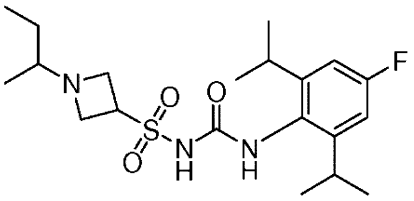


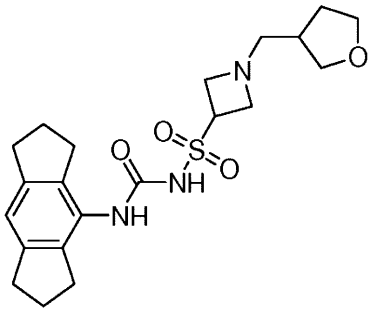


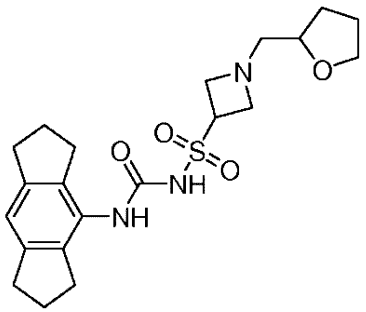


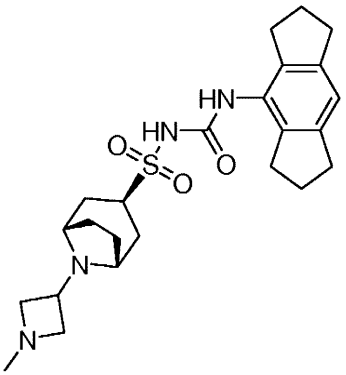


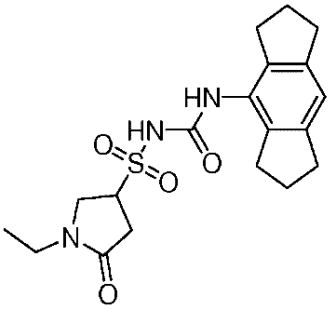


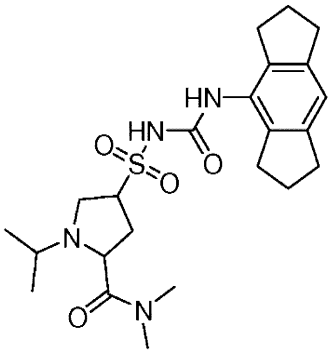


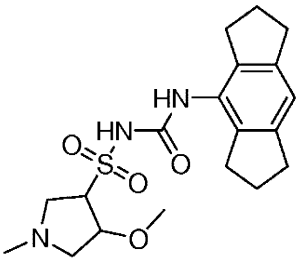


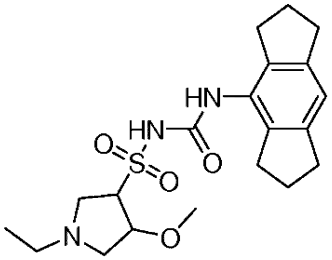


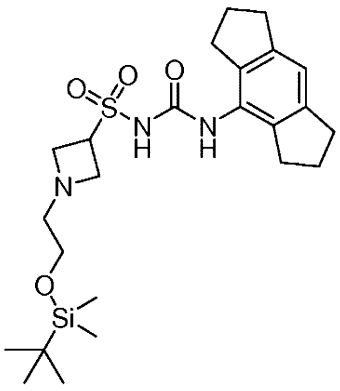


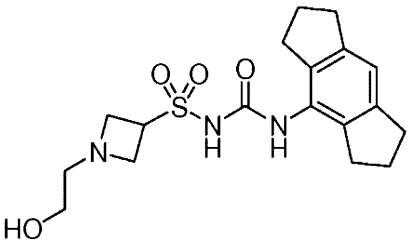


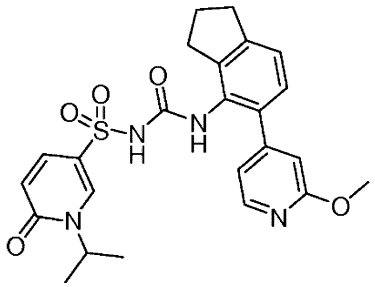


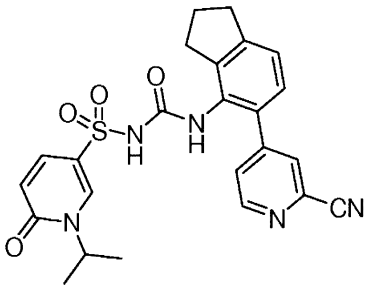


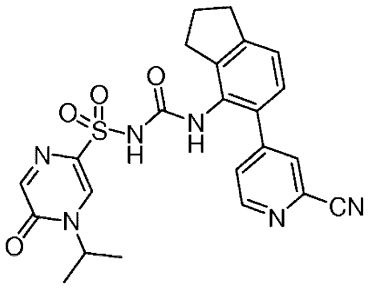


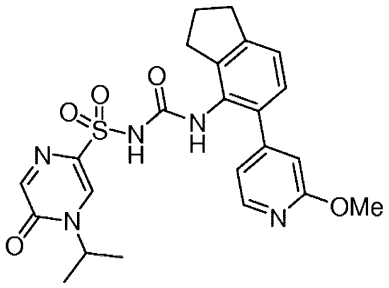


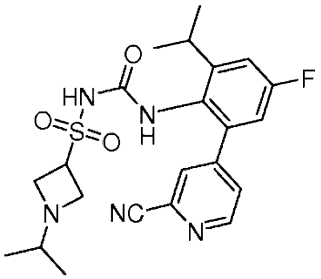


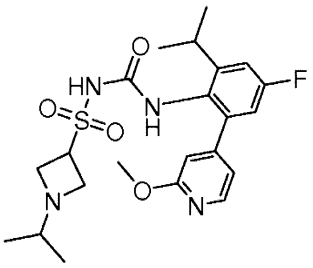


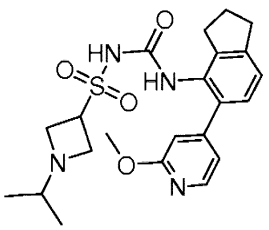


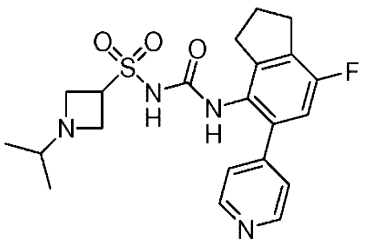


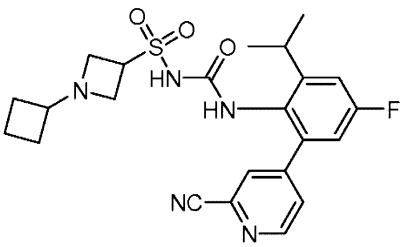


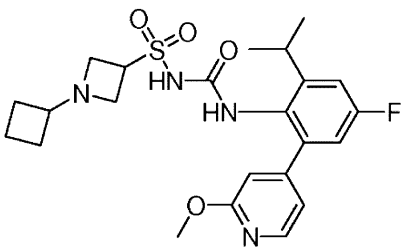


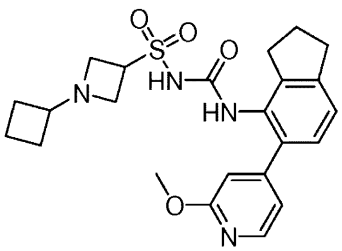


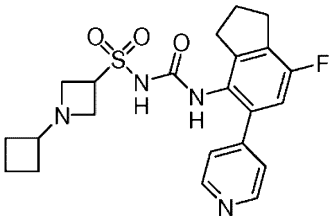


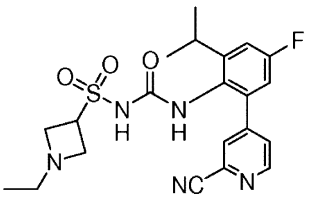


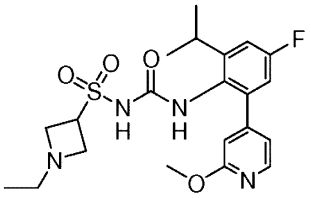


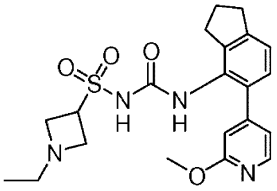


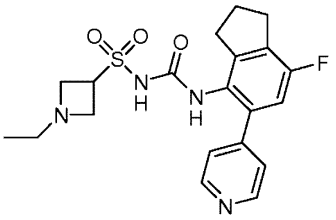


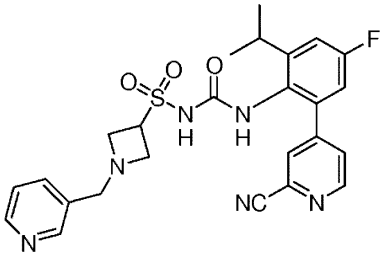


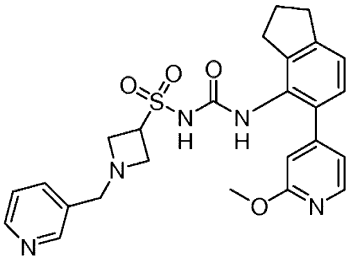


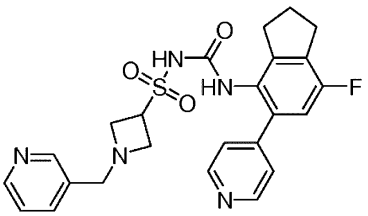


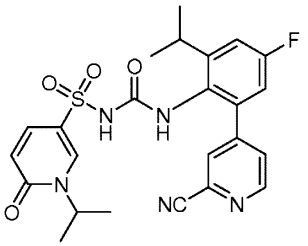


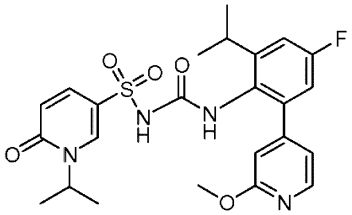


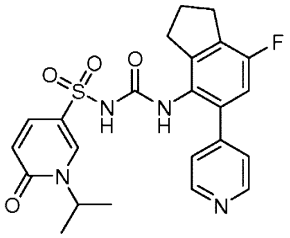


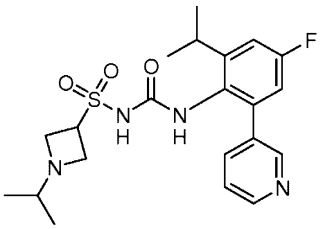


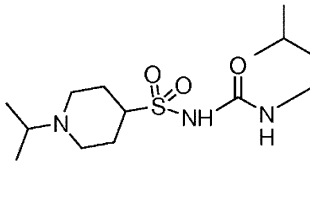


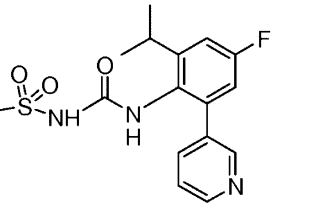


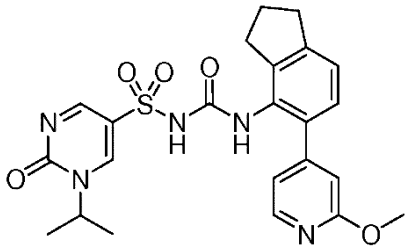


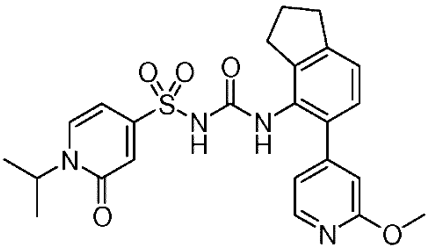


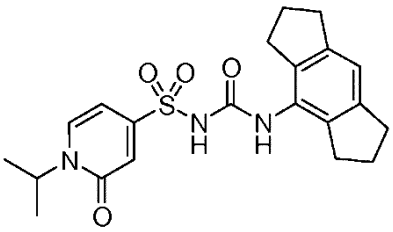


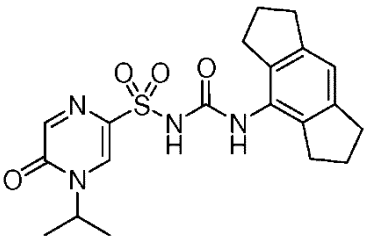


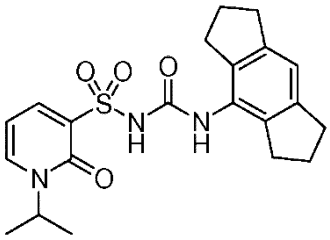


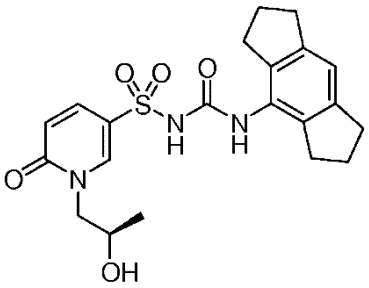


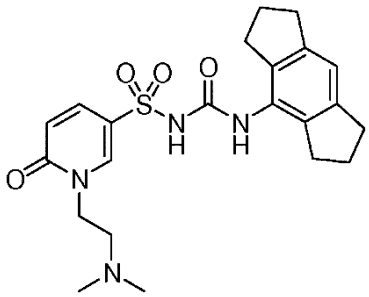


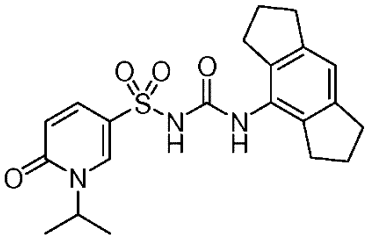


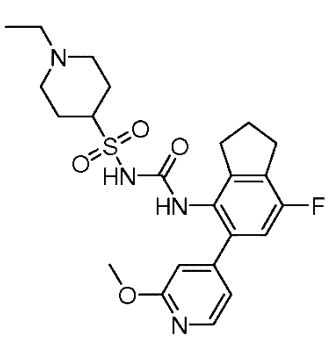


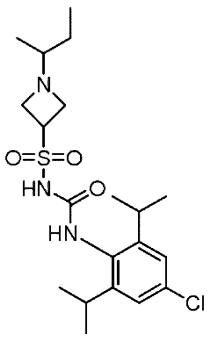


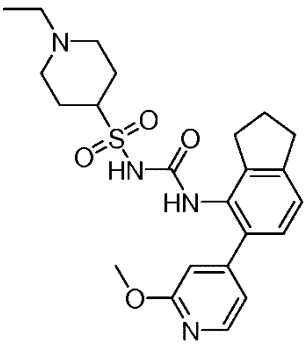


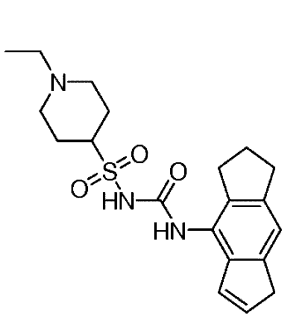


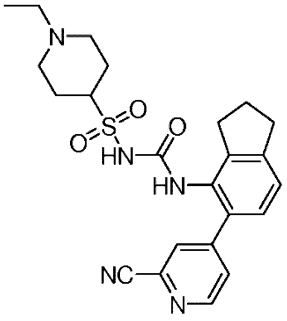


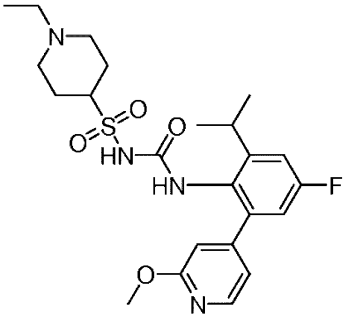


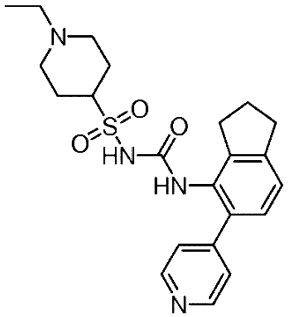


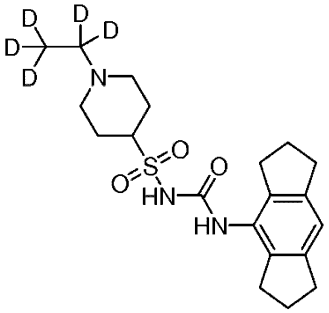


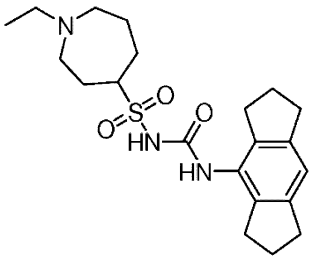


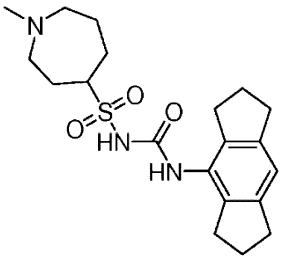


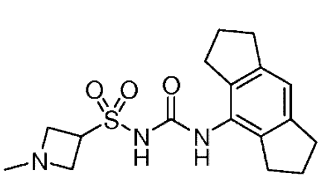


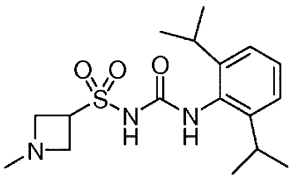


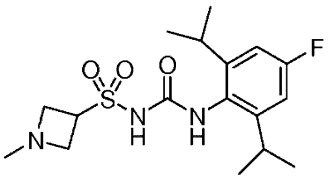


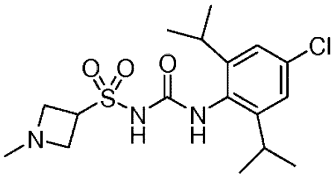


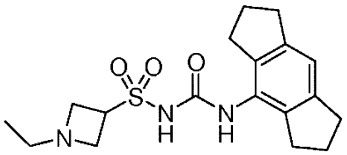


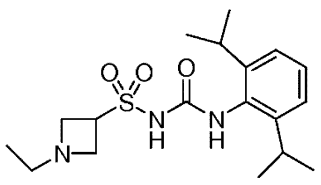


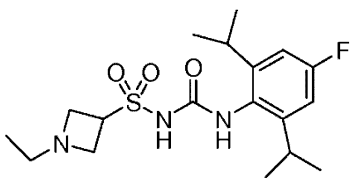


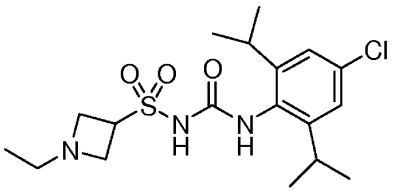


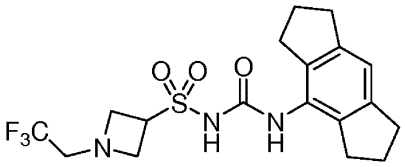


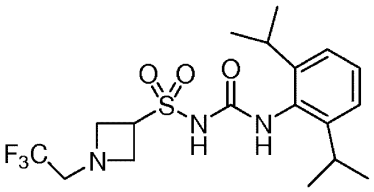


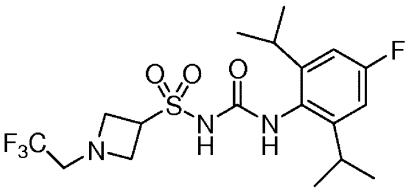


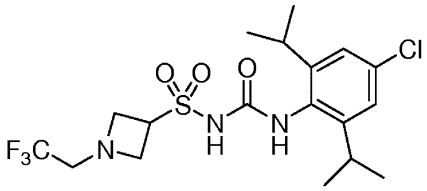


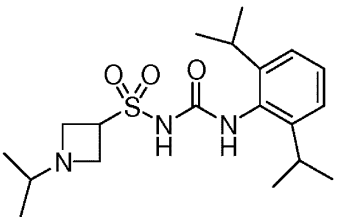


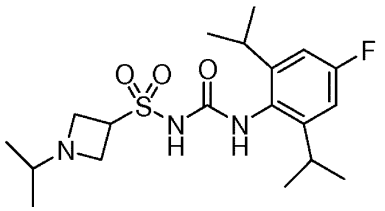


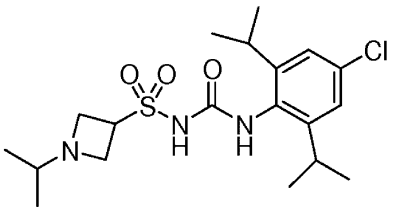


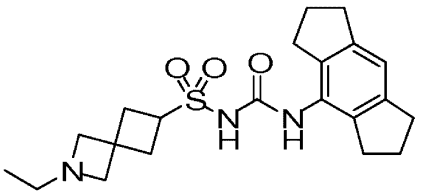


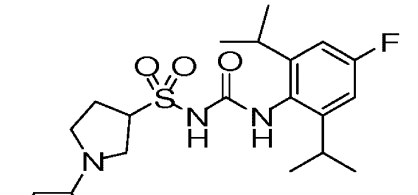


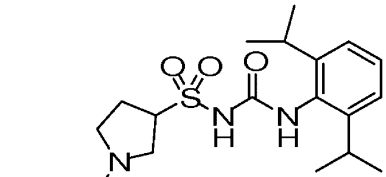


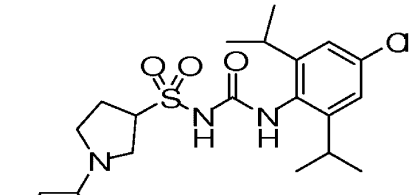


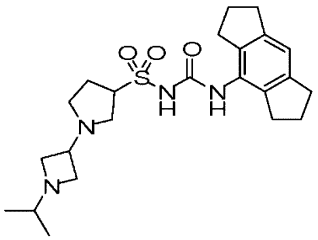


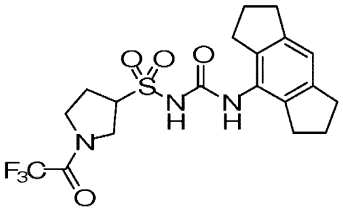


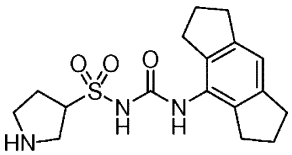


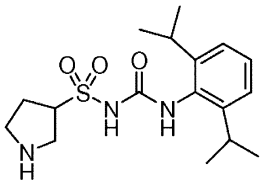


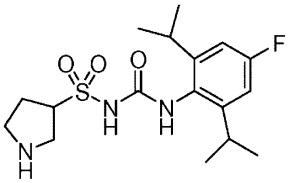


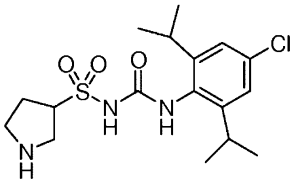


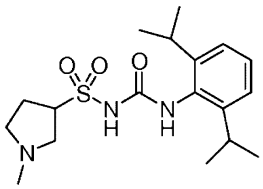


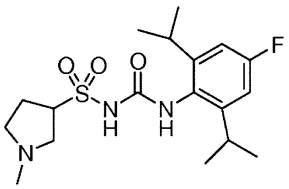


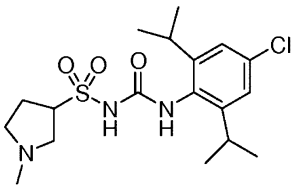


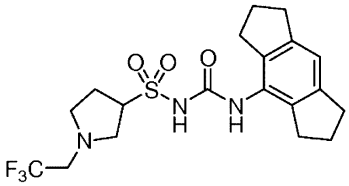


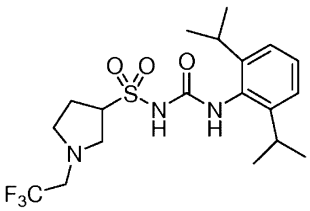


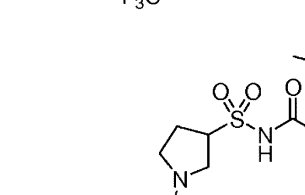


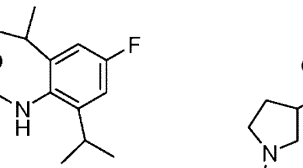


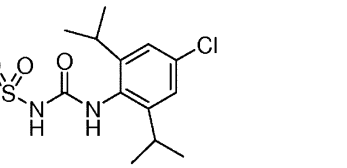


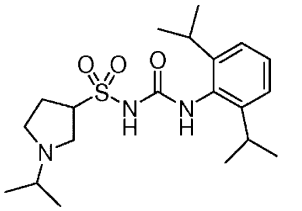


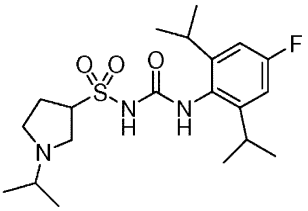


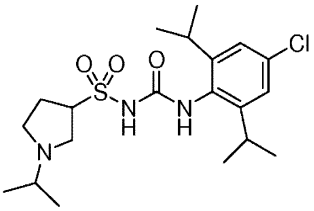


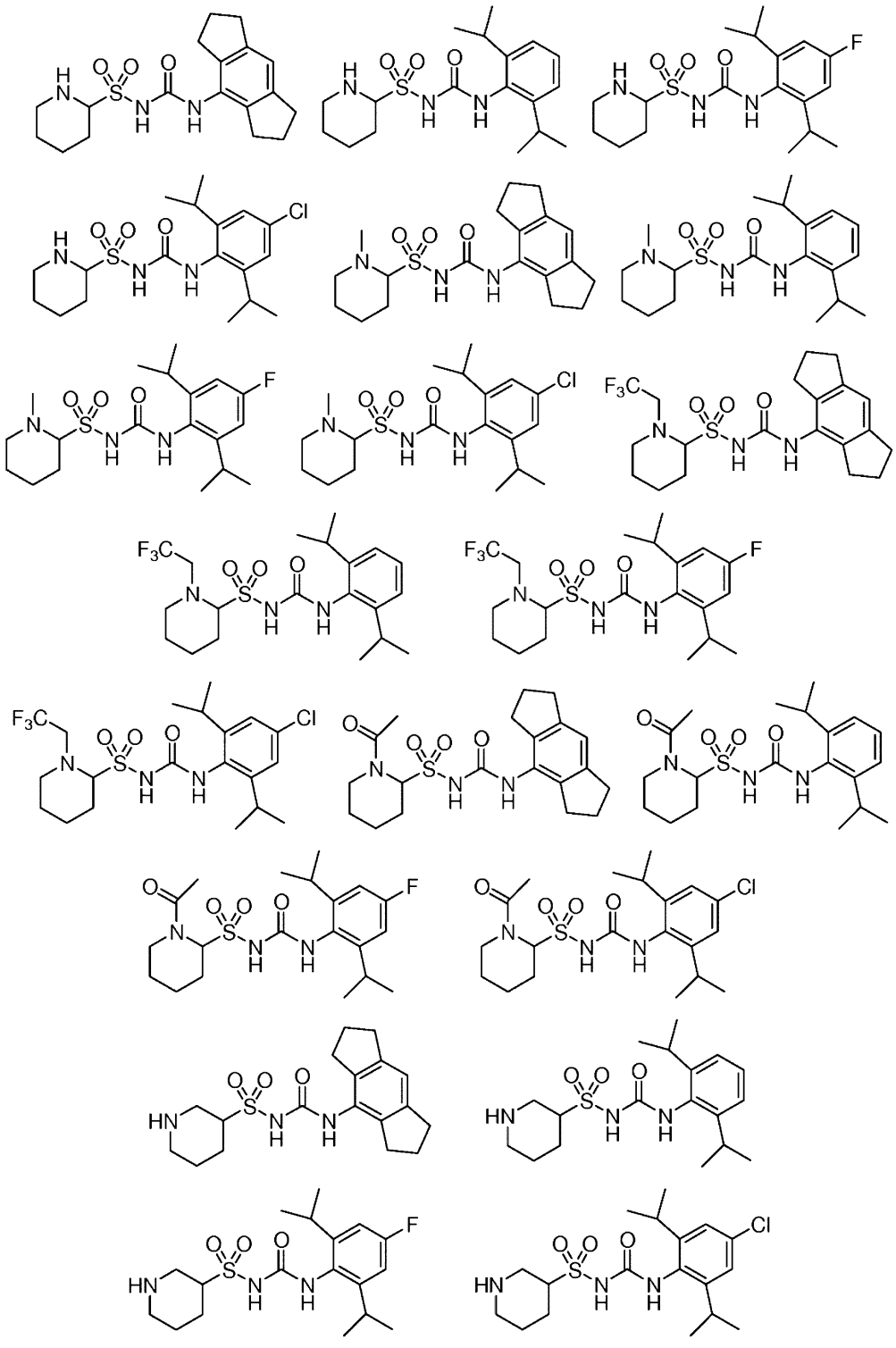


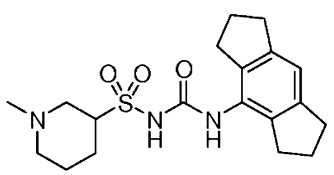
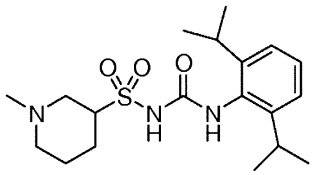
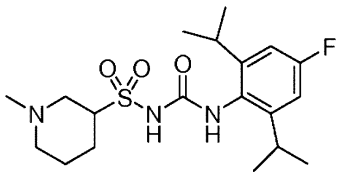


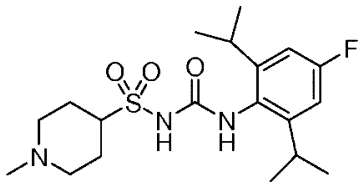
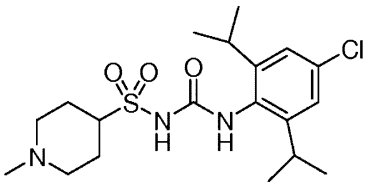
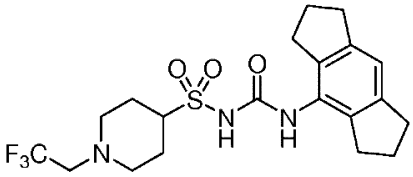
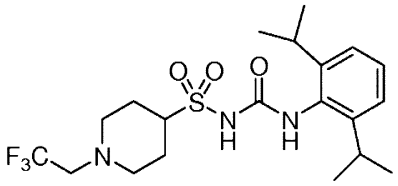
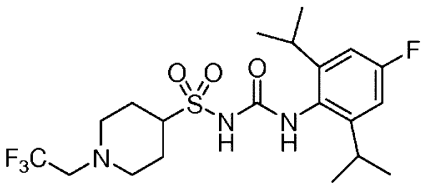
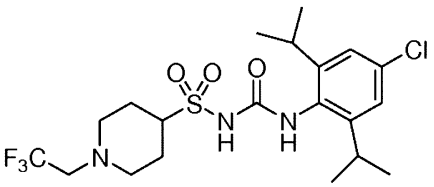
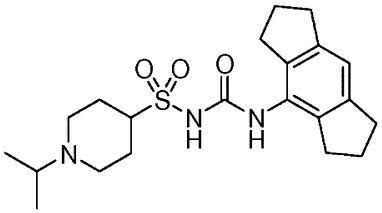
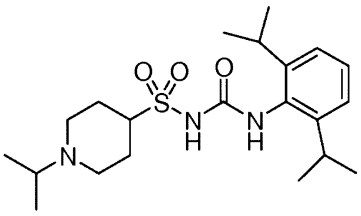
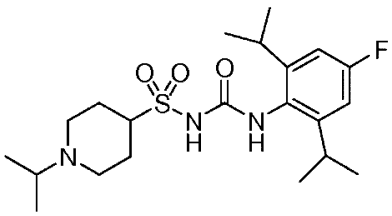
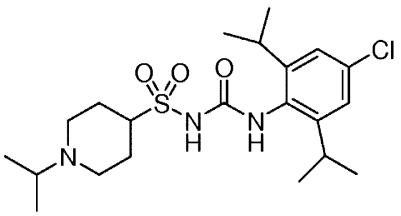
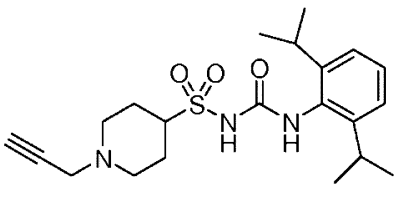
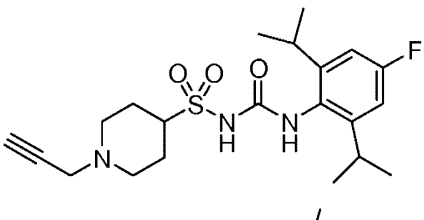
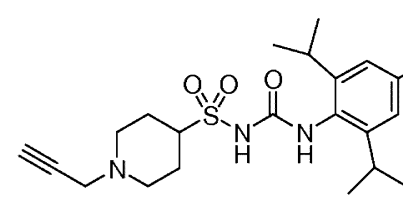
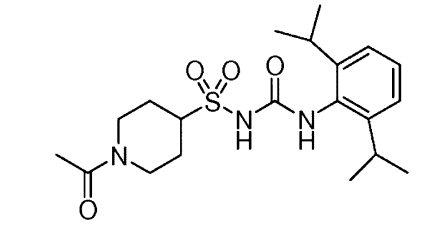


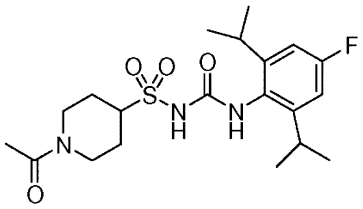
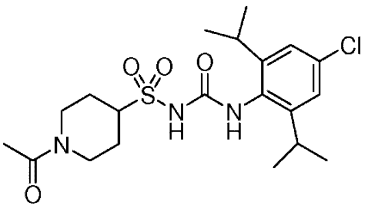
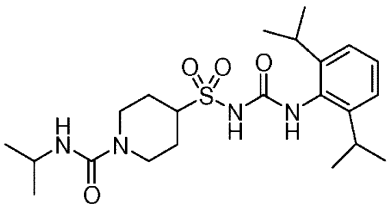
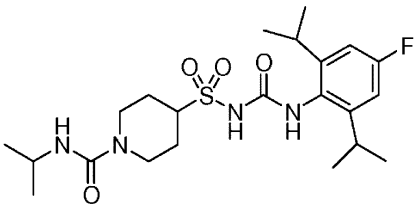
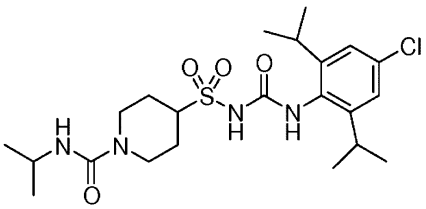
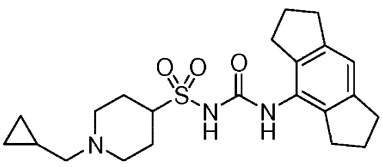
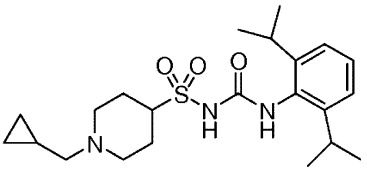
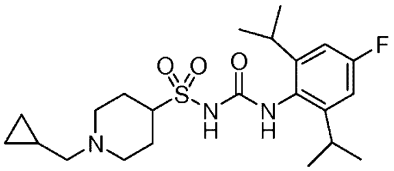
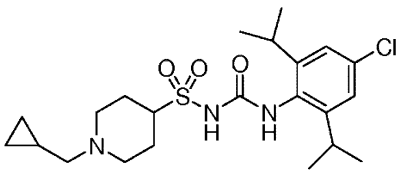
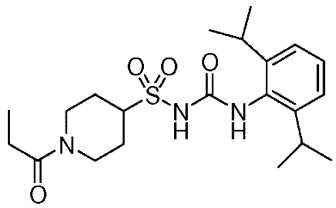
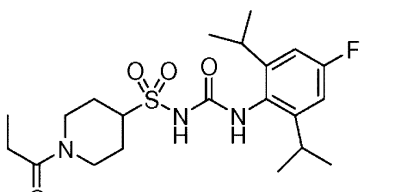


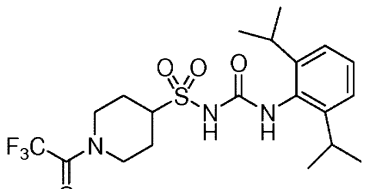
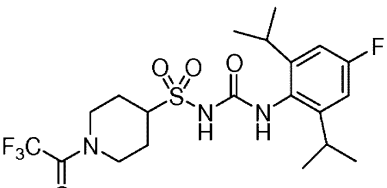


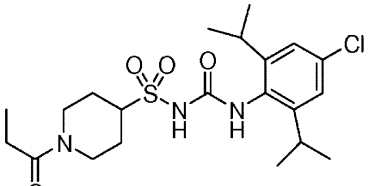


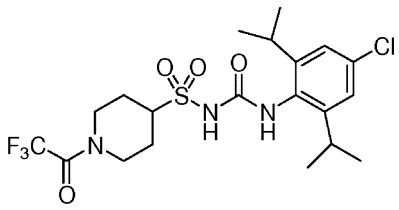
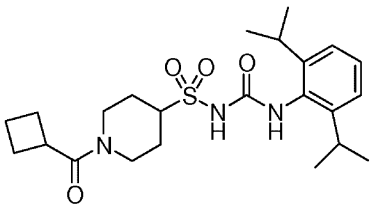
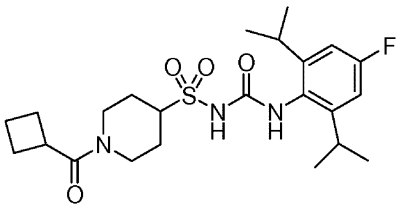
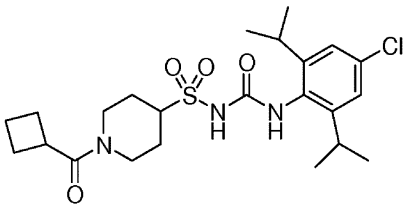
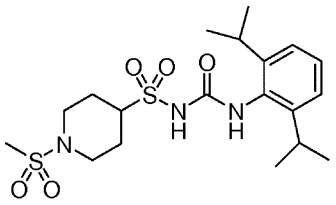
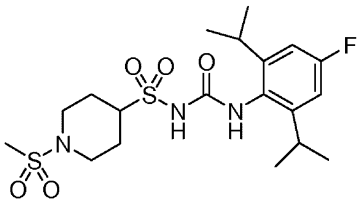
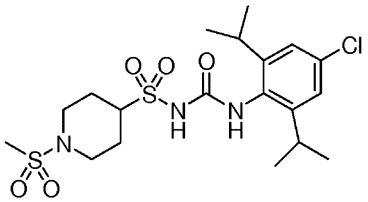
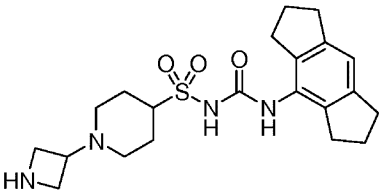
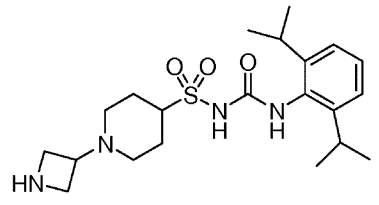
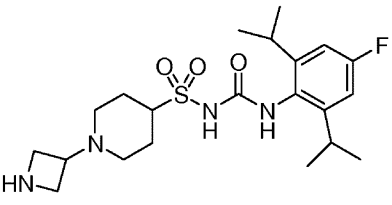
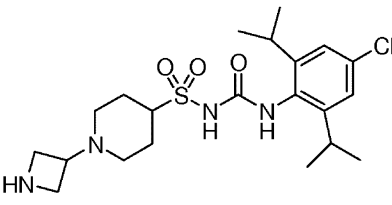
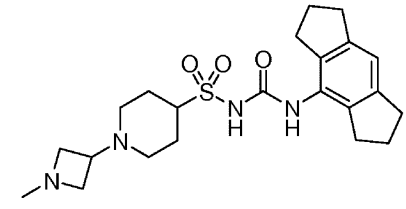
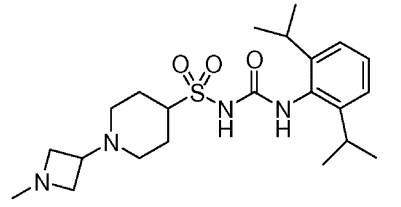
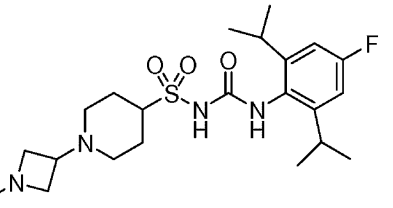















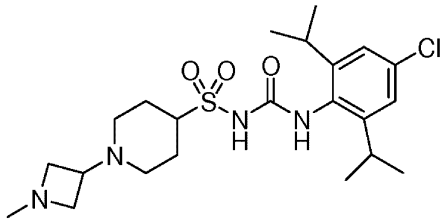
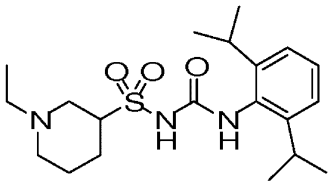
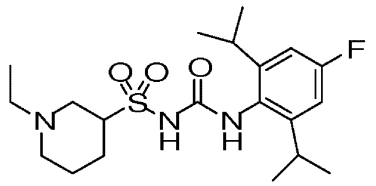
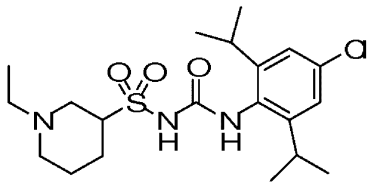
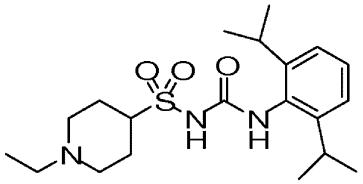
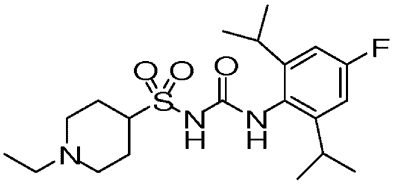
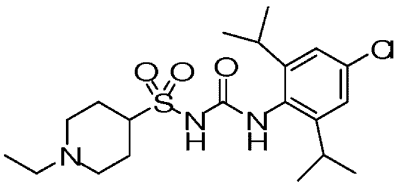
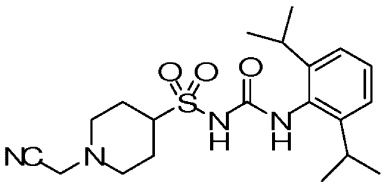
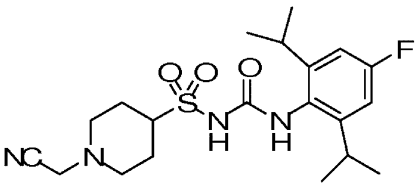
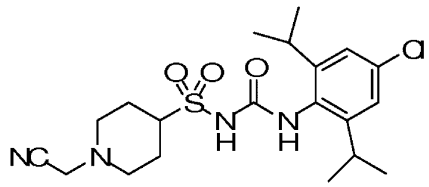
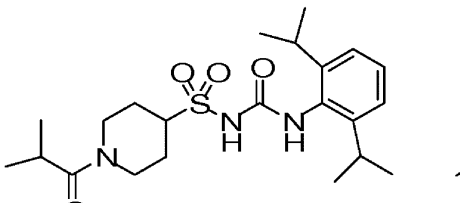
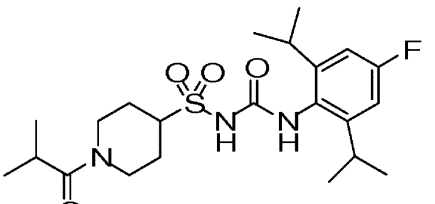
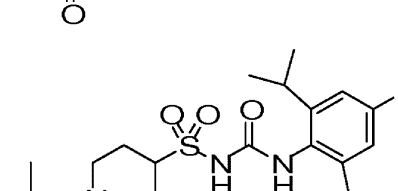
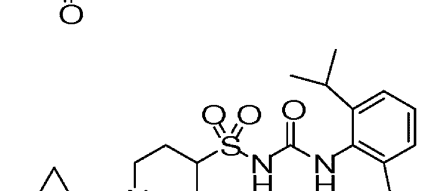














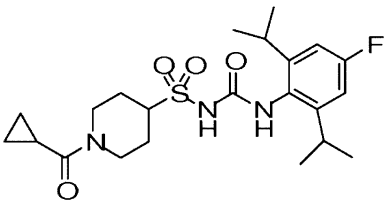
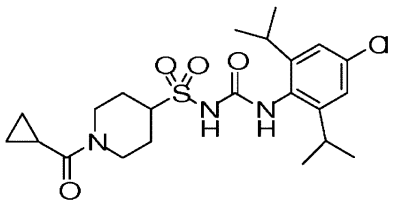
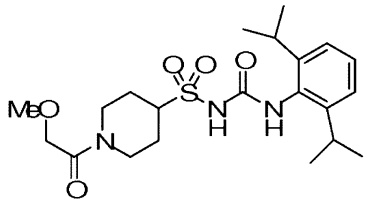
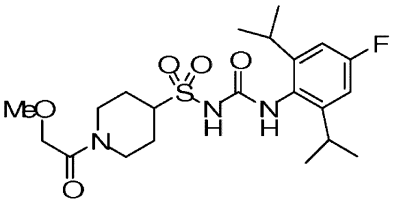
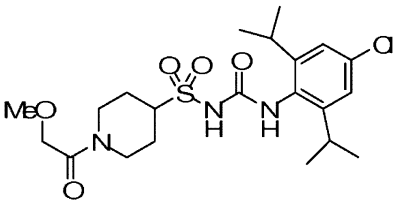
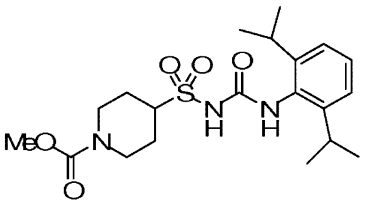
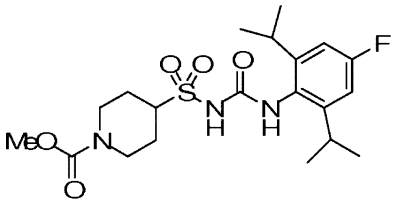
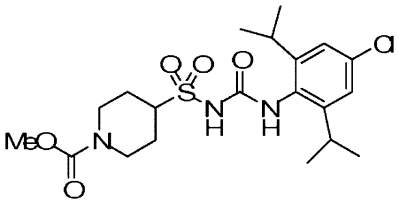
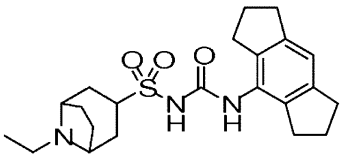
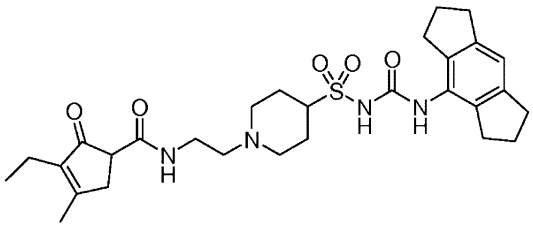
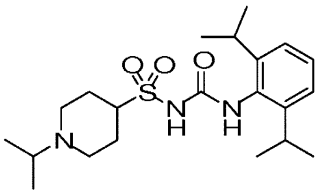
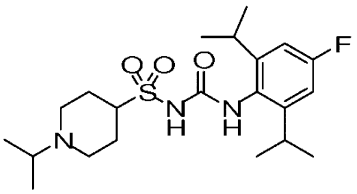
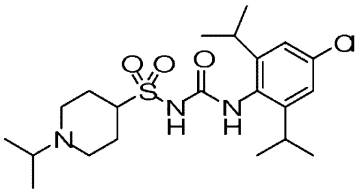
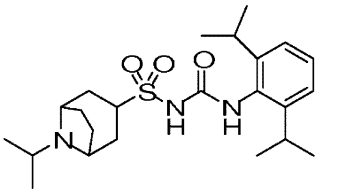




50

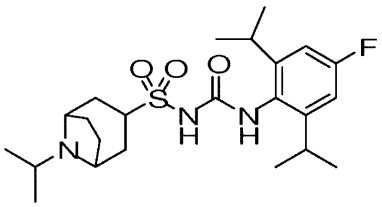
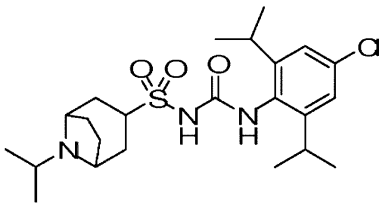
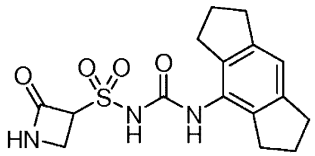
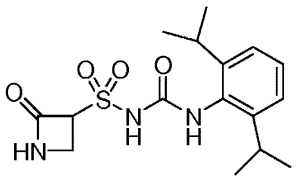
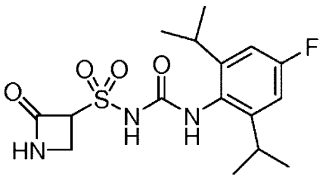
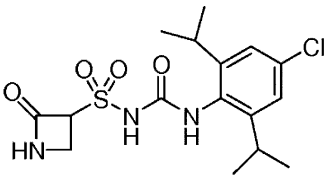
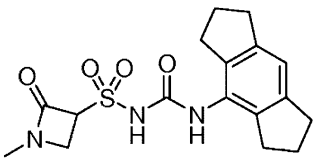
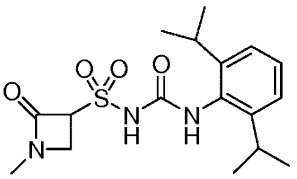
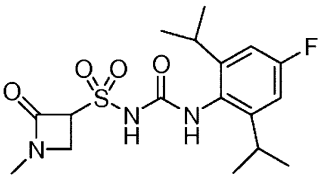
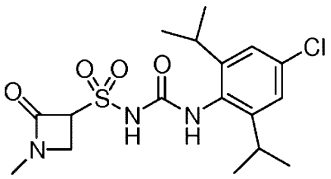
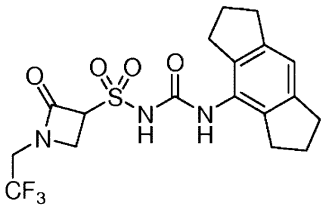
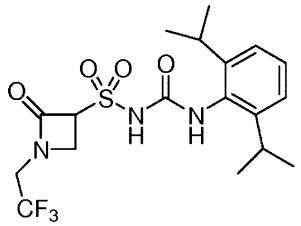
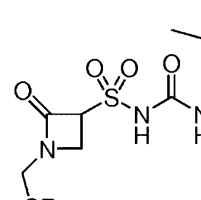
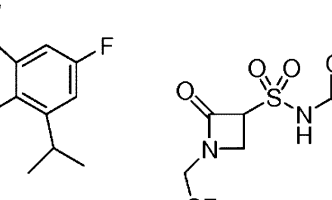
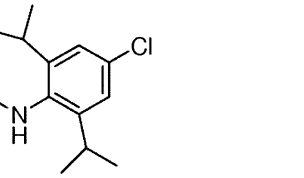
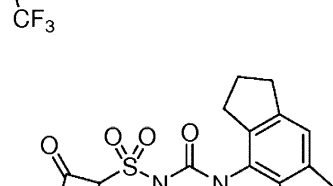
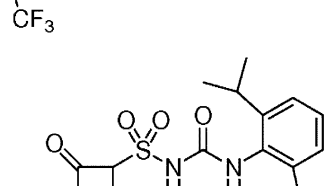
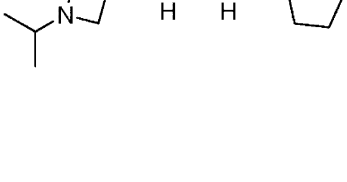
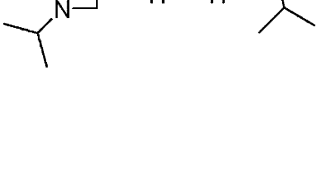
10

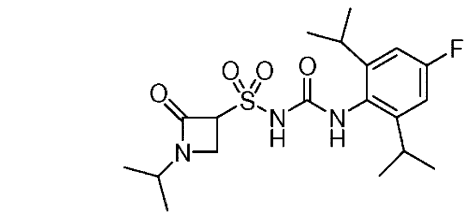
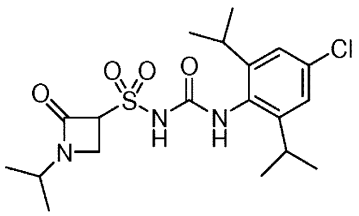
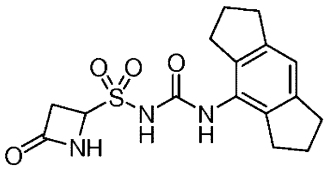
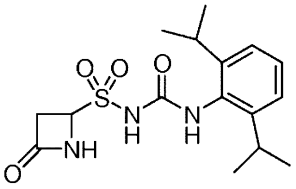
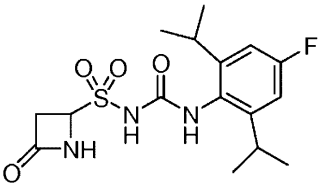
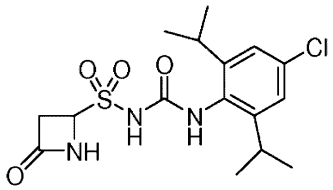
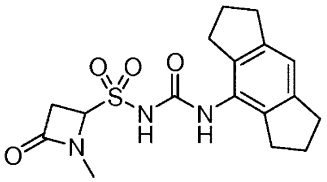
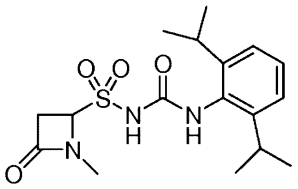
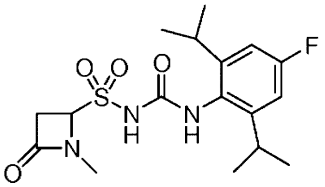
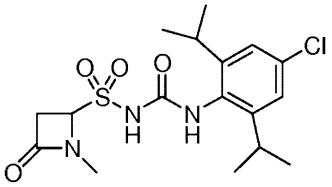
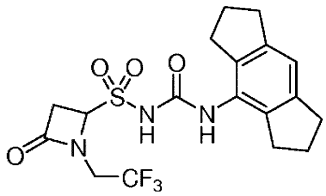
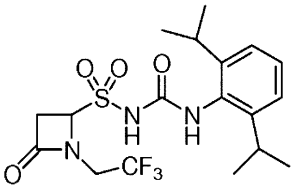
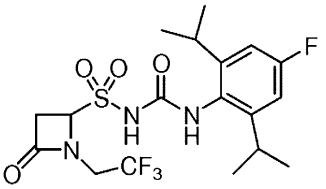
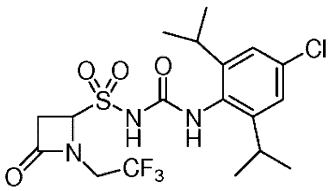
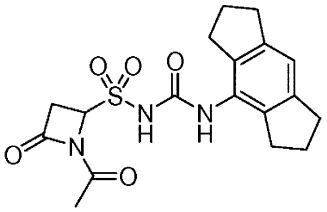
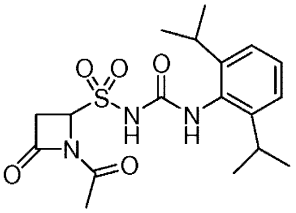
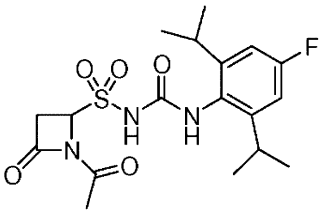
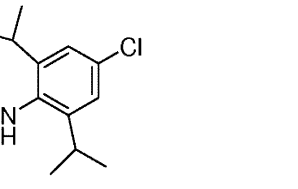
20

30

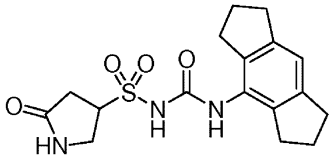
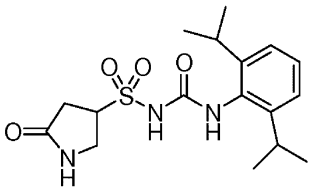
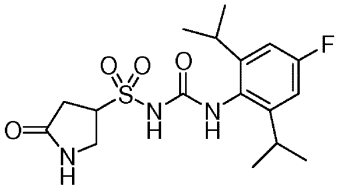
40

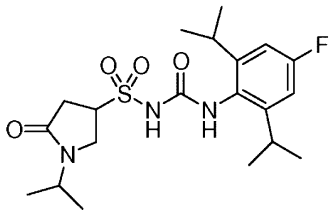
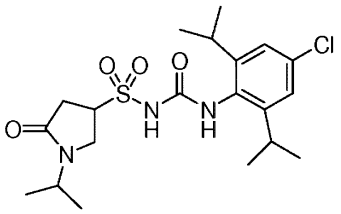
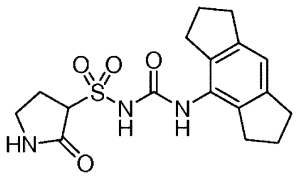
50

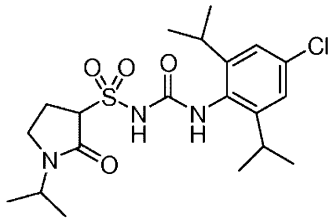
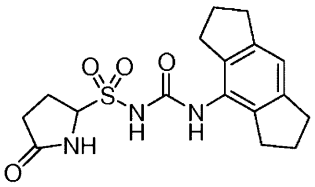
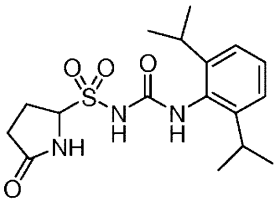
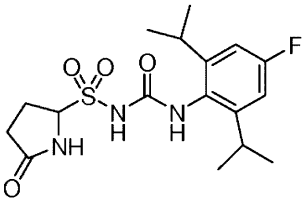
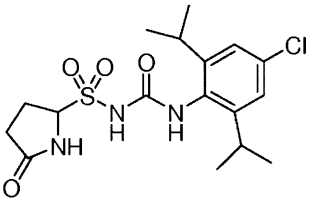
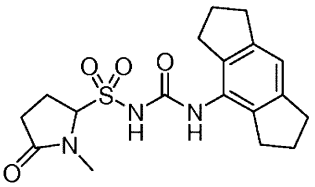
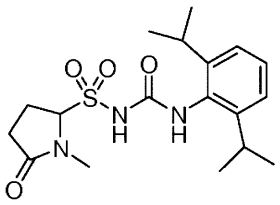
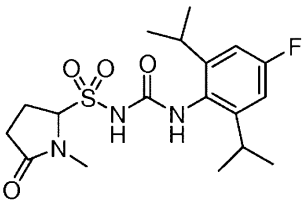
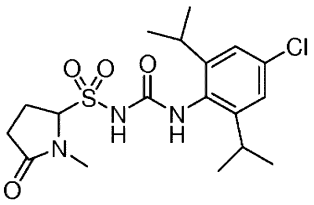
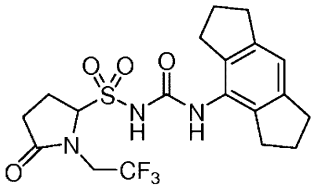
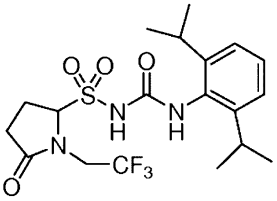
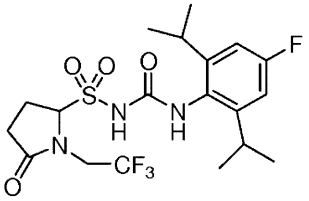
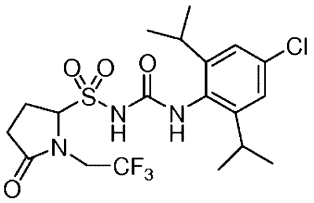
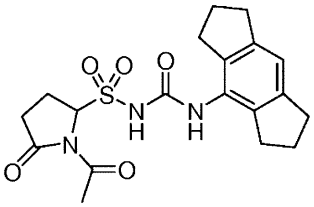
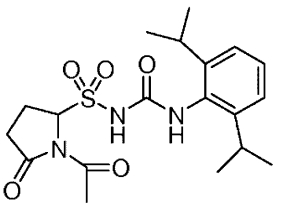
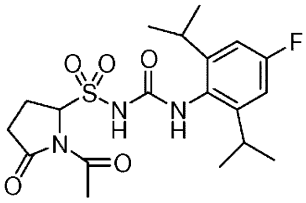
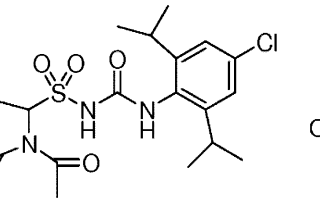
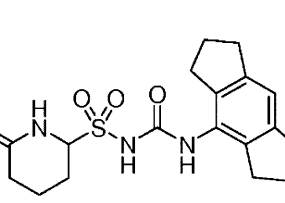
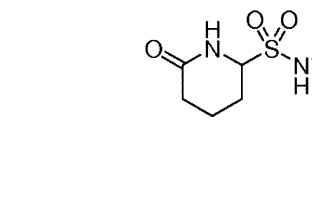
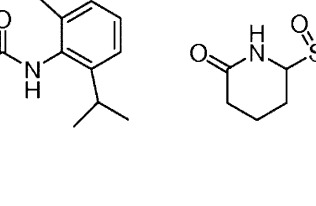
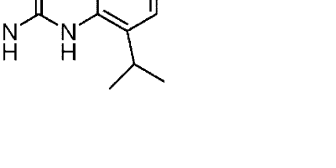




















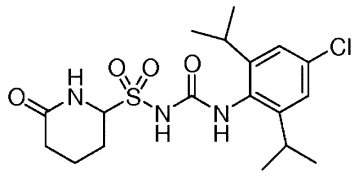
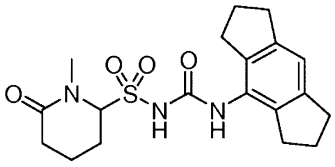
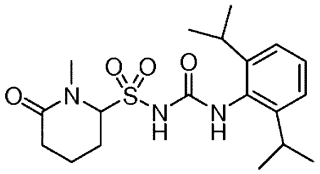
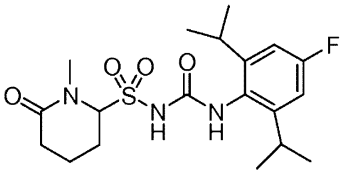
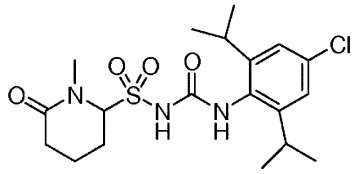
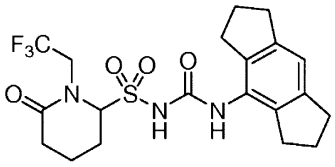
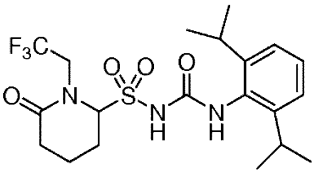
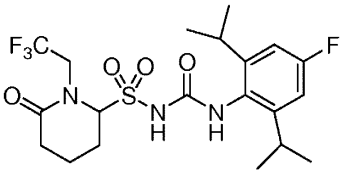
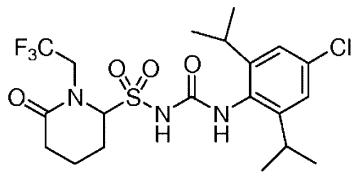
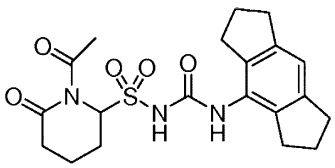
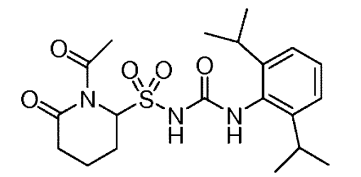
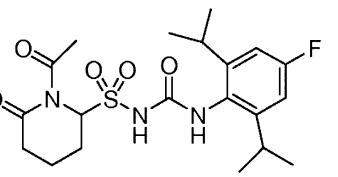
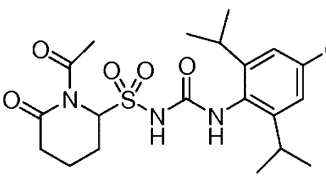
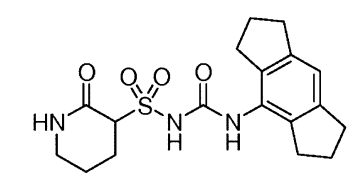



















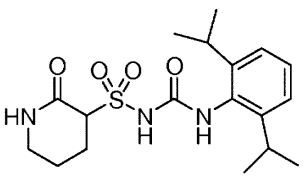
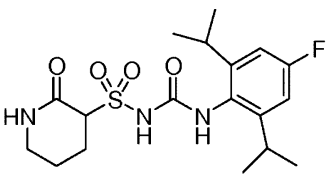
10 20 30 40 50

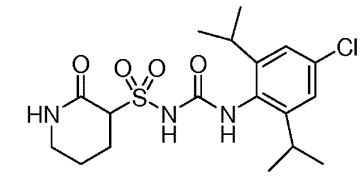
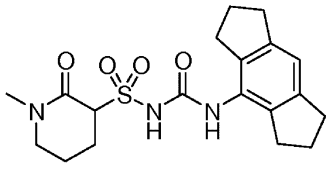
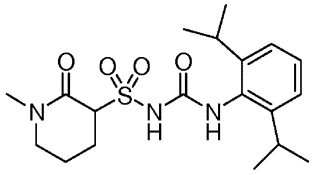
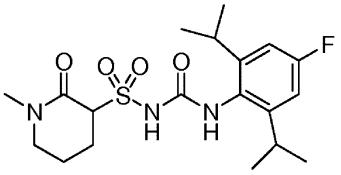
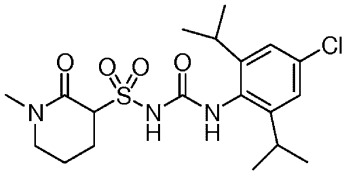
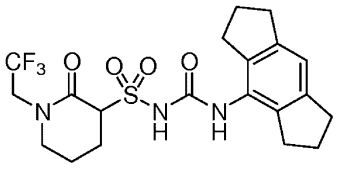
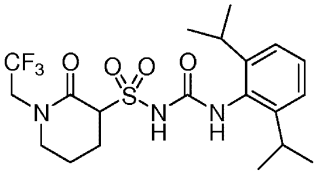
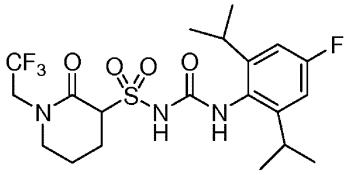
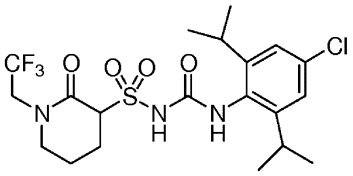
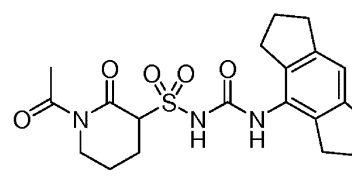




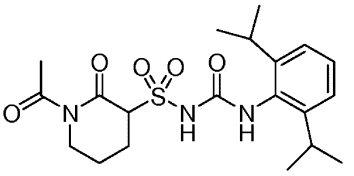
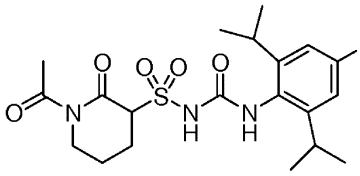
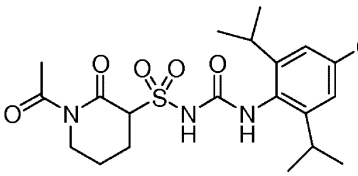
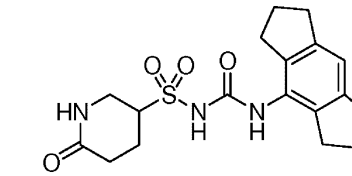
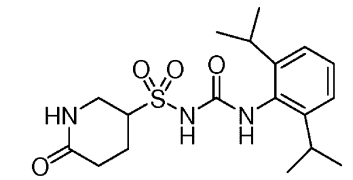
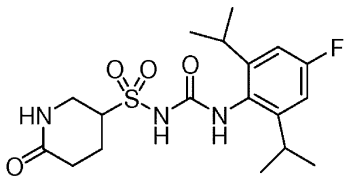




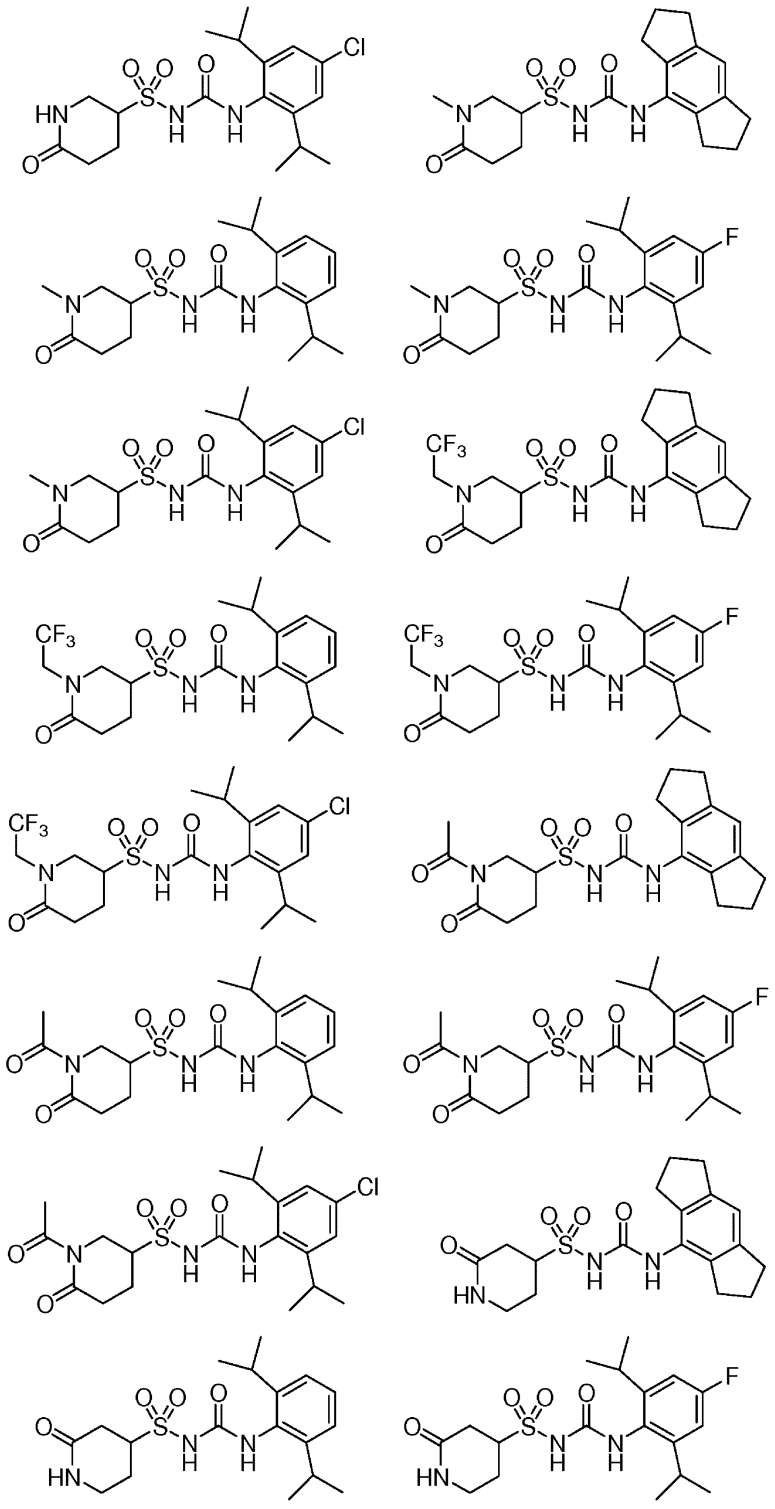






















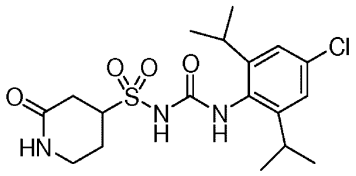
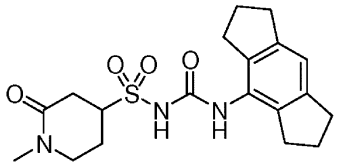
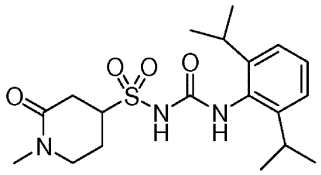
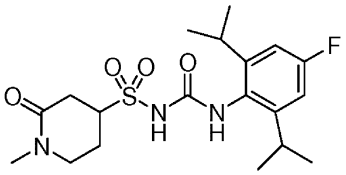
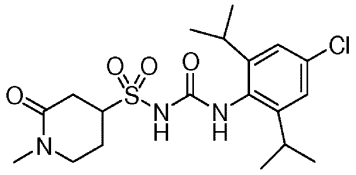
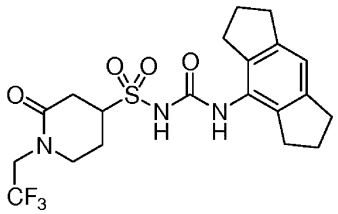
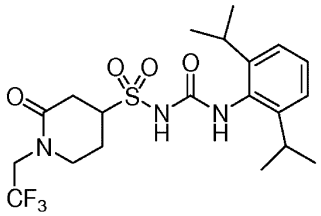
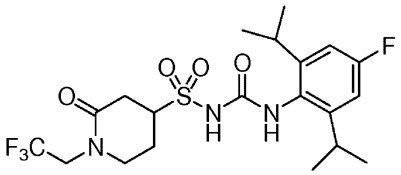
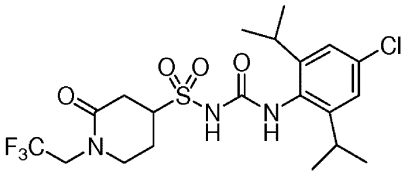
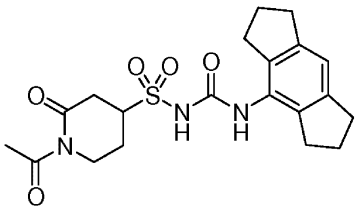
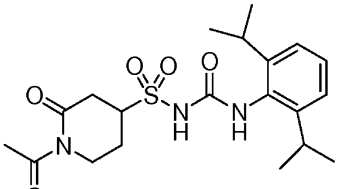
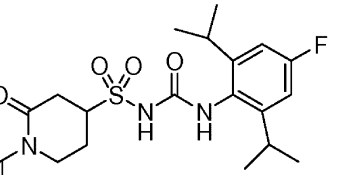
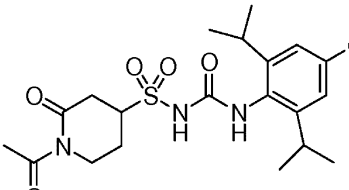
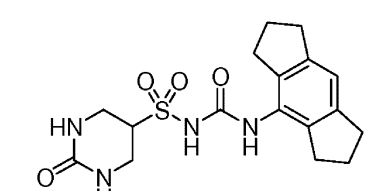















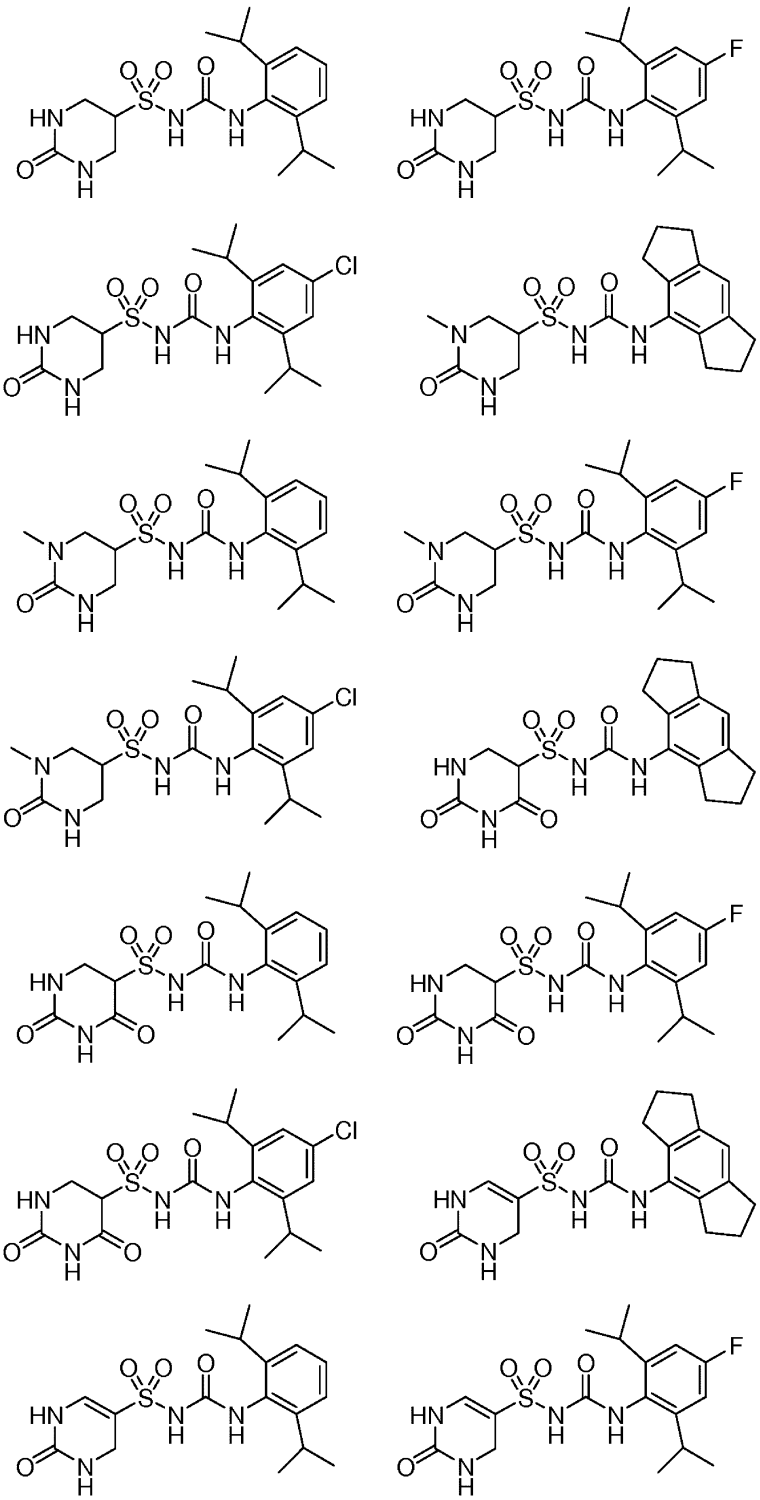



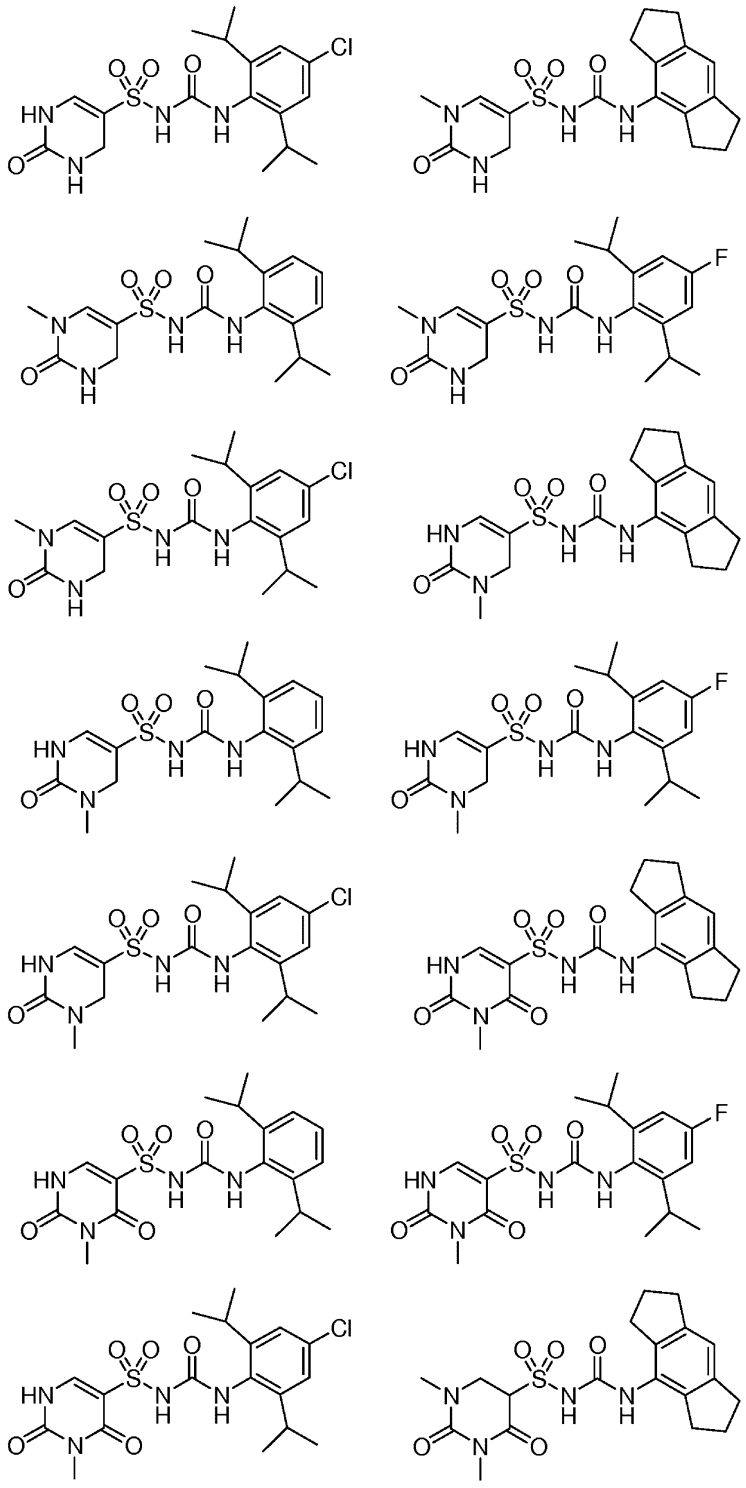











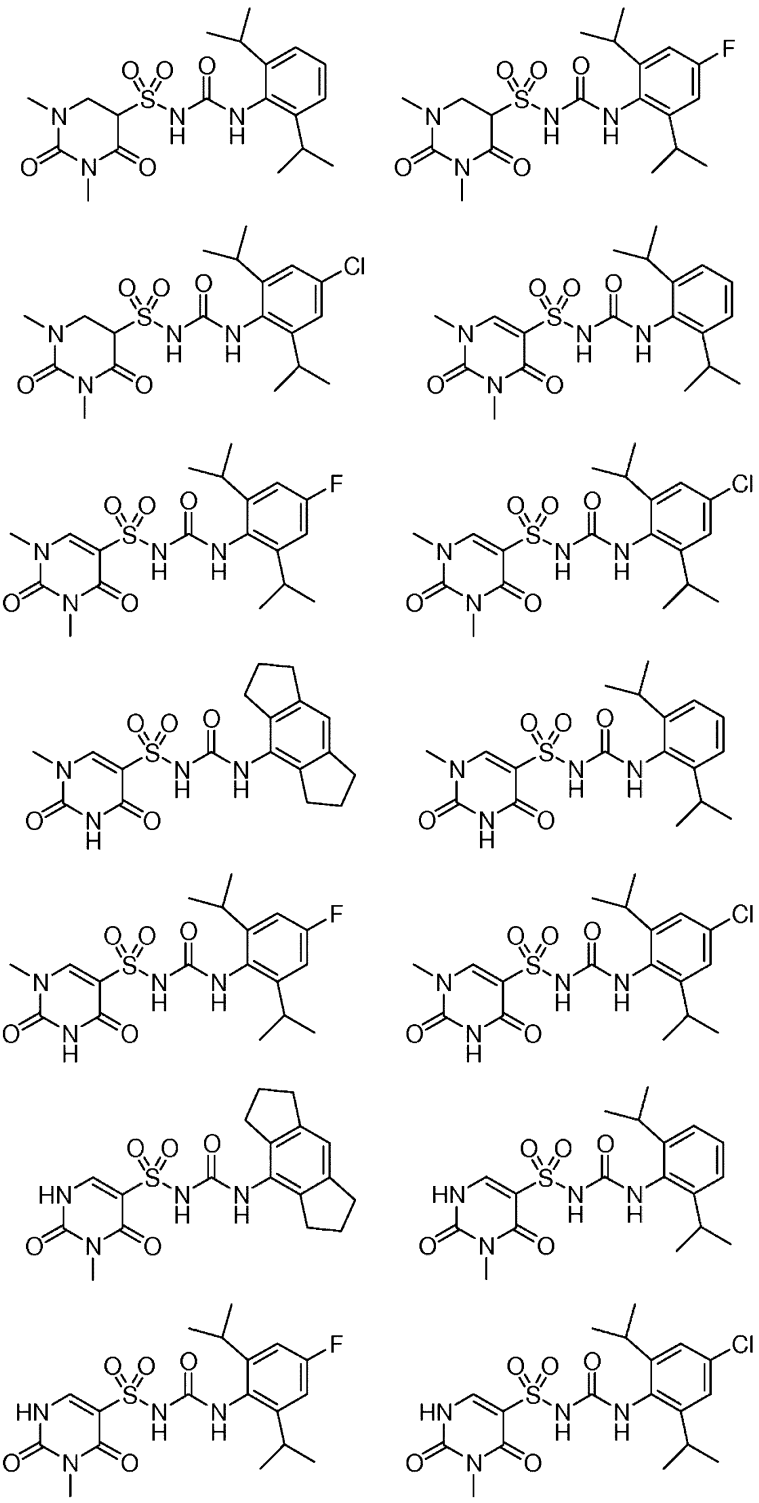







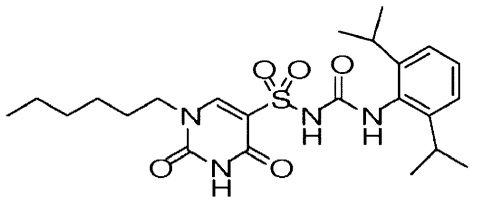
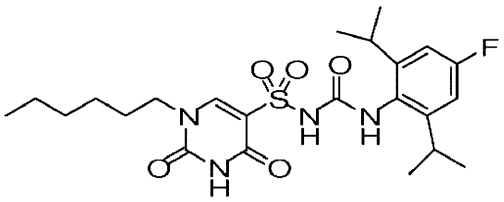
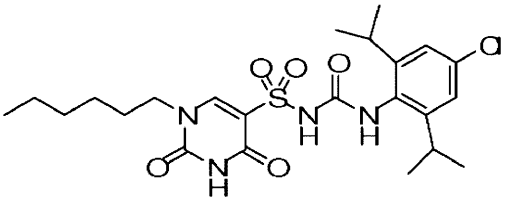








および

からなる群から選択される化合物を提供する。

【０１０７】

本発明の第三の態様は、本発明の第一または第二の態様の任意の化合物の医薬的に許容できる塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【０１０８】

本発明の化合物は、その遊離塩基形態および酸付加塩形態の両方で用いることができる。本発明の目的では、本発明の化合物の「塩」は、酸付加塩を包含する。酸付加塩は、好ましくは、非限定的にハロゲン化水素酸（例えば、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸）もしくは他の無機酸（例えば、硝酸、過塩素酸、硫酸またはリン酸）などの無機酸；または有機カルボン酸（例えば、プロピオン酸、酪酸、グリコール酸、乳酸、マンデル酸、クエン酸、酢酸、安息香酸、サリチル酸、コハク酸、リンゴ酸もしくはヒドロキシコハク酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、ムチン酸もしくはガラクタル酸、グルコン酸、パントテン酸、またはパモ酸）、有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエン－ｐ－スルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸またはカンファースルホン酸）もしくはアミノ酸（例えば、オルニチン酸（ｏｒｎｉｔｈｉｎｉｃ　ａｃｉｄ）、グルタミン酸またはアスパラギン酸）などの有機酸をはじめとし、適切な酸との医薬的に許容できる非毒性付加塩である。該酸付加塩は、一酸、二酸、三酸、または多酸付加塩であってもよい。好ましい塩は、ハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸または有機酸付加塩である。好ましい塩は、塩酸付加塩である。

【０１０９】

本発明の化合物が、第四級アンモニウム基を含む場合、典型的には該化合物は、塩形態で使用される。該第四級アンモニウム基の対イオンは、任意の医薬的に許容できる非毒性の対イオンであってもよい。適切な対イオンの例としては、酸付加塩に関連して先に議論されたプロトン酸の共役塩基が挙げられる。

【０１１０】

本発明の化合物はまた、その遊離酸形態および塩形態の両方で使用することができる。本発明の目的では、本発明の化合物の「塩」は、本発明の化合物のプロトン酸官能基性（カルボン酸基など）と適切なカチオンとの間に形成されたものを包含する。適切なカチオンとしては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムおよびアンモニウムが挙げられるが、これらに限定されない。該塩は、一塩、二塩、三塩、または多塩であってもよい。好ましくは該塩は、一または二－リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩またはアンモニウム塩である。より好ましくは該塩は、一もしくは二ナトリウム塩、または一もしくは二カリウム塩である。

【０１１１】

好ましくは任意の塩は、医薬的に許容できる非毒性塩である。しかし、他の、例えば医

薬的に許容できる塩の精製もしくは調製において中間体として働く能力を有するため、または遊離酸もしくは塩基の同定、特徴づけもしくは精製に有用であるため、医薬的に許容できる塩に加えて、他の塩が、本発明に包含される。

【０１１２】

本発明の化合物および／または塩は、無水であっても、または水和物（例えば、半水和物、一水和物、二水和物または三水和物）もしくは他の溶媒和物の形態であってもよい。そのような溶媒和物は、非限定的にアルコール溶媒、例えばメタノール、エタノールまたはイソプロパノールをはじめとする共通有機溶媒で形成されてもよい。

【０１１３】

本発明の幾つかの実施形態において、治療的に不活性のプロドラッグが、提供される。プロドラッグは、ヒトなどの対象に投与されると、全体が、または一部が本発明の化合物に変換される化合物である。ほとんどの実施形態において、該プロドラッグは、インビボで活性薬物分子に変換されて治療効果を発揮し得る薬理学的に不活性の化学的誘導体である。本明細書に記載された化合物のいずれも、プロドラッグとして投与されて、該化合物の活性、生物学的利用度もしくは安定性を上昇させることができ、または他の方法で該化合物の特性を改変することができる。プロドラッグの典型的な例としては、活性化合物の官能基部分にある生物学的に不安定な保護基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグとしては、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、水酸化、脱水酸化、加水分解、脱加水分解（ｄｅｈｙｄｒｏｌｙｚｅｄ）、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、および／または脱リン酸化されて、該活性化合物を生成し得る化合物が挙げられるが、これらに限定されない。本発明はまた、先に記載されたようなプロドラッグの塩および溶媒和物を包含する。

【０１１４】

本発明の化合物、塩、溶媒和物およびプロドラッグは、少なくとも１種のキラル中心を含有していてもよい。それゆえ該化合物、塩、溶媒和物およびプロドラッグは、少なくとも２種の異性体形態で存在してもよい。本発明は、本発明の化合物、塩、溶媒和物およびプロドラッグのラセミ混合物、ならびに鏡像異性体について濃縮された異性体および実質的に鏡像異性体として純粋な異性体を包含する。本発明の目的では、化合物の「実質的に鏡像異性体として純粋な」異性体は、５重量％未満の、より典型的には２％重量未満の、最も典型的には０．５％重量未満の同化合物の他の異性体を含む。

【０１１５】

本発明の化合物、塩、溶媒和物およびプロドラッグは、非限定的に^{12}Ｃ、^{13}Ｃ、^{1}Ｈ、^{2}Ｈ（Ｄ）、^{14}Ｎ、^{15}Ｎ、^{16}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{19}Ｆおよび^{127}Ｉをはじめとする任意の安定した同位体、ならびに非限定的に^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{3}Ｈ（Ｔ）、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、^{18}Ｆ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉおよび^{131}Ｉをはじめとする任意の放射性同位体を含有してもよい。

【０１１６】

本発明の化合物、塩、溶媒和物およびプロドラッグは、任意の多形または非晶質形態であってもよい。

【０１１７】

本発明の第四の態様は、本発明の第一もしくは第二の態様の化合物、または本発明の第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、医薬的に許容できる賦形剤と、を含む医薬組成物を提供する。

【０１１８】

適切な医薬配合物の選択および調製のための従来の手順は、例えば“Ａｕｌｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ － Ｔｈｅ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｅ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ”, Ｍ. Ｅ. Ａｕｌｔｏｎ ａｎｄ Ｋ. Ｍ. Ｇ. Ｔａｙｌｏｒ, Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎｅ Ｅｌｓｅｖｉｅｒ, ４th Ｅｄ., ２０１３に記載されている。

【０１１９】

本発明の医薬的組成物中で用いられ得るアジュバント、希釈剤または担体を含む医薬的に許容できる賦形剤は、医薬配合物の分野で従来から用いられるものであり、糖、糖アルコール、デンプン、イオン交換物質、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリセリン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースに基づく物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセリロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン・ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２０】

一実施形態において、本発明の第四の態様の医薬的組成物は、追加として１種または複数のさらなる活性剤を含む。

【０１２１】

さらなる実施形態において、本発明の第四の態様の医薬的組成物は、部分品のキットの一部として提供されてもよく、該部分品のキットは、本発明の第四の態様の医薬的組成物と、１種または複数のさらなる医薬組成物と、を含み、該１種または複数のさらなる医薬組成物のそれぞれは、医薬的に許容できる賦形剤と、１種または複数のさらなる活性剤とを含む。

【０１２２】

本発明の第五の態様は、薬品中での使用のための、そして／または疾患、障害もしくは病気の処置もしくは予防における使用のための、本発明の第一もしくは第二の態様の化合物、または本発明の第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または本発明の第四の態様の医薬組成物を提供する。典型的には該使用は、対象への該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬組成物の投与を含む。一実施形態において、該使用は、１種または複数のさらなる活性剤の共投与を含む。

【０１２３】

本明細書で用いられる用語「処置」は、同等に治癒的な治療、および改善もしくは緩和療法を指す。その用語は、有益な、または所望の生理学的結果を得ることを包含し、臨床的に確定されていても、または確定されていなくてもよい。有益な、または所望の臨床結果としては、検出可能であるか、または検出可能でないかに関わらず、症状の改善、症状の予防、疾患の程度の軽減、病気の安定化（即ち増悪しないこと）、病気／症状の進行／増悪の遅延または緩徐化、病気／症状の改善または緩和、および寛解（部分または全体のいずれかに関わらず）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で用いられる用語「緩和」およびその変形は、本発明の化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグもしくは医薬組成物を投与しなかった場合に比較して、生理学的条件または症状の程度および／もしくは望まない症状発現が低減すること、ならびに／または進行の時間経過が緩徐化もしくは延長すること、を意味する。疾患、障害または病気に関連して本明細書で用いられる用語「予防」は、防護的または予防的治療、および該疾患、障害または病気を発症するリスクを低減する治療に関する。用語「予防」は、疾患、障害または病気の出現の回避と、疾患、障害または病気の開始の遅延の両方を包含する。制御された臨床試験による測定で、統計学的に有意な（ｐ≦０．０５）出現回避、開始遅延またはリスク低減が、疾患、障害または病気の予防と見なされてもよい。予防を施すことができる対象としては、遺伝的または生化学的マーカーによる同定で、疾患、障害または病気のリスクの高い対象が挙げられる。典型的には該遺伝的または生化学的マーカーは、考慮されている疾患、障害または病気に適するもので、例えば炎症の場合のＣ反応性タンパク質（ＣＲＰ）および単球走化性タンパク質１（ＭＣＰ－１）などの炎症バイオマーカー；ＮＡＦＬＤおよびＮＡＳＨの場合の総コレステロール、トリグリセリド、インスリン抵抗性およびＣペプチド；ならびににより一般的にはＮＬＲＰ３阻害に応答性の疾患、障害または病気の場合のＩＬ１βおよびＩＬ１８を挙げることができる。

【０１２４】
本発明の第六の態様は、疾患、障害または病気の処置または予防のための医薬の製造における、第一もしくは第二の態様の化合物、または第三の態様の医薬的に有効な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用を提供する。典型的には該処置または予防は、対象への該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬の投与を含む。一実施形態において、該処置または予防は、１種または複数のさらなる活性剤の共投与を含む。
【０１２５】
本発明の第七の態様は、疾患、障害または病気の処置または予防の方法であって、第一もしくは第二の態様の化合物、または第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または第四の態様の医薬組成物の有効量を投与し、それにより該疾患、障害または病気を処置または予防するステップを含む、方法を提供する。一実施形態において該方法は、１種またはさらなる活性剤の有効量を共投与するステップをさらに含む。典型的には該投与は、必要とする対象へなされる。
【０１２６】
本発明の第八の態様は、ＮＬＲＰ３における生殖系または体細胞系非サイレント突然変異を有する個体における疾患、障害または病気の処置または予防における使用のための、本発明の第一もしくは第二の態様の化合物、または本発明の第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または本発明の第四の態様の医薬組成物を提供する。該突然変異は、例えば機能獲得型、または結果としてＮＬＲＰ３活性を上昇させる他の突然変異であってもよい。典型的には該使用は、該個体への該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬組成物の投与を含む。一実施形態において、該使用は、１種または複数のさらなる活性剤の共投与を含む。該使用はまた、該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬組成物が突然変異のための陽性診断に基づいて個体に投与される、ＮＬＲＰ３における生殖系または体細胞系非サイレント突然変異を有する個体の診断も含んでいてよい。典型的には該個体におけるＮＬＲＰ３の突然変異の同定は、任意の適切な遺伝的または生化学的手段によるものであってもよい。
【０１２７】
本発明の第九の態様は、ＮＬＲＰ３における生殖系または体細胞系非サイレント突然変異を有する個体における疾患、障害または病気の処置または予防のための医薬の製造における、第一もしくは第二の態様の化合物、または第三の態様の医薬的に有効な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用を提供する。該突然変異は、例えば機能獲得型、または結果としてＮＬＲＰ３活性を上昇させる他の突然変異であってもよい。典型的には該処置または予防は、該個体への該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬の投与を含む。一実施形態において、該処置または予防は、１種または複数のさらなる活性剤の共投与を含む。該処置または予防はまた、該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬が突然変異のための陽性診断に基づいて個体に投与される、ＮＬＲＰ３における生殖系または体細胞系非サイレント突然変異を有する個体の診断を含んでいてもよい。典型的には該個体におけるＮＬＲＰ３の突然変異の同定は、任意の適切な遺伝的または生化学的手段によるものであってもよい。
【０１２８】
本発明の第十の態様は、疾患、障害または病気の処置または予防の方法であって、ＮＬＲＰ３における生殖系または体細胞系非サイレント突然変異を有する個体を診断するステップと、第一もしくは第二の態様の化合物、または第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または第四の態様の医薬組成物の有効量を、陽性と診断された個体へ投与し、それにより該疾患、障害または病気を処置または予防するステップと、を含む、方法を提供する。一実施形態において、該方法は、１種または複数のさらなる活性剤の有効量を共投与するステップをさらに含む。典型的には該投与は、必要とする対象へなされる。
【０１２９】
一般的実施形態において、該疾患、障害または病気は、免疫系、心血管系、内分泌系、

消化器系、腎臓系、肝臓系、代謝系、呼吸器系、中枢神経系の疾患、障害もしくは病気であってもよく、癌もしくは他の悪性疾患であってもよく、そして／または病原により誘発されても、もしくは病原に関連してもよい。

【０１３０】

疾患、障害および病気の大まかな分類に従って定義されたこれらの一般的実施形態が互いに排他的でないことは、察知されよう。これに関連して、任意の特別な疾患、障害または病気が、上記一般的実施形態の１つより多くに従って分類されてもよい。非限定的例は、自己免疫疾患および内分泌系の疾患であるＩ型糖尿病である。

【０１３１】

本発明の第五、第六、第七、第八、第九または第十の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、ＮＬＲＰ３阻害に応答する。本明細書で用いられる用語「ＮＬＲＰ３阻害」は、ＮＬＲＰ３の活性レベルの完全なまたは部分的な低下を指し、例えば活性ＮＬＲＰ３の阻害および／またはＮＬＲＰ３の活性化の阻害が挙げられる。

【０１３２】

複数の異なる障害に関連して、またはそれの結果として生じた炎症応答におけるＮＬＲＰ３誘導性ＩＬ－１およびＩＬ－１８の役割についてのエビデンスがある（Ｍｅｎｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１６６：１－１５，２０１１；Ｓｔｒｏｗｉｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，４８１：２７８－２８６，２０１２）。

【０１３３】

ＮＬＲＰ３は、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、高免疫グロブリンＤおよび周期性発熱症候群（ＨＩＤＳ）、化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡（ＰＡＰＡ）、スウィート症候群、慢性非細菌性骨髄炎（ＣＮＯ）、および尋常性ざ瘡をはじめとする複数の自己炎症性疾患に関連づけられている（Ｃｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，４０：５９５－６５３，２０１０）。特にＮＬＲＰ３突然変異は、ＣＡＰＳとして知られる希少な自己炎症性疾患の組み合わせを担うことが見出されている（Ｏｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，８：１５－２７，２０１５；Ｓｃｈｒｏｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，１４０：８２１－８３２，２０１０；およびＭｅｎｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１６６：１－１５，２０１１）。ＣＡＰＳは、再発性の発熱および炎症を特徴とする遺伝性疾患であり、臨床連続体を形成する３つの自己炎症性障害で構成される。これらの疾患は、重症度が高い順に、家族性寒冷自己炎症症候群（ＦＣＡＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、および慢性乳児神経皮膚関節症候群（ＣＩＮＣＡ；新生児期発症多臓器系炎症性疾患ＮＯＭＩＤとも呼ばれる）であり、全て、ＮＬＲＰ３遺伝子の機能獲得型突然変異から生じてＩＬ－１βの分泌増加を導くことが示されている。

【０１３４】

特に、多発性硬化症、１型糖尿病（Ｔ１Ｄ）、乾癬、関節リウマチ（ＲＡ）、ベーチェット病、シュニッツラー症候群、マクロファージ活性化症候群（Ｍａｓｔｅｒｓ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１３；Ｂｒａｄｄｏｃｋ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ．２００４ ３：１－１０；Ｉｎｏｕｅ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １３９：１１－１８，Ｃｏｌｌ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．Ｍｅｄ．２０１５ ２１（３）：２４８－５５；およびＳｃｏｔｔ ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｒｈｅｕｍａｔｏｌ ２０１６ ３４（１）：８８－９３）、全身性エリテマトーデス（Ｌｕ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１７ １９８（３）：１１１９－２９）、および全身性硬化症（Ａｒｔｌｅｔｔ ｅｔ ａｌ．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｈｅｕｍ．２０１１；６３（１１）：３５６３－７４）をはじめとする複数の自己免疫疾患が、ＮＬＲＰ３に関与することが示されている。ＮＬＲＰ３はまた、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息（ステロイド耐性喘息を含む）、石綿症および珪肺をはじめとする複数の肺疾患においても役割を担うことが示されている（Ｄｅ Ｎａｒｄｏ ｅｔ ａｌ

．，Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．，１８４：４２－５４，２０１４、およびＫｉｍ ｅｔ ａｌ．Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ．２０１７ １９６（３）：２８３－９７）。ＮＬＲＰ３はまた、パーキンソン病（ＰＤ）、アルツハイマー病（ＡＤ）、認知症、ハンチントン病、脳マラリア、肺炎球菌性髄膜炎による脳傷害（Ｗａｌｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ，１５：８４－９７，２０１４、およびＤｅｍｐｓｅｙ ｅｔ ａｌ．Ｂｒａｉｎ．Ｂｅｈａｖ．Ｉｍｍｕｎ．２０１７ ６１：３０６－３１６）、頭蓋内動脈瘤（Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｓｔｒｏｋｅ ＆ Ｃｅｒｅｂｒｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｄｉｓ．２０１５ ２４；５：９７２－９７９）および外傷性脳傷害（Ｉｓｍａｅｌ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｎｅｕｒｏｔｒａｕｍａ．２０１８ Ｊａｎ ２）をはじめとする複数の中枢神経系の病気において役割を有することが示唆されている。ＮＬＲＰ３はまた、２型糖尿病（Ｔ２Ｄ）、アテローム性硬化症、肥満、痛風、偽痛風、代謝症候群（Ｗｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１３：３５２－３５７，２０１２；Ｄｕｅｗｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，４６４：１３５７－１３６１，２０１０；Ｓｔｒｏｗｉｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，４８１：２７８－２８６，２０１２）、および非アルコール性脂肪性肝炎（Ｍｒｉｄｈａ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｈｅｐａｔｏｌ．２０１７ ６６（５）：１０３７－４６）をはじめとする様々な代謝疾患に関与することが示されている。ＩＬ－１βを介したＮＬＲＰ３の役割は、アテローム性硬化症、心筋梗塞（ｖａｎ Ｈｏｕｔ ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ．Ｈｅａｒｔ Ｊ ２０１７ ３８（１１）：８２８－３６）、心不全（Ｓａｎｏ ｅｔ ａｌ．Ｊ ＡＭ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２０１８ ７１（８）：８７５－６６）、大動脈瘤および解離（Ｗｕ ｅｔ ａｌ．Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ．Ｔｈｒｏｍｂ．Ｖａｓｃ．Ｂｉｏｌ．２０１７ ３７（４）：６９４－７０６）、ならびに他の心血管病（Ｒｉｄｋｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．，ｄｏｉ：１０．１０５６／ ＮＥＪＭｏａ１７０７９１４，２０１７）において示唆されている。ＮＬＲＰ３が関与することが示された他の疾患としては、湿潤型および乾燥型加齢黄斑変性（Ｄｏｙｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１８：７９１－７９８，２０１２、およびＴａｒａｌｌｏ ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ ２０１２ １４９（４）：８４７－５９）、糖尿病性網膜症（Ｌｏｕｋｏｖａａｒａ ｅｔ ａｌ．Ａｃｔａ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．２０１７；９５（８）：８０３－８０８）、および視神経損傷（Ｐｕｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉ Ｒｅｐ．２０１６ Ｆｅｂ １９；６：２０９９８）などの眼科疾患；非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）（Ｈｅｎａｏ－Ｍｅｉｊａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，４８２：１７９－１８５，２０１２）などの肝臓疾患；接触過敏症（水疱性類天疱瘡など（Ｆａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ Ｓｃｉ．２０１６；８３（２）：１１６－２３））、アトピー性皮膚炎（Ｎｉｅｂｕｈｒ ｅｔ ａｌ．Ａｌｌｅｒｇｙ ２０１４ ６９（８）：１０５８－６７）、化膿性汗腺炎（Ａｌｉｋｈａｎ ｅｔ ａｌ．２００９ Ｊ Ａｍ Ａｃａｄ Ｄｅｒｍａｔｏｌ ６０（４）：５３９－６１）、尋常性ざ瘡（Ｑｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１４ １３４（２）：３８１－８８）、およびサルコイドーシス（Ｊａｇｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ Ｃａｒｅ Ｍｅｄ ２０１５ １９１：Ａ５８１６）をはじめとする肺および皮膚における炎症反応（Ｐｒｉｍｉａｎｏ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１６ １９７（６）：２４２１－３３）；関節内の炎症反応（Ｂｒａｄｄｏｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ．，３：１－１０，２００４）；筋萎縮性側索硬化症（Ｇｕｇｌｉａｎｄｏｌｏ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ２０１８ ４１（１）：９３－１０３）；嚢胞性線維症（Ｉａｎｎｉｔｔｉ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｕｎ．２０１６ ７：１０７９１）；卒中（Ｗａｌｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ，１５：８４－９７，２０１４）；慢性腎臓疾患（Ｇｒａｎａｔａ ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ２０１５ １０（３）：ｅ０１２２２７２）；ならびに潰瘍性大腸炎およびクローン病をはじめとする炎症性腸疾患（Ｂｒａｄｄｏｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ．，３：１－１０，２００４、Ｎｅｕｄｅｃｋｅｒ ｅｔ

ａｌ．Ｊ Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．２０１７ ２１４（６）：１７３７－５２、およびＬａｚａｒｉｄｉｓ ｅｔ ａｌ．Ｄｉｇ．Ｄｉｓ．Ｓｃｉ．２０１７ ６２（９）：２３４８－５６）が挙げられる。ＮＬＲＰ３インフラマソームは、酸化ストレスおよびＵＶＢ照射に応答して活性化されることも見出されている（Ｓｃｈｒｏｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，３２７：２９６－３００，２０１０）。ＮＬＲＰ３はまた、炎症性痛覚過敏に関与することが示されている（Ｄｏｌｕｎａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，４０：３６６－３８６，２０１７）。

【０１３５】

インフラマソームおよび具体的にはＮＬＲＰ３は、ＤＮＡウイルスなどのウイルスをはじめとする様々な病原によるモジュレーションのための標的として提案されている（Ａｍｓｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｆｕｔｕｒｅ Ｖｉｒｏｌ．（２０１３） ８（４），３５７－３７０）。

【０１３６】

ＮＬＲＰ３はまた、多くの癌の病原に関連づけられている（Ｍｅｎｕ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １６６：１－１５，２０１１；およびＭａｓｔｅｒｓ Ｃｌｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１３）。例えば、複数の過去の試験で、癌の浸潤、成長および転移におけるＩＬ－１βの役割が示唆されており、カナキヌマブでのＩＬ－１βの阻害が、無作為化二重盲検プラセボ対照試験において肺癌発症率および全癌死亡率を低下させることが示されている（Ｒｉｄｋｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｌａｎｃｅｔ，Ｓ０１４０－６７３６（１７）３２２４７－Ｘ，２０１７）。ＮＬＲＰ３インフラマソームまたはＩＬ－１βの阻害はまた、インビトロで肺癌細胞の増殖および遊走を阻害することが示されている（Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｏｎｃｏｌ Ｒｅｐ．２０１６；３５（４）：２０５３－６４）。ＮＬＲＰ３インフラマソームの役割は、骨髄異形成症候群において（Ｂａｓｉｏｒｋａ ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２０１６ Ｄｅｃ ２２；１２８（２５）：２９６０－２９７５）、そして神経膠腫（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．Ａｍ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１５；５（１）：４４２－４４９）、炎症誘導性腫瘍（Ａｌｌｅｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ．２０１０；２０７（５）：１０４５－５６、およびＨｕ ｅｔ ａｌ．ＰＮＡＳ．２０１０；１０７（５０）：２１６３５－４０）、多発性骨髄腫（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ ２０１６ ２１（３）：１４４－５１）、および頭頸部の扁平上皮癌（Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｅｘｐ Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１７ ２；３６（１）：１１６）をはじめとする様々な他の癌の発癌性においても示唆されている。ＮＬＲＰ３インフラマソームの活性化はまた、５－フルオロウラシルへの腫瘍細胞の化学療法抵抗性に介在することが示されており（Ｆｅｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｅｘｐ Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０１７ ２１；３６（１）：８１）、末梢神経におけるＮＬＲＰ３インフラマソームの活性化は、化学療法誘導性神経因性疼痛に寄与する（Ｊｉａ ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌ Ｐａｉｎ．２０１７；１３：１－１１）。

【０１３７】

ＮＬＲＰ３はまた、ウイルス、細菌、真菌、および蠕虫病原感染の効率的制御に必要であることが示されている（Ｓｔｒｏｗｉｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，４８１：２７８－２８６，２０１２）。

【０１３８】

したがってＮＬＲＰ３阻害に応答する可能性があり、本発明の第五、第六、第七、第八、第九または第十の態様により処置または予防される可能性がある疾患、障害または病気の例としては：

（ｉ）炎症性障害の結果として生じた炎症、例えば自己炎症性疾患、非炎症性障害の症状として生じた炎症、感染の結果として生じた炎症、または外傷、傷害もしくは自己免疫性に続発した炎症をはじめとする炎症；

（ｉｉ）急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、抗合成酵素症候群、再生不良性貧血、自己免疫性副腎炎、自己免疫性肝炎、自己免

疫性卵巣炎、自己免疫性多内分泌腺不全、自己免疫性甲状腺炎、セリアック病、クローン病、１型糖尿病（Ｔ１Ｄ）、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギラン・バレー症候群（ＧＢＳ）、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）をはじめとするエリテマトーデス、原発性進行性多発性硬化症（ＰＰＭＳ）、続発性進行性多発性硬化症（ＳＰＭＳ）および再発性寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）をはじめとする多発性硬化症（ＭＳ）、重症筋無力症、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群（ＯＭＳ）、視神経炎、オルド甲状腺炎、天疱瘡、悪性貧血、多発性関節炎、原発性胆汁性胆管炎、関節リウマチ（ＲＡ）、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎またはスチル病、難治性痛風関節炎、ライター病、シェーグレン症候群、全身性硬化症、全身性結合組織障害、高安関節炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫、全身性脱毛、ベーチェット病、シャーガス病、自律神経障害、子宮内膜症、化膿性汗腺炎（ＨＳ）、間質性膀胱炎、神経筋緊張症、乾癬、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎、シュニッツラー症候群、マクロファージ活性化症候群、ブラウ症候群、白斑、または外陰部痛などの自己免疫性疾患；

（ｉｉｉ）肺癌、膵臓癌、胃癌（ｇａｓｔｒｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、骨髄異形成症候群、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）および急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）をはじめとする白血病、副腎癌、肛門癌、基底細胞および扁平上皮癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳および脊髄腫瘍、乳癌、子宮頸癌、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、大腸癌、子宮内膜癌、食道癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、目の癌、胆嚢癌、消化管悪性腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、妊娠性絨毛疾患、神経膠腫、ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭および下咽頭癌、肝臓癌、肺悪性腫瘍、皮膚Ｔ細胞リンパ腫をはじめとするリンパ腫、悪性中皮腫、黒色腫皮膚癌、メルケル細胞皮膚癌、多発性骨髄腫、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔および口咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、精巣癌、脳下垂体腫瘍、前立腺癌、網膜芽細胞種、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、胃癌（ｓｔｏｍａｃｈ　ｃａｎｃｅｒ）、精巣癌、胸腺癌、未分化甲状腺癌をはじめとする甲状腺癌、子宮肉腫、膣癌、外陰部癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、およびウィルムス腫瘍をはじめとする癌；

（ｉｖ）ウイルス感染（例えば、インフルエンザウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）、アルファウイルス（チクングニアおよびロスリバーウイルスなど）、フラビウイルス（デングウイルスおよびジカウイルスなど）、ヘルペスウイルス（エプスタイン・バー・ウイルス、サイトメガロウイルス、膵島帯状疱疹ウイルス、およびＫＳＨＶなど）、ポックスウイルス（ワクシニアウイルス（改変ワクシニアウイルスアンカラ）およびミクソーマウイルスなど）、アデノウイルス（アデノウイルス５など）、またはパピローマウイルス由来）、細菌感染（例えば、スタフィロコッカス・アウレウス、ヘリコバクター・ピロリ、バシラス・アントラシス、ボルダテラ・ペルツシス、ブルクホルデリア・シュードマレイ、コリネバクテリウム・ジフテリア（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｄｉｐｔｈｅｒｉａｅ）、クロストリジウム・テタニ、クロストリジウム・ボツリヌム、ストレプトコッカス・ニューモニエ、ストレプトコッカス・ピオゲネス、リステリア・モノサイトゲネス、ヘモフィリス・インフルエンザ、パステウレラ・ムルトシダ、シゲラ・ディセンテリエ、マイコバクテリウム・チュベルクローシス、マイコバクテリウム・レプラエ、マイコプラズマ・ニューモニエ、マイコプラズマ・ホミニス、ナイセリア・メニンギティディス、ナイセリア・ゴノレア、リケッチア・リケッチイ、レジオネラ・ニューモフィラ、クレブシエラ・ニューモニエ、シュードモナス・アエルギノサ、プロピオニバクテリウム・アクネス、トレポネーマ・パリダム、クラミジア・トラコマティス、ビブリオ・コレラ、サルモネラ・タイフィムリウム、サルモネラ・タイフィ、ボレリア・ブルグドルフェリまたはエルシニア・ペスティス由来）、真菌感染（例えば、カンジダまたはアスペルギルス種由来）、原生動物感染（例えば、プラスモジウム、バベシア、ギアルジア、エンタモエバ、リーシュマニア症またはトリパノソーム由来）、蠕虫感染（例えば、住血吸虫、回虫、条虫または吸虫）およびプリオン感染をはじめとする感染；

（ｖ）パーキンソン病、アルツハイマー病、認知症、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、脳マラリア、肺炎球菌性髄膜炎による脳傷害、頭蓋内動脈瘤、外傷性脳傷害、および筋萎縮性側索硬化症などの中枢神経系疾患；
（ｖｉ）２型糖尿病（Ｔ２Ｄ）、アテローム性硬化症、肥満、痛風および偽痛風などの代謝疾患；
（ｖｉｉ）高血圧、虚血、ＭＩ後虚血性再灌流傷害をはじめとする再灌流傷害、虚血発作をはじめとする発作、一過性虚血発作、再発性心筋梗塞をはじめとする心筋梗塞、充血性心不全および駆出率が保持される心不全をはじめとする心不全、塞栓症、腹部大動脈瘤をはじめとする動脈瘤、およびドレスラー症候群をはじめとする心膜炎などの心血管疾患；
（ｖｉｉｉ）慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、アレルギー性喘息およびステロイド耐性喘息などの喘息、石綿症、珪肺、ナノ粒子誘導性炎症、嚢胞性線維症および特発性肺線維症などの呼吸器疾患；
（ｉｘ）進行性線維症ステージＦ３およびＦ４をはじめとする非アルコール性脂肪肝臓疾患（ＮＡＦＬＤ）および非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、アルコール性脂肪肝臓疾患（ＡＦＬＤ）、ならびにアルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）をはじめとする肝臓疾患；
（ｘ）慢性腎臓疾患、シュウ酸塩腎症、腎臓結石、糸球体腎炎、および糖尿病性腎症をはじめとする腎臓疾患；
（ｘｉ）目の上皮の疾患、加齢黄斑変性（ＡＭＤ）（乾燥型および湿潤型）、ブドウ膜炎、角膜感染、糖尿病性腎症、視神経損傷、ドライアイ、および緑内障をはじめとする眼科疾患；
（ｘｉｉ）接触皮膚炎およびアトピー性皮膚炎などの皮膚炎、接触過敏症、日焼け、皮膚病変、化膿性汗腺炎（ＨＳ）、他の嚢胞誘発性皮膚疾患、および集簇性ざ瘡をはじめとする皮膚疾患；
（ｘｉｉｉ）リンパ管炎およびキャッスルマン病などのリンパ病；
（ｘｉｖ）うつ病および精神的ストレスなどの精神障害；
（ｘｖ）移植片対宿主病；
（ｘｖｉ）機械的アロディニアをはじめとするアロディニア；ならびに
（ｘｖｉｉ）個体がＮＬＲＰ３の生殖系または体細胞系非サイレント突然変異を担うことが決定された任意の疾患、
が挙げられる。

【０１３９】

一実施形態において、該疾患、障害または病気は、
（ｉ）癌、
（ｉｉ）感染；
（ｉｉｉ）中枢神経系疾患；
（ｉｖ）心血管疾患；
（ｖ）肝臓疾患；
（ｖｉ）眼科疾患；または
（ｖｉｉ）皮膚疾患、
から選択される。

【０１４０】

より典型的には、該疾患、障害または病気は、
（ｉ）癌、
（ｉｉ）感染；
（ｉｉｉ）中枢神経系疾患；または
（ｉｖ）心血管疾患；
から選択される。

【０１４１】

一実施形態において、該疾患、障害または病気は、
（ｉ）集簇性ざ瘡；

（ｉｉ）アトピー性皮膚炎；
（ｉｉｉ）アルツハイマー病；
（ｉｖ）筋萎縮性側索硬化症；
（ｖ）加齢黄斑変性（ＡＭＤ）；
（ｖｉ）未分化甲状腺癌；
（ｖｉｉ）クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）；
（ｖｉｉｉ）接触皮膚炎
（ｉｘ）嚢胞性線維症；
（ｘ）住血性心不全；
（ｘｉ）慢性腎臓疾患；
（ｘｉｉ）クローン病；
（ｘｉｉｉ）家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）；
（ｘｉｖ）ハンチントン病；
（ｘｖ）心不全；
（ｘｖｉ）駆出率が保持される心不全；
（ｘｖｉｉ）虚血性再灌流傷害；
（ｘｖｉｉｉ）若年性特発性関節炎；
（ｘｉｘ）心筋梗塞；
（ｘｘ）マクロファージ活性化症候群；
（ｘｘｉ）骨髄異形成症候群；
（ｘｘｉｉ）多発性骨髄腫；
（ｘｘｉｉｉ）運動ニューロン病；
（ｘｘｉｖ）多発性硬化症；
（ｘｘｖ）マックル・ウェルズ症候群；
（ｘｘｖｉ）非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）；
（ｘｘｖｉｉ）新生児期発症多臓器系炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）；
（ｘｘｖｉｉｉ）パーキンソン病；
（ｘｘｖｉｘ）全身若年性特発性関節炎；
（ｘｘｘ）全身性エリテマトーデス；
（ｘｘｘｉ）外傷性脳傷害；
（ｘｘｘｉｉ）一過性虚血発作；および
（ｘｘｘｉｉｉ）潰瘍性大腸炎
から選択される。

【０１４２】

本発明のさらなる典型的実施形態において、該疾患、障害または病気は、炎症である。本発明の第五、第六、第七、第八、第九または第十の態様に従って処置または予防され得る炎症の例としては、
（ｉ）接触過敏症、水疱性類天疱瘡、日焼け、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、強皮症、天疱瘡、表皮水疱症、じんましん、紅斑、または脱毛などの皮膚病；
（ｉｉ）骨関節炎、全身若年性特発性関節炎、成人発症スチル病、再発性多発性軟骨炎、関節リウマチ、若年性慢性関節炎、痛風、または血清陰性脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎またはライター病）などの関節病；
（ｉｉｉ）多発性菌炎または重症筋無力症などの筋肉病；
（ｉｖ）炎症性腸疾患（クローン病および潰瘍性大腸炎を含む）、胃潰瘍、セリアック病、直腸炎、膵臓炎、好酸球性胃腸炎、マストサイトーシス、抗リン脂質症候群、または腸から離れた作用を有し得る食物関連アレルギー（例えば、偏頭痛、鼻炎または湿疹）などの消化管病；
（ｖ）慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息（気管支、アレルギー性、内因性、外因性または塵埃喘息、特に慢性または常習的な喘息、例えば遅発型喘息および気道過敏症）、気

管支炎、鼻炎（急性鼻炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性鼻炎、慢性鼻炎、乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎（ｒｈｉｎｉｔｉｓ　ｐｕｍｌｅｎｔａ）、乾燥性鼻炎、薬物性鼻炎、膜性鼻炎、季節性鼻炎、例えば枯れ草熱、および血管運動性鼻炎を含む）、副鼻腔炎、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、サルコイドーシス、農夫肺、珪肺、石綿症、成人呼吸窮迫症候群、過敏性肺炎、または特発性間質性肺炎などの呼吸器系病
（ｖｉ）アテローム性硬化症、ベーチェット病、脈管炎、またはウェゲナー肉芽腫などの血管病；
（ｖｉｉ）全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性硬化症、橋本甲状腺炎、Ｉ型糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、またはグレーブス病などの自己免疫病；
（ｖｉｉｉ）ブドウ膜炎、アレルギー性結膜炎、または春季カタルなどの眼病；
（ｉｘ）多発性硬化症または脳脊髄炎などの神経病；
（ｘ）後天性免疫不全症（ＡＩＤＳ）、急性もしくは慢性細菌感染、急性もしくは慢性寄生虫感染、急性もしくは慢性ウイルス感染、急性もしくは慢性真菌感染、髄膜炎、肝炎（Ａ、ＢもしくはＣ型、または他のウイルス性肝炎）、腹膜炎、肺炎、喉頭蓋炎、マラリア、デング出血熱、リーシュマニア症、連鎖球菌筋炎、マイコバクテリウム・チュベルクローシス、マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ、ニューモシスチス・カリニ肺炎、精巣炎／精巣上体炎、レジオネラ、ライム病、インフルエンザＡ型、エプスタイン・バー・ウイルス、ウイルス性脳炎／無菌性髄膜炎、または骨盤内炎症性疾患などの感染または感染関連病；
（ｘｉ）メサンギウム増殖性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、腎炎、糸球体腎炎、急性腎不全、尿毒症、または腎炎症候群などの腎臓病；
（ｘｉｉ）キャッスルマン病などのリンパ病；
（ｘｉｉｉ）高ＩｇＥ症候群、ライ腫性ハンセン病、家族性血球貪食性リンパ組織球症、または移植片対宿主病などの免疫系の病気または免疫系に関与する病気；
（ｘｉｖ）慢性活動性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、アルコール誘導性肝炎、非アルコール性脂肪性肝臓疾患（ＮＡＦＬＤ）、アルコール性脂肪性肝臓疾患（ＡＦＬＤ）、アルコール性脂肪性肝炎（ＡＳＨ）または原発性胆汁性肝硬変などの肝臓病；
（ｘｖ）先に列挙されたそれらの癌をはじめとする癌；
（ｘｖｉ）熱傷、創傷、外傷、出血または卒中；
（ｘｖｉｉ）放射線照射；および／あるいは
（ｘｖｉｉｉ）肥満；および／あるいは
（ｘｉｘ）炎症性痛覚過敏などの疼痛、
に関連して、またはその結果として生じた炎症応答が挙げられる。

【０１４３】

本発明の第五、第六、第七、第八、第九または第十の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、クリオピリン関連周期熱症候群（ＣＡＰＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、新生児期発症多臓器系炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、高免疫グロブリンＤおよび周期性発熱症候群（ＨＩＤＳ）、インターロイキン１受容体アンタゴニスト欠損症（ＤＩＲＡ）、マアジード症候群、化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群（ＰＡＰＡ）、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、Ａ２０ハプロ不全症（ＨＡ２０）、小児期肉芽腫性関節炎（ＰＧＡ）、ＰＬＣＧ２関連抗体欠損・免疫異常症（ＰＬＡＩＤ）、ＰＬＣＧ２関連自己炎症性抗体欠損・免疫異常症（ＡＰＬＡＩＤ）、またはＢ細胞免疫欠損・周期性発熱・発達遅延を伴う鉄芽球性貧血（ＳＩＦＤ）などの自己炎症性疾患である。

【０１４４】

ＮＬＲＰ３阻害に応答する可能性があり、本発明の第五、第六、第七、第八、第九または第十の態様により処置または予防される可能性がある疾患、障害または病気の例を先に列挙している。これらの疾患、障害または病気の幾つかは、ＮＬＲＰ３インフラマソーム活性、ならびにＮＬＲＰ３誘導性ＩＬ－１βおよび／またはＩＬ－１８により実質的に、

または全体として媒介される。結果として、そのような疾患、障害または病気は、ＮＬＲＰ３阻害に特に応答する可能性があり、本発明の第五、第六、第七、第八、第九または第十の態様に従う処置または予防に特に適する可能性がある。そのような疾患、障害または病気の例としては、クリオピリン関連周期熱症候群（ＣＡＰＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、新生児期発症多臓器系炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）、家族性地中海熱（ＦＭＦ）、化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡症候群（ＰＡＰＡ）、高免疫グロブリンＤおよび周期性発熱症候群（ＨＩＤＳ）、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）受容体関連周期性症候群（ＴＲＡＰＳ）、全身若年性特発性関節炎、成人発症スチル病（ＡＯＳＤ）、再発性多発性軟骨炎、シュニッツラー症候群、スウィート症候群、ベーチェット病、抗合成酵素症候群、インターロイキン１受容体アンタゴニスト欠損症（ＤＩＲＡ）、およびＡ２０ハプロ不全症（ＨＡ２０）が挙げられる。

【０１４５】

さらに、先に言及された該疾患、障害または病気の幾つかは、ＮＬＲＰ３における突然変異により生じ、特にＮＬＲＰ３活性上昇をもたらす。その結果、そのような疾患、障害または病気は、ＮＬＲＰ３阻害に特に応答する可能性があり、本発明の第五、第六、第七、第八、第九または第十の態様に従う処置または予防に特に適する可能性がある。そのような疾患、障害または病気の例としては、クリオピリン関連周期熱症候群（ＣＡＰＳ）、マックル・ウェルズ症候群（ＭＷＳ）、家族性寒冷自己炎症性症候群（ＦＣＡＳ）、および新生児期発症多臓器系炎症性疾患（ＮＯＭＩＤ）が挙げられる。

【０１４６】

本発明の第五、第六、第七、第八、第九または第十の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、目の炎症性疾患、または目の炎症性疾患の症状でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、皮膚疾患でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、ケモカイン受容体に関与する疾患でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、皮膚疾患（ｄｅｒｍａｔｉｃ ｄｉｓｅａｓｅ）でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、皮膚炎ではない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、好酸球の増加に関与する疾患でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、アレルギー性疾患でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、キマーゼ阻害剤での処置を受け易い疾患でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、線維症または細胞外マトリックス代謝異常でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、異常な血管機能を伴う疾患でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、リウマチ性疾患でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、心臓または循環器系疾患でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、炎症性腸疾患でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、ＨＣＶ感染でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、癌でない。本発明の第五、第六または第七の態様の一実施形態において、該疾患、障害または病気は、血糖低下剤での処置を受け易い疾患でない。

【０１４７】

本発明の第十一の態様は、ＮＬＲＰ３を阻害するための、本発明の第一もしくは第二の態様の化合物、または本発明の第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または本発明の第四の態様の医薬組成物の使用を含む、ＮＬＲＰ３を阻害する方法を提供する。

【０１４８】

本発明の第十一の態様の一実施形態において、該方法は、１種または複数のさらなる活

性剤と組み合わせた、本発明の第一もしくは第二の態様の化合物、または本発明の第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または本発明の第四の態様の医薬組成物の使用を含む。

【０１４９】

本発明の第十一の態様の一実施形態において、該方法は、例えばＮＬＲＰ３阻害の細胞に及ぼす影響を分析するために、エクスビボまたはインビトロで実施される。

【０１５０】

本発明の第十一の態様の別の実施形態において、該方法は、インビボで実施される。例えば該方法は、第一もしくは第二の態様の化合物、または第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または第四の態様の医薬組成物の有効量を投与し、それによりＮＬＲＰ３を阻害するステップを含んでいてもよい。一実施形態において、該方法は、１種または複数のさらなる活性剤の有効量を共投与するステップをさらに含む。典型的には該投与は、必要とする対象になされる。

【０１５１】

あるいは本発明の第十一の態様の方法は、非ヒト動物対象においてＮＬＲＰ３を阻害する方法であって、該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬組成物を該非ヒト動物対象に投与するステップ、および場合により続いて該非ヒト動物対象を損傷または殺処分するステップ、を含む、方法であってもよい。典型的にはそのような方法は、場合により損傷または殺処分された非ヒト動物対象由来の１種または複数の組織または流体試料を分析するステップをさらに含む。一実施形態において、該方法は、１種または複数のさらなる活性剤の有効量を共投与するステップをさらに含む。

【０１５２】

本発明の十二の態様は、ＮＬＲＰ３の阻害における使用のための、本発明の第一もしくは第二の態様の化合物、または本発明の第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または本発明の第四の態様の医薬組成物を提供する。典型的には該使用は、対象への該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬組成物の投与を含む。一実施形態において、該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬組成物は、１種または複数のさらなる活性剤と共投与される。

【０１５３】

本発明の第十三の態様は、ＮＬＲＰ３の阻害のための医薬の製造における、本発明の第一もしくは第二の態様の化合物、または本発明の第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用を提供する。典型的には該阻害は、対象への該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬の投与を含む。一実施形態において、該化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬は、１種または複数のさらなる活性剤と共投与される。

【０１５４】

１種または複数のさらなる活性剤の使用または共投与を含む本発明の第五～第十三の態様の任意の実施形態において、該１種または複数のさらなる活性剤は、例えば１、２または３種の異なるさらなる活性剤を含んでいてもよい。

【０１５５】

該１種または複数のさらなる活性剤は、互いの前に、同時に、連続で、または次に、そして／あるいは本発明の第一もしくは第二の態様の化合物、または本発明の第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、または本発明の第四の態様の医薬組成物の前に、同時に、連続で、または次に、使用または投与されてもよい。該１種または複数のさらなる活性剤が、本発明の第一もしくは第二の態様の化合物、または本発明の第三の態様の医薬的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと同時に投与される場合、該１種または複数のさらなる活性剤を追加的に含む本発明の第四の態様の医薬組成物が、投与されてもよい。

【０１５６】

１種または複数のさらなる活性剤の使用または共投与を含む本発明の第五～第十三の態

様のいずれかの一実施形態において、該１種または複数のさらなる活性剤は、
（ｉ）化学療法剤；
（ｉｉ）抗体；
（ｉｉｉ）アルキル化剤；
（ｉｖ）代謝抑制剤；
（ｖ）血管新生阻害剤；
（ｖｉ）植物アルカロイドおよび／もしくはテルペノイド；
（ｖｉｉ）トポイソメラーゼ阻害剤；
（ｖｉｉｉ）ｍＴＯＲ阻害剤；
（ｉｘ）スチルベノイド；
（ｘ）ＳＴＩＮＧアゴニスト；
（ｘｉ）癌ワクチン；
（ｘｉｉ）免疫調整剤；
（ｘｉｉｉ）抗生物質；
（ｘｉｖ）抗真菌剤；
（ｘｖ）抗寄生虫剤；ならびに／または
（ｘｖｉ）他の活性剤、
から選択される。

【０１５７】

活性剤の大まかな分類に従って定義されたこれらの一般的実施形態が互いに排他的でないことは、察知されよう。これに関連して、任意の特別な活性剤が、上記一般的実施形態の１つより多くに従って分類されてもよい。非限定的例は、癌の処置のための免疫調整剤である抗体のウレルマブである。

【０１５８】

幾つかの実施形態において、該１種または複数の化学療法剤は、アビラテロン酢酸エステル、アルトレタミン、アムサクリン、アンヒドロビンブラスチン、アウリスタチン、アザチオプリン、アドリアマイシンン、ベキサロテン、ビカルタミド、ＢＭＳ１８４４７６、ブレオマイシン、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｌ－バリル－Ｌ－バリル－Ｎ－メチル－Ｌ－バリル－Ｌ－プロリル－Ｌ－プロリン－ｔ－ブチルアミド、シスプラチン、カルボプラチン、カルボプラチンシクロホスファミド、クロラムブシル、カケクチン、セマドチン、シクロホスファミド、カルムスチン、クリプトフィシン、キタラビン、ドセタキセル、ドキセタキセル（ｄｏｘｅｔａｘｅｌ）、ドキソルビシン、ダカルバジン（ＤＴＩＣ）、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、ドラスタチン、エトポシド、リン酸エトポシド、エンザルタミド（ＭＤＶ３１００）、５－フルオロウラシル、フルダラビン、フルタミド、ゲムシタビン、ヒドロキシウレアおよびヒドロキシウレアタキサン（ｈｙｄｒｏｘｙｕｒｅａｔａｘａｎｅｓ）、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロニダミン、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、ラロタキセル（ＲＰＲ１０９８８１）、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシンＣ、マイトキサントロン、メルファラン、ミボブリン、３’，４’－ジデヒドロ－４’－デオキシ－８’－ノルビン－カロイコブラスチン、ニルタミド、オキサリプラチン、オナプリストン、プレドニムスチン、プロカルバジン、パクリタキセル、白金含有抗癌剤、２，３，４，５，６－ペンタフルオロ－Ｎ－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド、プレドニムスチン、プロカルバジン、リゾキシン、セルテネフ、ストレプトゾシン、リン酸ストラムスチン、トレチノイン、タソネルミン、タキソール、トポテカン、タモキシフェン、テニポシド、タキサン、テガフル／ウラシル、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、および／またはビンフルニンから選択される。

【０１５９】

代わりまたは追加として、該１種または複数の化学療法剤は、ＣＤ５９補体フラグメント、フィブロネクチンフラグメント、Ｇｒｏ－β（ＣＸＣＬ２）、ヘパリナーゼ、ヘパリン六糖フラグメント、ヒトコリン作動性ゴナドトロピン（ｈＣＧ）、インターフェロンア

ルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、インターフェロン誘導性タンパク質（ＩＰ－１０）、インターロイキン－１２、クリングル５（プラスミノーゲンフラグメント）、メタロプロテイナーゼ阻害剤（ＴＩＭＰ）、２－メトキシエストラジオール、胎盤リボヌクレアーゼ阻害剤、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤、血小板第四因子（ＰＦ４）、プロラクチン１６ｋＤフラグメント、プロリフェリン関連タンパク質（ＰＲＰ）、様々なレチノイド、テトラヒドロコルチゾール－Ｓ、トリンボスポンジン－１（ＴＳＰ－１）、トランスフォーミング成長因子－ベータ（ＴＧＦ－β）、バスキュロスタチン、バソスタチン（カルレチキュリンフラグメント）、および／またはサイトカイン（インターロイキン－２（ＩＬ－２）またはＩＬ－１０などのインターロイキンを含む）から選択されてもよい。

【０１６０】

幾つかの実施形態において、１種または複数の抗体は、１種または複数のモノクローナル抗体を含んでいてもよい。幾つかの実施形態において、該１種または複数の抗体は、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレツキシマブ・ベドチン、カナキヌマブ、セツキシマブ、セエルトリズマブ・ペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、ゲムツズマブ、ゴリムマブ、イブリツモマブ・チウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ムロモナブ－ＣＤ３、ナタリズマブ、オファツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムマブ（ｐａｎｉｔｕｍｕａｂ）、ラニビズマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ、および／またはトラスツズマブから選択される。

【０１６１】

幾つかの実施形態において、該１種または複数のアルキル化剤は、例えば癌細胞をはじめとする細胞中に存在する条件下で、求核官能基をアルキル化することが可能な薬剤を含んでいてもよい。幾つかの実施形態において、該１種または複数のアルキル化剤は、シスプラチン、カルボプラチン、メクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、イホスファミドおよび／またはオキサリプラチンから選択される。幾つかの実施形態において、該アルキル化剤は、生物学的に重要な分子中のアミノ、カルボキシル、スルフヒドリル、および／またはリン酸基と共有結合を形成して細胞機能を減じることにより機能してもよい。幾つかの実施形態において、該アルキル化剤は、細胞のＤＮＡを修飾することにより機能してもよい。

【０１６２】

幾つかの実施形態において、該１種または複数の代謝抑制剤は、ＲＮＡまたはＤＮＡ合成に影響を及ぼす、またはそれを予防することが可能な薬剤を含んでいてもよい。幾つかの実施形態において、該１種または複数の代謝抑制剤は、アザチオプリンおよび／またはメルカプトプリンから選択される。

【０１６３】

幾つかの実施形態において、該１種または複数の血管新生阻害剤は、エンドスタチン、アンギオゲニン阻害剤、アンギオスタチン、アンギオアレスチン、アンギオスタチン（プラスミノーゲンフラグメント）、基底膜コラーゲン由来血管新生阻害因子（ツムスタチン、カンスタチン、またはアレスタチン）、血管新生抑制アンチトロンビンＩＩＩ、および／または軟骨由来阻害剤（ＣＤＩ）から選択される。

【０１６４】

幾つかの実施形態において、該１種または複数の植物アルカロイドおよび／またはテルペノイドは、微細管機能を予防してもよい。幾つかの実施形態において、該１種または複数の植物アルカロイドおよび／またはテルペノイドは、ビンカアルカロイド、ポドフィロトキシンおよび／またはタキサンから選択される。幾つかの実施形態において、該１種または複数のビンカアルカロイドは、マダガスカルニチニチソウ、ニチニチソウ（以前は、ニチニチカとして知られた）に由来してもよく、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビンおよび／またはビンデシンから選択されてもよい。幾つかの実施形態において、該１種または複数のタキサンは、タキソール、パクリタキセル、ドセタキセル、および／

またはオルタタキセルから選択される。幾つかの実施形態において、該１種または複数のポドフィロトキシンは、エトポシドおよび／またはテニポシドから選択される。

【０１６５】

幾つかの実施形態において、該１種または複数のトポイソメラーゼ阻害剤は、Ｉ型トポイソメラーゼ阻害剤および／またはＩＩ型トポイソメラーゼ阻害剤から選択され、ＤＮＡスーパーコイリングを妨害することによりＤＮＡの転写および／または複製を妨害してもよい。幾つかの実施形態において、該１種または複数のＩ型トポイソメラーゼ阻害剤は、エキサテカン、イリノテカン、ルルトテカン、トポテカン、ＢＮＰ１３５０、ＣＫＤ６０２、ＤＢ６７（ＡＲ６７）および／またはＳＴ１４８１から選択され得るカンプトテシンを含んでいてもよい。幾つかの実施形態において、該１種または複数のＩＩ型トポイソメラーゼ阻害剤は、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシドおよび／またはテニポシドから選択され得るエピポドフィロトキシンを含んでいてもよい。

【０１６６】

幾つかの実施形態において、該１種または複数のｍＴＯＲ（ラパマイシンの哺乳動物ターゲット；ラパマイシン機構的標的としても知られる）阻害剤は、ラパマイシン、エベロリムス、テムシロリムスおよび／またはデフォロリムスから選択される。

【０１６７】

幾つかの実施形態において、該１種または複数のスチルベノイドは、レスベラトロール、ピセアタンノール、ピノシルビン、プテロスチルベン、アルファ－ビニフェリン、アムペロプシンＡ、アムペロプシンＥ、ジプトインドネシンＣ、ジプトインドネシンＦ、イプシロン－ビニフェリン、フレクスオソールＡ、グネチンＨ、ヘムスレイアノールＤ、ホペアフェノール、トランス－ジプトインドネシンＢ、アストリンギン、ピセイドおよび／またはジプトインドネシンＡから選択される。

【０１６８】

幾つかの実施形態において、該１種または複数のＳＴＩＮＧ（インターフェロン遺伝子の刺激物質。膜貫通タンパク質（ＴＭＥＭ）１７３としても知られる）アゴニストは、以下の修飾特性の１つまたは複数を含み得るｃＡＭＰ、ｃＧＭＰ、およびｃＧＡＭＰなどの環状ジヌクレオチド、ならびに／または修飾環状ジヌクレオチドを含んでいてもよい：２’－Ｏ／３’－Ｏ結合、ホスホロチオアート結合、アデニンおよび／またはグアニン類似体、および／または２’－ＯＨ修飾（例えば、メチル基での２’－ＯＨ保護、または－Ｆもしくは－N_3による２’－ＯＨの置き換え）。

【０１６９】

幾つかの実施形態において、該１種または複数の癌ワクチンは、ＨＰＶワクチン、Ｂ型肝炎ワクチン、Ｏｎｃｏｐｈａｇｅおよび／またはＰｒｏｖｅｎｇｅから選択される。

【０１７０】

幾つかの実施形態において、該１種または複数の免疫調整剤は、免疫チェックポイント阻害剤を含んでいてもよい。該免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２、Ｔ細胞免疫グロブリンおよびムチン３（ＴＩＭ３またはＨＡＶＣＲ２）、ガレクチン９、ホスファチジルセリン、リンパ球活性化遺伝子３タンパク質（ＬＡＧ３）、ＭＨＣクラスＩ、ＭＨＣクラスＩＩ、４－１ＢＢ、４－１ＢＢＬ、ＯＸ４０、ＯＸ４０Ｌ、ＧＩＴＲ、ＧＩＴＲＬ、ＣＤ２７、ＣＤ７０、ＴＮＦＲＳＦ２５、ＴＬ１Ａ、ＣＤ４０、ＣＤ４０Ｌ、ＨＶＥＭ、ＬＩＧＨＴ、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、ＣＤ８０、ＣＤ２４４、ＣＤ４８、ＩＣＯＳ、ＩＣＯＳＬ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＶＩＳＴＡ、ＴＭＩＧＤ２、ＨＨＬＡ２、ＴＭＩＧＤ２、ブチロフィリン（ＢＴＮＬ２を含む）、シグレックファミリーメンバー、ＴＩＧＩＴ、ＰＶＲ、キラー細胞免疫グロブリン様受容体、ＩＬＴ、白血球免疫グロブリン様受容体、ＮＫＧ２Ｄ、ＮＫＧ２Ａ、ＭＩＣＡ、ＭＩＣＢ、ＣＤ２８、ＣＤ８６、ＳＩＲＰＡ、ＣＤ４７、ＶＥＧＦ、ニューロピリン、ＣＤ３０、ＣＤ３９、ＣＤ７３、ＣＸＣＲ４、および／またはＣＸＣＬ１２を含む、免疫チェックポイント受容体、または受容体の組み合わせを標的にしてもよい。

【０１７１】

幾つかの実施形態において、該免疫チェックポイント阻害剤は、ウレルマブ、ＰＦ－０５０８２５６６、ＭＥＤＩ６４６９、ＴＲＸ５１８、バルリルマブ、ＣＰ－８７０８９３、ペンブロリズマブ（ＰＤ１）、ニボルマブ（ＰＤ１）、アテゾリズマブ（以前は、ＭＰＤＬ３２８０Ａ）（ＰＤ－Ｌ１）、ＭＥＤＩ４７３６（ＰＤ－Ｌ１）、アベルマブ（ＰＤ－Ｌ１）、ＰＤＲ００１（ＰＤ１）、ＢＭＳ－９８６０１６、ＭＧＡ２７１、リリルマブ、ＩＰＨ２２０１、エマクツズマブ、ＩＮＣＢ０２４３６０、ガルニセルチブ、ウロクプルマブ、ＢＫＴ１４０、バビツキシマブ、ＣＣ－９０００２、ベバシズマブ、および／またはＭＮＲＰ１６８５Ａから選択される。

【０１７２】

幾つかの実施形態において、該１種または複数の抗生物質は、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、トブラマイシン、パロモマイシン、ストレプトマイシン、スペクチノマイシン、ゲルダナマイシン、ヘルビマイシン、リファキシミン、ロラカルベフ、エルタペネム、ドリペネム、イミペネム、シラスタチン、メロペネム、セファドロキシル、セファゾリン、セファロティン（ｃｅｆａｌｏｔｉｎ）、セファロチン、セファレキシン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフィキシム、セフジニル、セフジトレン、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフポドキシム、セフタジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフェピム、セフタロリン・フォサミル、セフトビプロール、テイコプラニン、バンコマイシン、テラバンシン、ダルババンシン、オリタバンシン、クリンダマイシン、リノコマイシン、ダプトマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、テリスロマイシン、スピラマイシン、アズトレオナム、フラゾリドン、ニトロフラントイン、リネゾリド、ポシゾリド、ラデゾリド、トレゾリド、アモキシシリン、アンピシリン、アズロシリン、カルベニシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、メズロシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンＧ、ペニシリンＶ、ピペラシリン、テモシリン、チカルシリン、カルブラナート、アンピシリン、スバクタム（ｓｕｂｂａｃｔａｍ）、タゾバクタム、チカルシリン、クラブラナート、バシトラシン、コリスチン、ポリミキシンＢ，シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ナリジキシン酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、グレパフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、マフェニド、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファジメトキシン、スルファメトキサゾール、スルファナミド、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム－スルファメトキサゾール、スルホンアミドクリソイジン、デメクロサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン（ｏｙｔｅｔｒａｃｙｃｌｉｎｅ）、テトラサイクリン、クロファジミン、ダプソン、カプレオマイシン（ｄａｐｒｅｏｍｙｃｉｎ）、シクロセリン、エタンブトール、エチオナミド、イソニアジド、ピラジナミド、リファンピシン、リファブチン、リファペンチン、ストレプトマイシン、アルスフェナミン、クロラムフェニコール、ホスホマイシン、フシジン酸、メトロニダゾール、ムピロシン、プラテンシマイシン、キヌプリスチン、ダルホプリスチン（ｄａｌｏｐｒｉｓｔｉｎ）、チアンフェニコール、チゲシサイクリン、チニダゾール、トリメトプリム、および／またはテイキソバクチンから選択される。

【０１７３】

幾つかの実施形態において、該１種または複数の抗生物質は、１種または複数の細胞傷害性抗生物質を含んでいてもよい。幾つかの実施形態において、該１種または複数の細胞傷害性抗生物質は、アクチノマイシン、アントラセンジオン、アントラサイクリン、サリドマイド、ジクロロ酢酸、ニコチン酸、２－デオキシグルコース、および／またはクロファジミンから選択される。幾つかの実施形態において、該１種または複数のアクチノマイシンは、アクチノマイシンＤ、バシトラシン、コリスチン（ポリミキシンＥ）および／またはポリミキシンＢから選択される。幾つかの実施形態において、該１種または複数のア

ントラセンジオンは、ミトキサントロンおよび／またはピクサントロンから選択される。幾つかの実施形態において、該１種または複数のアントラサイクリンは、ブレオマイシン、ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ）、ダウノルビシン（Ｄａｕｎｏｍｙｃｉｎ）、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン、プリカマイシンおよび／またはバルルビシンから選択される。

【０１７４】

幾つかの実施形態において、該１種または複数の抗真菌剤は、ビフォナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ケトコナゾール、ルリコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、アルバコナゾール、エフィナコナゾール、エポキシコナゾール（ｅｐｏｚｉｃｏｎａｚｏｌｅ）、フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、プロピコナゾール、ラブコナゾール（ｒａｖｕｓｃｏｎａｚｏｌｅ）、テルコナゾール、ボリコナゾール、アバファンギン、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィン、アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン、安息香酸、シクロピロックス、フルシトシン、５－フルオロシトシン、グリセオフルビン、ハロプロギン、トルナフタート（ｔｏｌｎａｆｌａｔｅ）、ウンデシレン酸、および／またはペルーバルサムから選択される。

【０１７５】

幾つかの実施形態において、該１種または複数の抗蠕虫剤は、ベンゾイミダゾール（アルベンダゾール、メベンダゾール、チアベンダゾール、フェンベンダゾール、トリクラベンダゾール、およびフルベンダゾールを含む）、アバメクチン、ジエチルカルバマジン、イベルメクチン、スラミン、パモ酸ピランテル、レバミゾール、サリチルアニリド（ニクロサミドおよびオキシクロザニドを含む）、および／またはニタゾキサニドから選択される。

【０１７６】

幾つかの実施形態において、他の活性剤は、成長阻害剤、抗炎症剤（非ステロイド系抗炎症剤を含む）、抗乾癬剤（アントラリンおよびその誘導体を含む）、ビタミンおよびビタミン誘導体（レチノイドおよびＶＤＲ受容体リガンドを含む）、コルチコステロイド、イオンチャネルブロッカー（カリウムチャネルブロッカーを含む）、免疫系調節剤（シクロスポリン、ＦＫ５０６、およびグルココルチコイドを含む）、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト（ロイプロリド（ｌｅｕｐｒｏｌｉｄｉｎｅ）、ゴセレリン、トリプトレリン、ヒストレリン、ビカルタミド、フルタミド、および／またはニルタミドなど）、および／またはホルモン（エストロゲンを含む）から選択される。

【０１７７】

他に断りがなければ、本発明の第五～第十三の態様のいずれかにおいて、該対象は、任意のヒトまたは他の動物であってもよい。典型的には該対象は、哺乳動物、より典型的にはヒトまたは家畜の哺乳動物、例えばウシ、ブタ、子羊、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ネコ、イヌ、ウサギ、マウスなどである。最も典型的には、該対象は、ヒトである。

【０１７８】

本発明で用いられる医薬のいずれも、経口、非経口（静脈内、皮下、筋肉内、皮内、気管内、腹腔内、関節内、頭蓋内、および硬膜外を含む）、気道（エアロゾル）、直腸、膣、または局所（経皮、口腔、粘膜および舌下を含む）投与により投与され得る。

【０１７９】

典型的には、選択された投与様式は、処置または予防される障害、疾患または病気に最も適するものである。１種または複数のさらなる活性剤が投与される場合、投与様式は、本発明の化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグまたは医薬組成物の投与様式と同一であっても、または異なっていてもよい。

【０１８０】

経口投与の場合、本発明の化合物、塩、溶媒和物またはプロドラッグは、一般に、錠剤、カプセル、ハードまたはソフトゼラチンカプセル、カプレット、トローチまたはロゼン

ジの形態で、粉末もしくは顆粒として、または水溶液、懸濁液もしくは分散液として提供されるであろう。

【０１８１】

経口使用のための錠剤は、不活性希釈剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、着色剤および防腐剤などの医薬的に許容できる賦形剤と混合された有効成分を含んでいてもよい。適切な不活性希釈剤としては、炭酸ナトリウムおよびカルシウム、リン酸ナトリウムおよびカルシウム、ならびにラクトースが挙げられる。コーンスターチおよびアルギン酸は、適切な崩壊剤である。結合剤としては、デンプンおよびゼラチンを挙げることができる。もし存在するならば滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであってもよい。所望なら、該錠剤をモノステアリン酸グリセリルまたなジステアリン酸グリセリルなどの材料でコーティングして、消化管における吸収を遅延させてもよい。錠剤はまた、発泡性であっても、そして／または溶解錠であってもよい。

【０１８２】

経口使用のためのカプセルとしては、有効成分が固体希釈剤と混合されたハードゼラチンカプセル、および有効成分が水または油、例えばピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合されたソフトゼラチンカプセルが挙げられる。

【０１８３】

経口使用のための粉末または顆粒は、サシェまたはタブ中で提供されてもよい。水性溶液、懸濁液または分散液は、粉末、顆粒または錠剤への水の添加により調製されてもよい。

【０１８４】

経口投与に適した任意の形態が、糖などの甘味剤、香味剤、着色剤および／または防腐剤を場合により含んでいてもよい。

【０１８５】

直腸内投与の配合剤は、例えばカカオ脂またはサリチル酸塩を含む適切な基剤を含む坐剤として供与されてよい。

【０１８６】

膣内投与に適した配合剤は、有効成分に加えて、当該技術分野で適することが知られた担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたは噴霧配合物として供与されてもよい。

【０１８７】

非経口使用の場合、本発明の化合物、塩、溶媒和物またはプロドラッグは、一般に、適当なｐＨおよび等張性に緩衝された滅菌水性溶液または懸濁液中で提供されるであろう。適切な水性ビヒクルとしては、リンゲル溶液および等張の塩化ナトリウムまたはグルコースが挙げられる。本発明による水性懸濁液は、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよびトラガカントガムなどの懸濁剤、ならびにレシチンなどの湿潤剤を含んでいてもよい。水性懸濁液のための適切な防腐剤としては、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチルおよびｎ－プロピルが挙げられる。本発明の化合物はまた、リポソーム配合物として供与されてもよい。

【０１８８】

経皮および他の局所投与の場合、本発明の化合物、塩、溶媒和物またはプロドラッグは、一般に、軟膏、ハップ剤（湿布）、ペースト、粉末、包帯、クリーム、プラスターまたはパッチの形態で提供されるであろう。

【０１８９】

適切な懸濁液および溶液は、気道（エアロゾル）投与のための吸入器中で用いることができる。

【０１９０】

本発明の化合物、塩、溶媒和物またはプロドラッグの用量は、もちろん、処置または予防される障害、疾患または病気に応じて変動するであろう。一般に適切な用量は、０．０１～５００ｍｇ／レシピエント体重ｋｇ／日の範囲内であろう。所望の用量は、１日おき、１日１回、１日２回、１日３回、または１日４回など、適当な間隔をあけて供与されて

もよい。所望の用量が、例えば投与剤形あたり１ｍｇ～５０ｇの有効成分を含有する、単位投与剤形中で投与されてもよい。

【０１９１】

疑念を避けるために、実行可能な限りにおいて、本発明の所与の態様の任意の実施形態が、本発明の同じ態様の任意の他の実施形態と組み合わせて行われてもよい。加えて、実行可能な限りにおいて、本発明の任意の態様の任意の好ましい、典型的な、または任意選択による実施形態はまた、本発明の任意の他の態様の好ましい、典型的な、または任意選択による実施形態と見なされるべきである。

【発明を実施するための形態】

【０１９２】

実施例　－　化合物の合成

他に断りがなければ、全ての溶媒、試薬および化合物が、購入され、さらに精製されずに使用された。

【０１９３】

略語

２－ＭｅＴＨＦ	２－メチルテトラヒドロフラン
ＡｃＯＨ	酢酸
ａｑ	水性
Ｂｏｃ	ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル
ｂｒ	幅広線
Ｃｂｚ	カルボキシベンジル
ＣＤＩ	１，１－カルボニル－ジイミダゾール
ｃｏｎｃ	濃縮された
ｄ	二重線
ＤＡＢＣＯ	１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン
ＤＣＥ	１，２－ジクロロエタン。二塩化エチレンとも呼ばれる
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン。ヒューニッヒ塩基とも呼ばれる
ＤＭＡＰ	４－ジメチルアミノピリジン。Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミンとも呼ばれる
ＤＭＥ	ジメトキシエタン
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
（ＥＳ＋）	エレクトロスプレーイオン化、ポジティブモード
Ｅｔ	エチル
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＥｔＯＨ	エタノール
ｈ	時間（複数可）
ＨＡＴＵ	１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスファート
ＨＰＬＣ	高速液体クロマトグラフィー
ＬＣ	液体クロマトグラフィー
ｍ	多重線
ｍ－ＣＰＢＡ	３－クロロペルオキシ安息香酸
Ｍｅ	メチル
ＭｅＣＮ	アセトニトリル
ＭｅＯＨ	メタノール
（Ｍ＋Ｈ）＋	プロトン化分子イオン
ＭＨｚ	メガヘルツ
ｍｉｎ	分（複数可）

ＭＳ　　質量分析
Ｍｓ　　メシル。メタンスルホニルとも呼ばれる
ＭｓＣｌ　　メシルクロリド。メタン塩化スルホニルとも呼ばれる
ＭＴＢＥ　　メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル。ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルとも呼ばれる
ｍ／ｚ　　質量／電荷比
ＮａＯ^{t}Ｂｕ　　ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ＮＢＳ　　１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン。Ｎ－ブロモスクシンイミドとも呼ばれる
ＮＣＳ　　１－クロロピロリジン－２，５－ジオン。Ｎ－クロロスクシンイミドとも呼ばれる
ＮＭＰ　　Ｎ－メチルピロリジン
ＮＭＲ　　核磁気共鳴（分光法）
Ｐｄ（ｄｂａ）$_{3}$　　トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$　　［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）
ＰＥ　　石油エーテル
Ｐｈ　　フェニル
ＰＭＢ　　ｐ－メトキシベンジル
ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ　　分取高速液体クロマトグラフィー
ｐｒｅｐ－ＴＬＣ　　分取薄層クロマトグラフィー
ＰＴＳＡ　　ｐ－トルエンスルホン酸
ｑ　　四重線
ＲＰ　　逆相
ＲＴ　　室温
ｓ　　一重線
Ｓｅｐｔ　　七重線
ｓａｔ　　飽和
ＳＣＸ　　固体担体陽イオン交換（樹脂）
ｔ　　三重線
ＴＢＭＥ　　ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル。メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルとも呼ばれる
ＴＥＡ　　トリエチルアミン
ＴＦＡ　　２，２，２－トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　　テトラヒドロフラン
ＴＬＣ　　薄層クロマトグラフィー
ｗｔ％　　重量パーセントまたは重量％

【０１９４】

実験方法

分析方法

ＮＭＲスペクトルを化学シフトと共に３００ＭＨｚまたは４００ＭＨｚで記録して、ｐｐｍで報告した。スペクトルを、以下の３種の機器のうちの１種を用いて回収した：

－　Ｏｘｆｏｒｄ装置からの７．０５テスラの磁場、間接的検出プローブおよびＰＦＧモジュールを含む直接的ドライブコンソールを取り付けたＡｇｉｌｅｎｔ　ＶＮＭＲＳ　３００装置

－　Ｏｘｆｏｒｄ装置からの７．０５テスラの磁場、４核種の自動切換えプローブおよび水銀プラスコンソールを取り付けたＡｇｉｌｅｎｔ　ＭｅｒｃｕｒｙＰｌｕｓ　３００装置

－　ＴｏｐＳｐｉｎプログラムの制御下でＩＣＯＮ－ＮＭＲを用いたＢｒｕｋｅｒ　４００ＭＨｚ分光計。

【０１９５】

ＨＰＬＣおよびＬＣ－ＭＳを、ＵＶ検出器およびＨＰ　６１３０　ＭＳＤ質量検出器を含むＡｇｉｌｅｎｔ　１２９０シリーズで記録した。移動相Ａ：酢酸アンモニウム（１０ｍＭ）；水／ＭｅＯＨ／アセトニトリル（９００：６０：４０）；移動相Ｂ：酢酸アンモニウム（１０ｍＭ）；水／ＭｅＯＨ／アセトニトリル（１００：５４０：３６０）；カラム、Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８ＸＰ（２．１×５０ｍｍ、２．５μｍ）
ポンプ流速：０．６ｍＬ／分　　ＵＶ検出器２１５、２３８ｎｍ
注入容量：０．２μＬ　　ランタイム：４．０分
カラム温度：３５℃　　質量検出：ＡＰＩ－ＥＳ＋ｖeおよび－ｉｖｅ

【表１】

ポンププログラム

勾配時間（分）	％Ａ	％Ｂ
０．０	８０	２０
０．５	８０	２０
２．０	０	１００

【０１９６】

あるいはＬＣ－ＭＳを、ＳＨＩＭＡＤＺＵ　ＬＣＭＳ－２０２０、Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＬＣ／Ｇ１９５６Ａ　ＭＳＤおよびＡｇｉｌｅｎｔ　１２００／Ｇ６１１０Ａ、Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＬＣ　＆　Ａｇｉｌｅｎｔ　６１１０　ＭＳＤを用いて記録した。移動相Ａ：水中の０．０２５％NH_3・H_2O（ｖ／ｖ）；Ｂ：アセトニトリル。カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８　２．１×３０ｍｍ、５μｍ。

【０１９７】

精製方法１

自動逆相カラムクロマトグラフィーを、Ｃ－６０５ポンプモジュール、Ｃ６２０　Ｓｅｐｒａｃｏｒｅコントロールパッケージ、Ｃ６４０　ＵＶ光度検出装置およびＣ－６６０フラクションコレクターにより駆動されたＢｕｃｈｉ　Ｓｅｐｒａｃｏｒｅ（登録商標）Ｘ５０システムを用いて実施した。

【０１９８】

Ｒｅｖｅｌｉｓ　Ｃ１８逆相１２ｇカートリッジ
カーボンローディング　　１８％
表面積　　５６８m^2／ｇ
孔径　　６５オングストローム
ｐＨ（５％スラリー）　　５．１
平均粒径　　４０μｍ

【０１９９】

カラムを、ＭｅＯＨを用いて使用前にコンディショニングし（５分間）、その後、H_2Oに変換して（５分以内）、H_2Oで５分間保持した。流速＝３０ｍＬ／分

【０２００】

分離の実行：

【表２】

時間（分）	Ａ：水（％）	Ｂ：ＭｅＯＨ（％）
０	１００	０
５	１００	０
３０	３０	７０
３０．１	０	１００
３５	０	１００

【０２０１】

検出波長：２１５、２３５、２５４および２８０ｎｍ。それぞれの新しい実行の前に、

カートリッジを、コンディショニング方法を利用して浄化した。

【０２０２】

精製方法２

あるいは、自動逆相カラムクロマトグラフィーを、Ｇｉｌｓｏｎ－３２２ポンプモジュール、Ｇｉｌｓｏｎ－１５６　ＵＶ光度検出装置およびＧｉｌｓｏｎ－２８１フラクションコレクターにより駆動されたＧｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１システムを用いて実行した。

【０２０３】

Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　１５０ｍｍ×２５ｍｍ×１０μｍ

ｐＨ（水（０．０５％水酸化アンモニウム　ｖ／ｖ）－アセトニトリル）＝１０

平均粒径＝１０μｍ

【０２０４】

カラムを、１００％アセトニトリルを用いて使用前にコンディショニングし（２分間）、その後、５％アセトニトリルに変換した（１．５分以内）。流速＝２５ｍＬ／分

【０２０５】

分離の実行：

【表３】

時間（分）	Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウム　ｖ／ｖ）	Ｂ：アセトニトリル（％）
０	９９	１
１２	８５	１５
１２．２	０	１００
１４．２	０	１００
１４．５	９５	５
１６．０	９５	５

【０２０６】

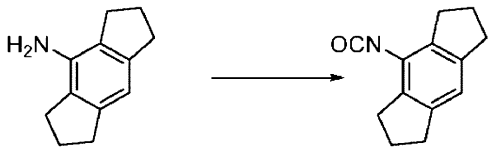
検出波長：２２０および２５４ｎｍ。それぞれの新しい実行の前に、カートリッジを、コンディショニング方法を利用して浄化した。

【０２０７】

中間体の合成

中間体Ａ１：４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン

【化４３】



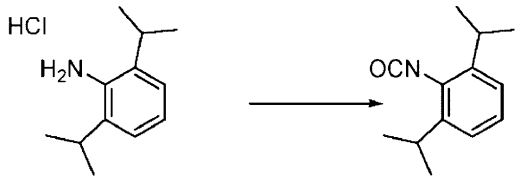
ＥｔＯＡｃ（９０ｍＬ）中のホスゲン（４．４５ｍＬ、トルエン中の２０重量％、８．４ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥｔＯＡｃ（４５ｍＬ）中の１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－アミン（５８９ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）の溶液を、周囲温度で滴加した。その後、得られた反応混合物を３時間加熱還流し、冷却して濾過し、真空濃縮して、表題化合物を褐色油状物として与えた（７５６ｍｇ、１００％収率）。粗生成物を、さらに精製せずに直接、次のステップで使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 6.8 (s, 1 H), 2.89 (m, 8 H) および 2.09 (m, 4 H)。

【０２０８】

中間体Ａ２：２－イソシアナト－１，３－ジイソプロピルベンゼン

【化４４】



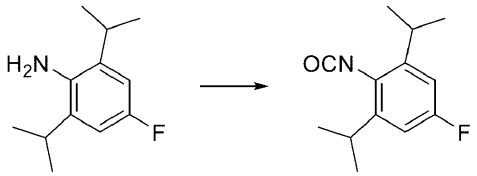
トルエン（５０ｍＬ）中の２，６－ジイソプロピルアニリン塩酸塩（１ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の懸濁液にピリジン１滴を添加し、得られた混合物を還流付近まで加熱して、ホスゲン（７．３ｍＬ、トルエン中の２０ｗｔ％、１３．８ｍｍｏｌ）の溶液を１０分間にわたり滴加した。この混合物を１０５℃でさらに４５分間撹拌し、その後、一部放冷した後、真空濃縮して、表題化合物を流動性の黄色油状物として与えた（１．５ｇ、＞１００％収率）。粗生成物をさらに精製せずに直接、次のステップで使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.2 (m, 3 H), 3.12 (m, 2 H) および 1.25 (d, 12 H)。

【０２０９】

中間体Ａ３：５－フルオロ－２－イソシアナト－１，３－ジイソプロピルベンゼン

【化４５】



トルエン（１．４ｍＬ）中の４－フルオロ－２，６－ジイソプロピルアニリン（０．１０３ｇ、０．５２７ｍｍｏｌ）の溶液に、ホスゲン溶液（０．６９ｍＬ、トルエン中の２０重量％、１３ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を１時間還流した。混合物を冷却して真空濃縮し、表題化合物を褐色油状物として与えた（０．１１０ｇ、収率１００％）。粗生成物をさらに精製せずに直接、次のステップで使用した。

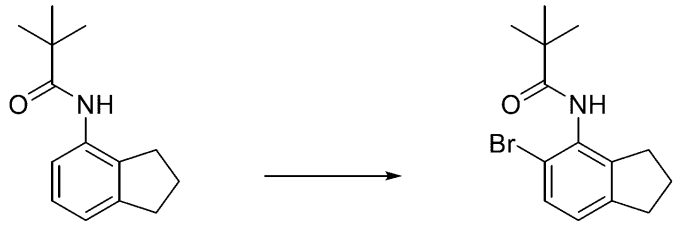
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6.80 (d, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.24 (d, 12H)。

【０２１０】

中間体Ａ４：５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン

ステップＡ：Ｎ－（５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）ピバラミド

【化４６】



Ｎ－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）ピバラミド（１ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．４５ｇ、２．３６６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（０．０５ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）、およびＮＢＳ（０．９ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）をトルエン（２０ｍＬ）に懸濁させて、１６時間撹拌した。暗褐色混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、その後、飽和水性$NaHCO_3$（１０ｍＬで２回）、水（１０ｍＬで２回）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過して真空濃縮し、暗緑色の非晶質固体を与えた。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（４０ｇカラム、０－３０％　ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精

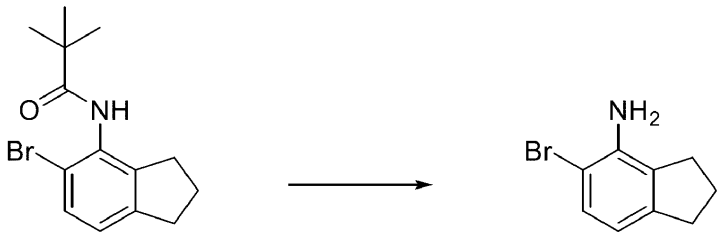
製して、表題化合物（１．６６２ｇ、１００％）を、少量の反応副生物が混入した無色結晶固体として与えた。

LCMS: m/z 296.3/298.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０２１１】

ステップＢ：５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン

【化４７】



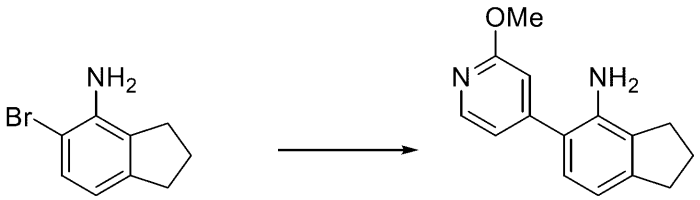
Ｎ－（５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）ピバラミド（０．６３２ｇ、２．１３４ｍｍｏｌ）をエタノール（５ｍＬ）に溶解して、室温で撹拌した。H_2SO_4（９５％水性）（５ｍＬ、８９ｍｍｏｌ）を水（５ｍＬ）に緩やかに添加して、この混合物をその後、反応混合物に添加した。このスラリーを１００℃（バス温度）に加熱し、この時点で混合物が均質になり、それをこの温度で週末にわたり撹拌した。混合物を室温まで冷却し、その後、２Ｍ水性ＮａＯＨで塩基性にした。この混合物をＤＣＭで抽出した（２０ｍＬで３回）。疎水性フリットを通すことにより有機相を乾燥させて、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（４０ｇカラム、０－５０％ ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（０．１４ｇ、２９％）を与えた。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.15 (p, J = 7.5 Hz, 2H)。

【０２１２】

ステップＣ：５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン

【化４８】

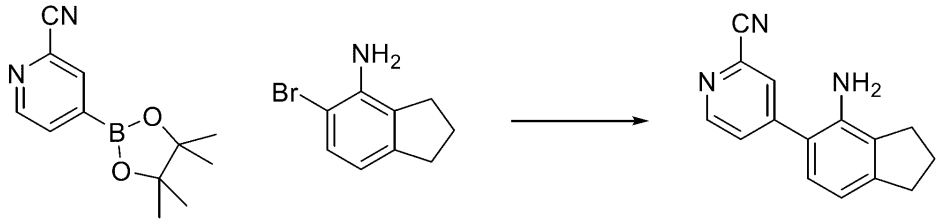


５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（２８０ｍｇ、１．３２０ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（５ｍＬ）に溶解した。水（１ｍＬ）中の炭酸カリウム（６００ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）の溶液および（２－メトキシピリジン－４－イル）ボロン酸（２５０ｍｇ、１．６３５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で１５分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（６０ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃（バス温度）まで２時間加熱した。その後、混合物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）に分配させた。疎水性フリットを通すことにより有機相を乾燥させて、真空濃縮し、褐色油状物を与えた。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（１２ｇカラム、０－５０％ ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（０．２９ｇ、８７％）を淡黄色結晶固体として与えた。

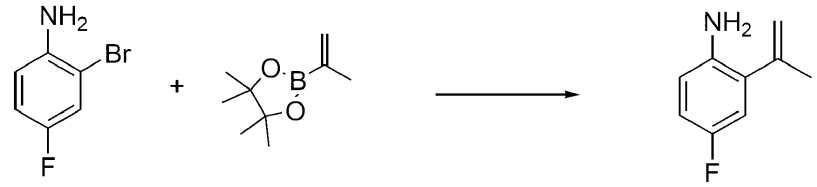
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.19 (p, J = 7.5 Hz, 2H)。２つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 241.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０２１３】
中間体Ａ５：４－（４－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピコリノニトリル
【化４９】

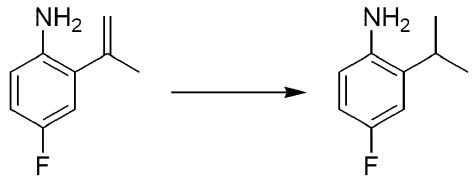


５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（中間体Ａ４、ステップＢ）および４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリノニトリルから、５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（中間体Ａ４、ステップＣ）の一般的手順により調製して、表題化合物（２１５ｍｇ、６１％）を淡黄色固体として与えた。
^{1}H (DMSO-d6) δ 8.72 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.03 (p, J = 7.4 Hz, 2H)。
LCMS: m/z 236.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。
【０２１４】
中間体Ａ６：４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）ピコリノニトリル
ステップＡ：４－フルオロ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）アニリン
【化５０】



ジオキサン（２００ｍＬ）およびH_2O（４０ｍＬ）中の２－ブロモ－４－フルオロアニリン（３９ｇ、２０５．２５ｍｍｏｌ、１当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（３６．２１ｇ、２１５．５１ｍｍｏｌ、１．０５当量）およびK_2CO_3（７０．９２ｇ、５１３．１２ｍｍｏｌ、２．５当量）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７．５１ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、０．０５当量）を窒素雰囲気下で添加した。その後、反応混合物を８０℃で５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（６００ｍＬ）の添加によりクエンチして、ＥｔＯＡｃで抽出した（５００ｍＬで２回）。ひとまとめにした有機層をブライン（６００ｍＬで２回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル　１：０－１００：１）により精製して、表題化合物（２７ｇ、７７％収率、ＬＣＭＳで８９％純度）を黄色油状物として与えた。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.81-6.76 (m, 2 H), 6.66-6.62 (m, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 3.69 (br s, 2 H) および 1.25 (s, 3 H)。
LCMS: m/z 152.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。
【０２１５】
ステップＢ：４－フルオロ－２－イソプロピルアニリン

【化５１】



ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）中の４－フルオロ－２－（プロパ－１－エン－２－イル）アニリン（２１ｇ、１３８．９１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２．１ｇ、１７８．５９ｍｍｏｌ、活性炭上に１０ｗｔ％負荷）を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を真空中で脱気し、水素で数回パージした。反応混合物を水素下（５０ｐｓｉ）、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して、表題化合物（２０ｇ、粗製物）を黄色油状物として与えた。

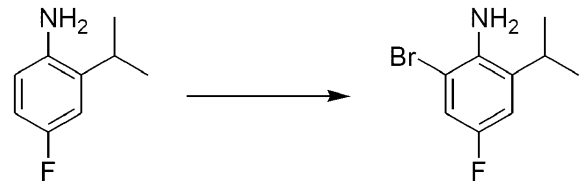
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.86 (dd, 1 H), 6.75-6.72 (m, 1 H), 6.63-6.61 (m, 1 H), 3.50 (br s, 2 H), 2.95-2.84 (m, 1 H) および 1.25 (d, 6 H)。

LCMS: m/z 154.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０２１６】

ステップＣ：２－ブロモ－４－フルオロ－６－イソプロピルアニリン

【化５２】



トルエン（２５０ｍＬ）中の４－フルオロ－２－イソプロピルアニリン（２０ｇ、１３０．５５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＢＳ（２３．２４ｇ、１３０．５５ｍｍｏｌ、１当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１０分間撹拌した。反応混合物をH_2O（３００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬで２回）で抽出した。ひとまとめにした有機層をブライン（４００ｍＬで２回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテルのみを用いることにより溶出）により精製して、表題化合物（３０ｇ、９９％）を黒褐色油状物として与えた。

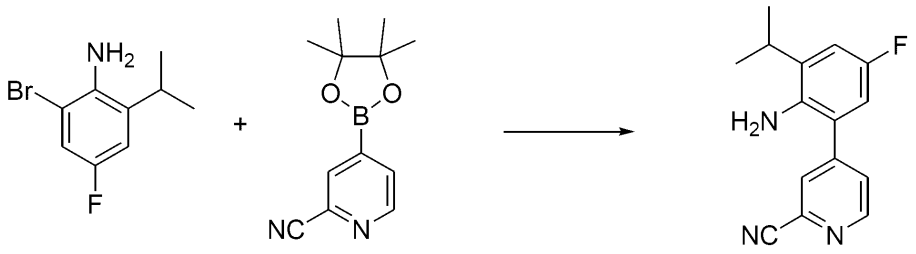
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.99 (dd, 1 H), 6.78 (dd, 1 H), 3.91 (br s, 2 H), 2.88-2.71 (m, 1 H) および 1.17 (d, 6 H)。

LCMS: m/z 232.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０２１７】

ステップＤ：４－（２－アミノ－５－フルオロ－３－イソプロピルフェニル）ピコリノニトリル

【化５３】



ジオキサン（９０ｍＬ）およびH_2O（９ｍＬ）中の２－ブロモ－４－フルオロ－６－イソプロピルアニリン（３．６ｇ、１５．５１ｍｍｏｌ、１当量）および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）ピコリノニトリル（３．６０ｇ、１５．６７ｍｍｏｌ、１．０１当量）の溶液に、Na_2CO_3（４．１１ｇ、３８．７８ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。その後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．１３ｇ、１．５５ｍｍｏｌ、０．１当量）を、窒素雰囲気下で混合物に添加した。得られた混合物を窒素下、８０℃で２時間撹拌した。その後、混合物を真空濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル、２０：１－５：１）により精製し、その後、石油エーテル（１０ｍＬ）で研和して、表題化合物（２．６５ｇ、６５％収率、ＬＣＭＳで９７％純度）を黄色固体として与えた。

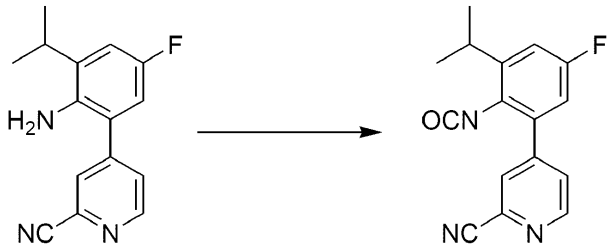
^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ 8.79 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.70 (dd, 1 H), 3.63 (br s, 2 H), 2.98-2.87 (m, 1 H) および 1.30 (d, 6 H)。

LCMS: m/z 256.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０２１８】

ステップＥ：４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）ピコリノニトリル

【化５４】



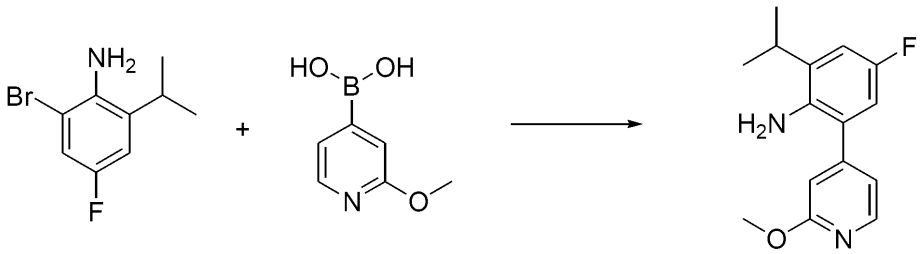
ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の４－（２－アミノ－５－フルオロ－３－イソプロピルフェニル）ピコリノニトリル（１ｇ、３．９２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（７９３ｍｇ、７．８３ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。上記混合物に、トリホスゲン（４６５ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、０．４当量）を５℃で少量ずつ添加した。その後、混合物を７０℃で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、その後、シリカゲルで濾過した。濾液を真空濃縮して、表題化合物（１．２ｇ、粗製物）を黄色固体として与え、直接、次のステップで使用した。

【０２１９】

中間体Ａ７：４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）－２－メトキシピリジン

ステップＡ：４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシピリジン－４－イル）アニリン

【化５５】



ジオキサン（２４０ｍＬ）およびH_2O（４８ｍＬ）中の２－ブロモ－４－フルオロ－６－イソプロピルアニリン（１２ｇ、５１．７０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（２－メトキシピリジン－４－イル）ボロン酸（９．４９ｇ、６２．０４ｍｍｏｌ、１．２当量）およびNa_2CO_3（１３．７０ｇ、１２９．２６ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。反応混合物を窒素で３回パージした。その後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３．７８ｇ、５．１７ｍｍｏｌ、０．１当量）を、窒素雰囲気下で混合物に添加した。得られた混合物を

８０℃で２時間加熱した。反応混合物をH_2O（８００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬで２回）で抽出した。ひとまとめにした有機層をブライン（８００ｍＬで２回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル，７０：１－１０：１）により精製して、ヘキサン（１００ｍＬ）で研和して、表題化合物（１０．０５ｇ、７２％収率、ＬＣＭＳで９６％純度）を与えた。

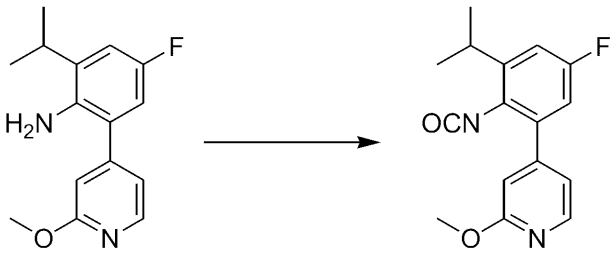
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.24 (d, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.73-6.70 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.66 (br s, 2 H), 2.97-2.89 (m, 1 H) および 1.29 (dd, 6 H)。

LCMS: m/z 261.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０２２０】

ステップＢ：４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）－２－メトキシピリジン

【化５６】

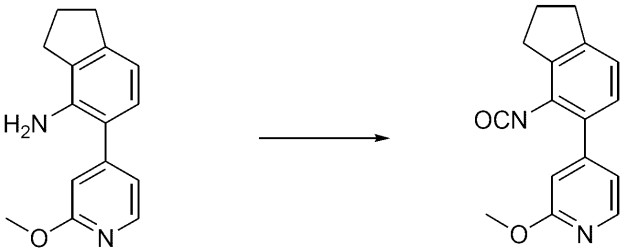


ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシピリジン－４－イル）アニリン（１ｇ、３．８４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（７７７ｍｇ、７．６８ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。その後、トリホスゲン（４５６ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、０．４当量）を５℃で少量ずつ添加した。混合物を７０℃で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、シリカゲルで濾過した。濾液を真空濃縮して、表題化合物（１．１ｇ、粗製物）を黄色油状物として与え、直接、次のステップで使用した。

【０２２１】

中間体Ａ８：４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジン

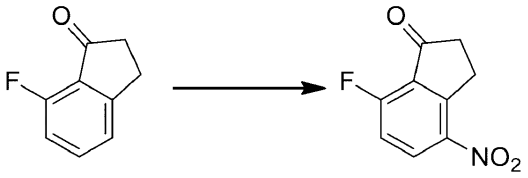
【化５７】



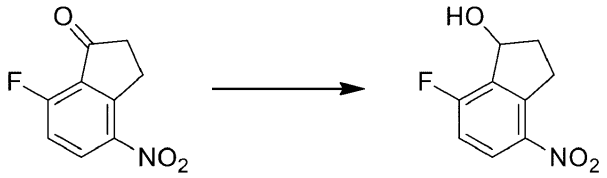
ＴＨＦ（２７５ｍＬ）中の５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（中間体Ａ４）（１１ｇ、４５．７８ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＥＡ（５．１０ｇ、５０．３５ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ビス（トリクロロメチル）カルボナート（４．９３ｇ、１６．６１ｍｍｏｌ、０．３６当量）を０℃で少量ずつ添加した。その後、反応混合物を１６℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケークをＴＨＦ（２Ｌ）で洗浄した。濾液を真空濃縮して、表題化合物（９．０４ｇ、７４％）を淡黄色固体として与えた。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.28 (d, 1 H), 7.20-7.16 (m, 3 H), 7.02 (s, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 3.04-2.99 (m, 4 H) および 2.23-2.15 (m, 2 H)。

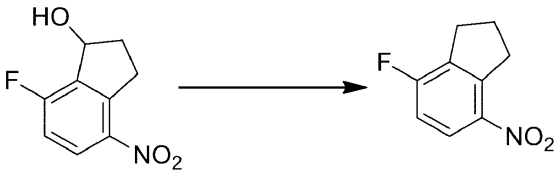
【０２２２】
中間体Ａ９：４－（７－フルオロ－４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピリジン
ステップＡ：７－フルオロ－４－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン
【化５８】



濃H_2SO_4（１００ｍＬ）中の７－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（９．５ｇ、６３．２７ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、濃H_2SO_4（２０ｍＬ）中のHNO_3（５．３７ｍＬ、８２．２５ｍｍｏｌ、水中で６９重量％、１．３当量）の溶液を－１５℃で添加した。その後、反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。混合物を０℃の水でクエンチし、その後、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬで３回）で抽出した。ひとまとめにした有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル、１０：１－３：１）により精製して、表題化合物（１１．４ｇ、９２％）を黄色固体として与えた。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.51 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 3.69-3.65 (m, 2 H) および 2.88-2.82 (m, 2 H)。
【０２２３】
ステップＢ：７－フルオロ－４－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オール
【化５９】



ＥｔＯＨ（４５０ｍＬ）中の７－フルオロ－４－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（３０ｇ、１５３．７３ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、$NaBH_4$（１１．６３ｇ、３０７．４６ｍｍｏｌ、２当量）を少量ずつ添加した。反応混合物を１５℃で１時間撹拌した。その後、混合物を水（５００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２００ｍＬで２回）で抽出した。ひとまとめにした有機相をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮し、表題化合物（３０ｇ、粗製物）を褐色油状物として与えた。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.21 (dd, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 5.59-5.56 (m, 1 H), 3.66-3.59 (m , 1 H), 3.44-3.39 (m , 1 H), 2.56-2.51 (m , 1 H) および 2.22-2.17 (m , 2 H)。
【０２２４】
ステップＣ：４－フルオロ－７－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン
【化６０】



ＴＦＡ（２０ｍＬ）中の７－フルオロ－４－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデ

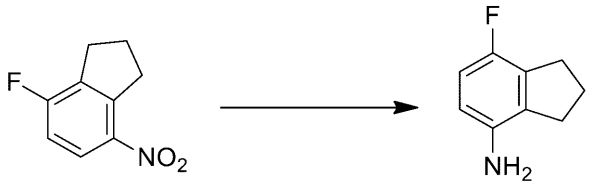
ン－１－オール（４．５ｇ、２２．８２ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、Et_3SiH（７．９６ｇ、６８．４７ｍｍｏｌ、３当量）を一度に添加した。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。その後、混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬで３回）で抽出した。ひとまとめにした有機層を飽和水性$NaHCO_3$溶液（１００ｍＬで２回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮し、表題化合物（５ｇ、粗製物）を褐色油状物として与えた。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.06 (dd, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 3.46 (t , 2 H), 3.04 (t , 2 H) および 2.25-2.20 (m , 2 H)。

【０２２５】

ステップＤ：７－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン

【化６１】



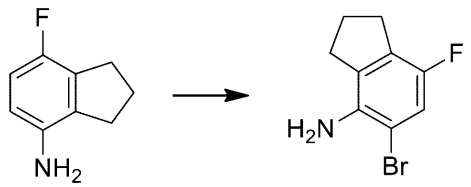
ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の４－フルオロ－７－ニトロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン（５ｇ、２７．６０ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ｐｄ／Ｃ（０．５ｇ、活性炭上に１０ｗｔ％負荷）を窒素雰囲気下、２５℃で添加した。その後、反応混合物を水素下（１５ｐｓｉ）、２５℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2，石油エーテル：酢酸エチル，５０：１－１０：１）により精製して、表題化合物（１．８ｇ、４３％）を褐色固体として与えた。

1H NMR（CDCl3）δ 6.69（t, 1 H）, 6.44（dd, 1 H）, 3.47（br s, 2 H）, 2.95（t , 2 H）, 2.75（t , 2 H）および 2.19-2.11（m , 2 H）.

【０２２６】

ステップＥ：５－ブロモ－７－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン

【化６２】



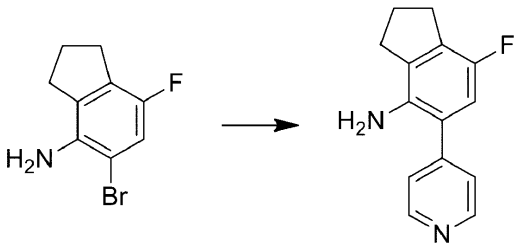
トルエン（１００ｍＬ）中の７－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（８．３ｇ、５４．９０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＢＳ（１０．２６ｇ、５７．６５ｍｍｏｌ、１．０５当量）を２５℃で一度に添加した。反応混合物は、直ちに褐色に変色し、その後、混合物を２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和水性Na_2CO_3溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬで２回）で抽出した。ひとまとめにした有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2，石油エーテル：酢酸エチル，１：０－２０：１）により精製して、表題化合物（８．５１ｇ、６７％）を褐色固体として与えた。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.99 (d, 1 H), 3.81 (br s, 2 H), 2.92 (t , 2 H), 2.78 (t , 2 H) および 2.21-2.13 (m, 2 H)。

【０２２７】

ステップＦ：７－フルオロ－５－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン

【化６３】



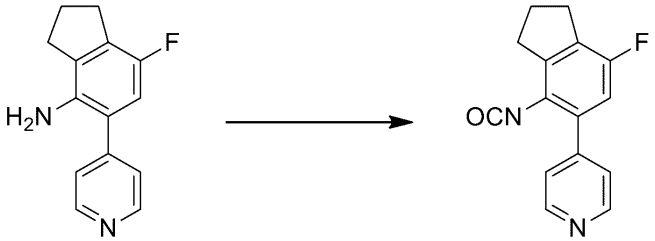
ジオキサン（５０ｍＬ）およびH_2O（５ｍＬ）中の５－ブロモ７－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（３．５ｇ、１５．２１ｍｍｏｌ、１当量）およびピリジン－４－イルボロン酸（１．９６ｇ、１５．９７ｍｍｏｌ、１．０５当量）の混合物に、K_2CO_3（６．３１ｇ、４５．６４ｍｍｏｌ、３当量）および$Pd(dppf)Cl_2$（１．１１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素雰囲気下で一度に添加した。その後、反応混合物を８０℃まで１２時間加熱した。反応混合物を濾過した。濾液を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬで３回）で抽出した。ひとまとめにした有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル、１０：１－２：１）により精製して、表題化合物（１．７ｇ、４５％収率、ＨＰＬＣで９０．９８％純度）を褐色固体として与えた。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.68 (dd, 2 H), 7.40 (dd, 2 H), 6.72 (d, 1 H), 3.76 (br s, 2 H), 3.01 (t, 2 H), 2.80 (t, 2 H) および 2.26-2.18 (m, 2 H)。

【０２２８】

ステップＧ：４－（７－フルオロ－４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピリジン

【化６４】



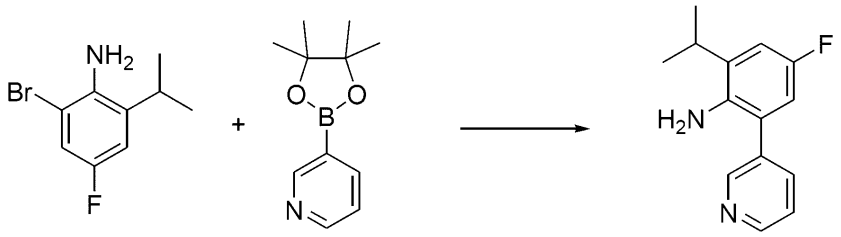
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の７－フルオロ－５－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（４００ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＥＡ（３５５ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、ビス（トリクロロメチル）カルボナート（２０８ｍｇ、７００．９４μｍｏｌ、０．４当量）を０℃で添加した。反応混合物を７０℃で３０分間撹拌した。その後、反応混合物をシリカゲルのパッドで濾過し、濾過ケークをＴＨＦ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空濃縮して１０ｍＬに減少させ、直接、次のステップで使用した。

【０２２９】

中間体Ａ１０：３－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）ピリジン

ステップＡ：４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（ピリジン－３－イル）アニリン

【化６５】



ジオキサン（４５０ｍＬ）およびH_2O（９０ｍＬ）中の２－ブロモ－４－フルオロ－６－イソプロピルアニリン（２１ｇ、９０．４８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（２２．２６ｇ、１０８．５８ｍｍｏｌ、１．２当量）およびNa_2CO_3（２３．９８ｇ、２２６．２０ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。反応混合物を窒素で３回パージした。その後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５．１０ｇ、６．９７ｍｍｏｌ、０．０７７当量）を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を８０℃まで加熱して、２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（８００ｍＬ）の添加によりクエンチして、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬで２回）で抽出した。ひとまとめにした有機層をブライン（８００ｍＬで２回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル、５０：１－１：１）により精製し、その後、ヘキサン（４０ｍＬ）で研和して、表題化合物（１７ｇ、８２％）を灰色固体として与えた。

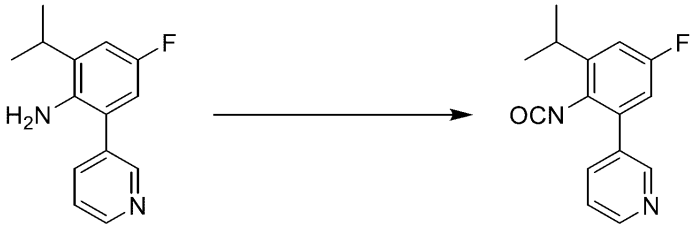
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.70 (d, 1 H), 8.63 (dd, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.41-7.38 (m, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 3.57 (s, 2 H), 2.97-2.88 (m, 1 H) および 1.30 (d, 6 H)。

LCMS: m/z 231.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０２３０】

ステップＢ：３－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）ピリジン

【化６６】



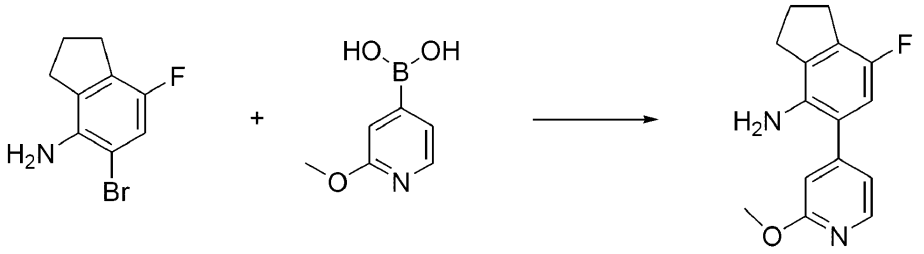
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（ピリジン－３－イル）アニリン（０．５ｇ、２．１７ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＥＡ（４３９ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、トリホスゲン（２５７ｍｇ、８６８．５１μｍｏｌ、０．４当量）を５℃で少量ずつ添加した。その後、反応混合物を７０℃まで加熱し、１時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で処理し、濾過した。濾液を真空濃縮して、表題化合物（０．２ｇ、粗製物）を黄色油状物として与え、直接、次のステップで用いた。

【０２３１】

中間体Ａ１１：４－（７－フルオロ－４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジン

ステップＡ：７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン

【化６７】



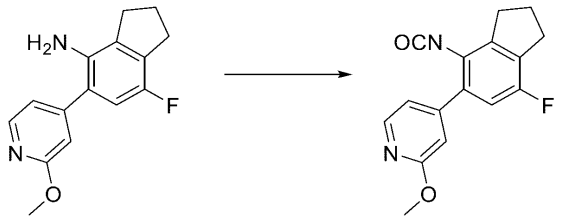
ジオキサン（１５０ｍＬ）および水（１５ｍＬ）中の５－ブロモ７－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（中間体Ａ９、ステップＥ）（８．５ｇ、３６．９４ｍｍｏｌ、１当量）および（２－メトキシピリジン－４－イル）ボロン酸（５．９３ｇ、３８．７９ｍｍｏｌ、１．０５当量）の混合物に、K_2CO_3（１５．３２ｇ、１１０．８３ｍｍｏｌ、３当量）および$Pd(dppf)Cl_2$（２．７０ｇ、３．６９ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で一度に添加した。その後、反応混合物を８０℃に加熱して、１２時間撹拌した。反応混合物を水（３００ｍＬ）でクエンチして、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬで３回）で抽出した。ひとまとめにした有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ，１：０～１０：１）により精製し、その後、ＴＢＭＥとｎ－ヘキサンの混合物（５０ｍＬ，１：２０）での研和により精製して、表題化合物（５．０６ｇ、５２％収率、ＬＣＭＳで９７．４４％純度）をオフホワイト色の固体として与えた。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.23 (d, 1 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.67 (br s, 2 H), 3.00 (t, 2 H), 2.79 (t, 2 H) および 2.25-2.17 (m, 2 H)。

【０２３２】

ステップＢ：４－（７－フルオロ－４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジン

【化６８】



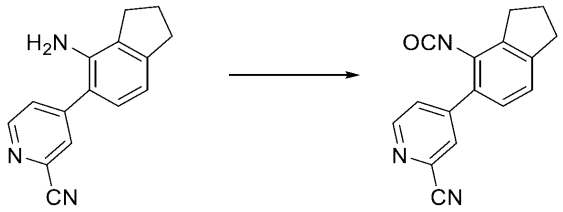
トルエン（４０ｍＬ）中のホスゲン（１．５ｍＬ、トルエン中の２０ｗｔ％、２．９ｍｍｏｌ）の溶液に、トルエン（２０ｍＬ）中の７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（３００ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度で滴加した。その後、得られた反応混合物を７０分間加熱還流し、冷却して真空濃縮し、表題化合物を褐色油状物として与えた（３２５ｍｇ、９８％）。粗生成物を、さらに精製せずに直接、次のステップで使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.24 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.15 - 2.95 (m, 4H), 2.32 - 2.12 (m, 2H)。

【０２３３】

中間体Ａ１２：４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピコリノニトリル

【化６９】



トルエン（４０ｍＬ）中のホスゲン（１．７ｍＬ、トルエン中の２０ｗｔ％、３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トルエン（２０ｍＬ）中の４－（４－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピコリノニトリル（中間体Ａ５）（３００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度で滴加した。その後、得られた反応混合物を７０分間加熱還流し、冷却して真空濃縮し、表題化合物を褐色油状物として与えた（３３３ｍｇ、１００％）。粗生成物をさらに精製せずに直接、次のステップで使用した。

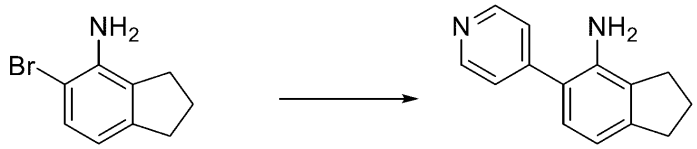
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.75 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.22 - 7.08 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.23 (m, 2H)。

【０２３４】

中間体Ａ１３：４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピリジン

ステップＡ：５－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン

【化７０】



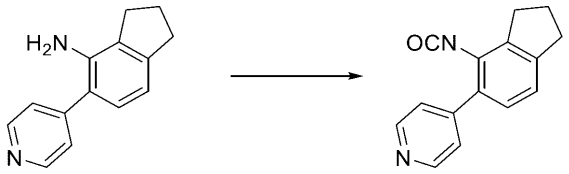
５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（１．２ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（２５ｍＬ）に溶解した。水（６ｍＬ）中の炭酸カリウム（３．１ｇ、２３ｍｍｏｌ）の溶液およびピリジン－４－イルボロン酸（０．８３ｇ、６．８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素で２０分間脱気した後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（０．７４ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７７℃まで２時間加熱した。その後、混合物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）および水（２５ｍＬ）を用いてＣｅｌｉｔｅで濾過した。有機相を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過して真空濃縮し、褐色油状物を与えた（３．３ｇ）。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（８０ｇカラム、０－１００％　ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、表題化合物（０．７５ｇ、６３％）を淡黄色結晶固体として与えた。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.72 - 8.54 (m, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.18 (m, 2H)。

【０２３５】

ステップＢ：４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピリジン

【化７１】



トルエン（４０ｍＬ）中のホスゲン（１．１ｍＬ、トルエン中の２０ｗｔ％、２．０６

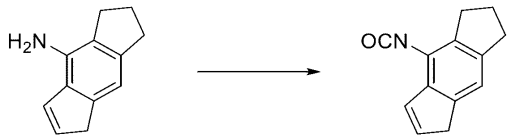
ｍｍｏｌ）の溶液に、トルエン（２０ｍＬ）中の５－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（１７５ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度で滴加した。その後、得られた反応混合物を７０分間加熱還流し、室温まで冷却すると、黄色沈殿物が形成した。固体を濾過し、真空乾燥させて、表題化合物を黄色固体として与えた（１４５ｍｇ、７４％）。粗生成物をさらに精製せずに直接、次のステップで使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.76 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.26 - 7.08 (m, 2H), 3.08 (t, 4H), 2.26 (m, 2H)。

【０２３６】

中間体Ａ１４：８－イソシアナト－１，２，３，５－テトラヒドロ－ｓ－インダセン

【化７２】



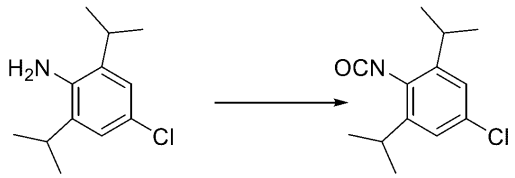
トルエン（４０ｍＬ）中のホスゲン（１．４ｍＬ、トルエン中の２０ｗｔ％、２．６ｍｍｏｌ）の溶液に、トルエン（２０ｍＬ）中の１，２，３，７－テトラヒドロ－ｓ－インダセン－４－アミン（１８０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度で滴加した。その後、得られた反応混合物を７０分間加熱還流し、冷却して真空濃縮し、表題化合物を褐色油状物として与えた（２０７ｍｇ、１００％）。粗生成物をさらに精製せずに直接、次のステップで使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) (異性体混合物) δ 7.18, 7.12 (m, 1H), 6.94, 6.80 (m, 1H), 6.52, 6.50 (s, 1H), 3.38, 3.34 (m, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.16 (m, 2H)。

【０２３７】

中間体Ａ１５：５－クロロ－２－イソシアナト－１，３－ジイソプロピルベンゼン

【化７３】



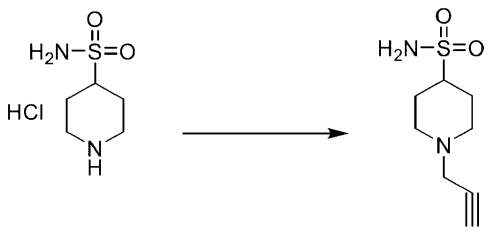
トルエン（１ｍＬ）中の４－クロロ－２，６－ジイソプロピルアニリン（０．１０５ｇ、０．４９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ホスゲン溶液（０．６５ｍＬ、トルエン中の２０ｗｔ％、１．２２ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を１時間還流した。冷却して混合物を真空濃縮し、表題化合物を赤橙色油状物として与えた（０．１１１ｇ、９４％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.07 (d, 2H), 3.17 (h, 2H), 1.24 (d, 12H)。

【０２３８】

中間体Ｐ３：１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化７４】



ピペリジン－４－スルホンアミド塩酸（２００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）、炭酸カリウム（４．０当量，４．０ｍｍｏｌ、５５２ｍｇ）およびアセトニトリル（１０

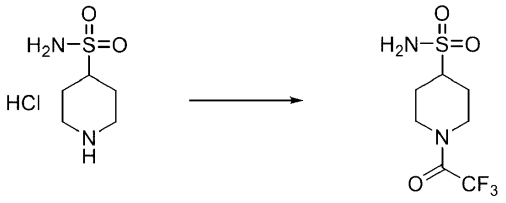
ｍＬ）の混合物に、臭化プロパルギル（０．１ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を真空濃縮し、粗製の材料をメタノールに懸濁させ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングして、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（１１５ｍｇ、５６％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.42 (br s, 1 H), 3.38 (s, 2 H), 3.05 (d, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 2.12 (m, 4 H) および 1.95 (m, 2 H)。

【０２３９】

中間体Ｐ４：１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化７５】



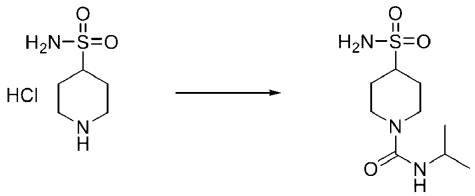
アセトニトリル（１０ｍＬ）中のピペリジン－４－スルホンアミド塩酸（２００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリエチルアミン（０．３５ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ、２．５当量）の懸濁液に、無水トリフルオロ酢酸（０．１４ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を真空濃縮した。粗生成物をメタノールに懸濁させ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングして、ジクロロメタン、およびトリメチルアミン－メタノール混合物（１：１比）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（６１ｍｇ、収率２３％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.73 (d, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.20 (d, 1 H), 3.21 (t, 2 H), 2.91 (t, 1 H), 2.37 (d, 2 H) および 1.95 (m, 2 H)。

【０２４０】

中間体Ｐ５：Ｎ－イソ－プロピル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド

【化７６】



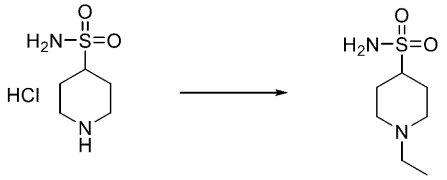
ピペリジン－４－スルホンアミド塩酸（２００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－ジメチルアミノピリミジン（１２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）およびトリエチルアミン（０．３４ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ、２．５当量）の懸濁液に、イソシアン酸イソプロピル（０．１ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。室温で一晩撹拌した後、反応混合物を真空濃縮した。粗生成物をメタノールに懸濁させ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびトリメチルアミン－メタノール混合物（１：１比）を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を与えた（５５ｍｇ、収率２２％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.45 (br s, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 4.10 (d, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 2.81 (t, 2 H), 2.20 (d, 2 H), 1.80 (m, 2 H) および 1.19 (d, 6 H)。

【０２４１】

中間体Ｐ６：１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド

【化７７】



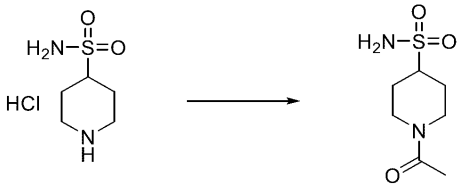
臭化プロパルギルの代わりにヨウ化エチルを用いて、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）に関して記載された通り調製した。粗生成物をメタノールに懸濁させ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングして、ジクロロメタン、およびトリメチルアミン－メタノール混合物（１：１比）を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、トリエチルアミン塩酸塩が混入した表題化合物を与えた（５０ｍｇ、収率２６％）。粗生成物を、実施例の調製においてそのままの状態で使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 5.05 (br s, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 2.95 (m, 1 H), 2.45 (m, 2 H), 2.20 (d, 2 H), 1.95 (m, 4 H) および 1.08 (t, 3 H)。

【０２４２】

中間体Ｐ７：１－アセチルピペリジン－４－スルホンアミド

【化７８】



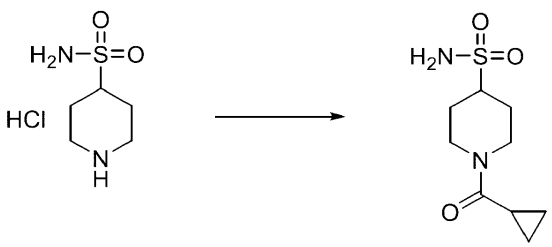
懸濁液を０℃に冷却し、その後、無水トリフルオロ酢酸の代わりに無水酢酸を添加したこと以外は、１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）について記載された通り調製した。反応混合物を室温まで一晩昇温させた。粗生成物をＡｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングして、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア（３．５Ｍ）の混合物を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物をトリエチルアミン塩酸塩との混合物として与えた（１３９ｍｇ、収率６７％）。粗生成物を、実施例の調製においてそのままの状態で使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.90 (m, 3 H), 3.99 (d, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 2.60 (t, 1 H), 2.10 (t, 2 H), 2.05 (s, 3 H) および 1.75 (m, 2 H)。

【０２４３】

中間体Ｐ８：１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化７９】



塩化シクロプロパンカルボニル（１．０当量）を無水トリフルオロ酢酸の代わりに用い

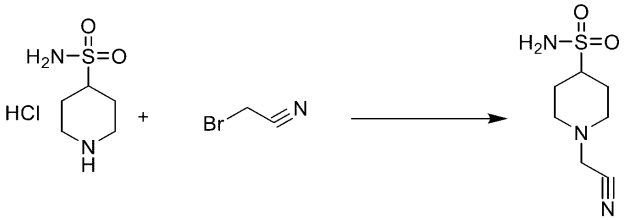
た以外は、１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）について記載された通り調製した。粗生成物をＡｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘにコーティングして、ジクロロメタン、およびトリメチルアミン－メタノール混合物（１：１比）を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して表題化合物を与えた（８４ｍｇ、収率３６％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.80 (br s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.40 (br s, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 2.64 (br s, 1 H), 2.25 (br s, 2 H), 1.78 (m, 3 H), 1.00 (m, 2 H) および 0.79 (m, 2 H)。

【０２４４】

中間体Ｐ９：１－（シアノメチル）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化８０】



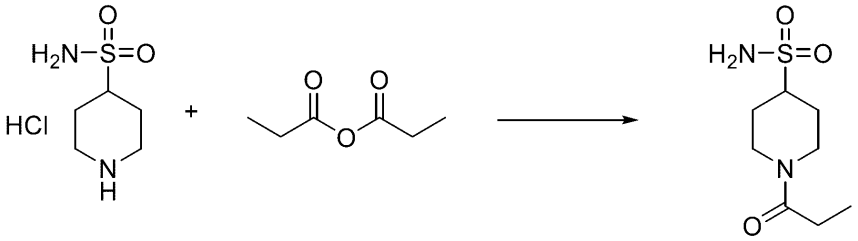
臭化プロパルギルの代わりにブロモアセトニトリルを用いて、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製して、表題化合物を固体として与えた（４０％）。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.71 (s, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 2.89 (d, 2 H), 2.79 (m, 1 H), 2.19 (t, 2 H), 1.99 (d, 2 H) および 1.60 (m, 2 H)。

【０２４５】

中間体Ｐ１０：１－プロピオニルピペリジン－４－スルホンアミド

【化８１】



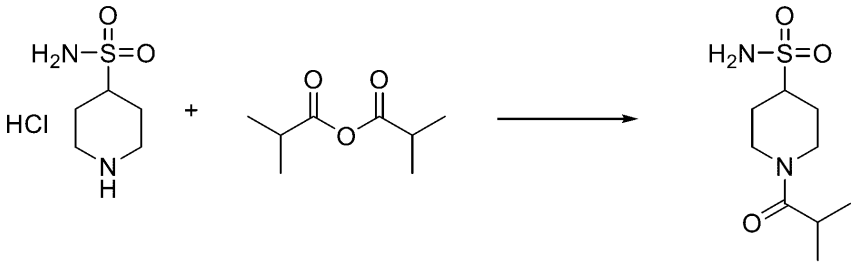
無水トリフルオロ酢酸の代わりに無水プロピオン酸を用いて、１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）について記載された通り調製して、表題化合物を固体として与えた（７１％）。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.67 (d, 1 H), 4.05 (d, 1 H), 3.17 (m, 2 H), 2.65 (t, 1 H), 2.42 (q, 2 H), 2.18 (t, 2 H), 1.65 (m, 2 H) および 1.10 (t, 3 H)。

【０２４６】

中間体Ｐ１１：１－イソ－ブチリルピペリジン－４－スルホンアミド

【化８２】

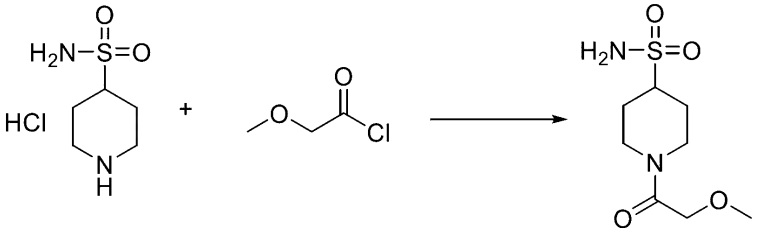


無水トリフルオロ酢酸の代わりに無水イソ酪酸を用いて、１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）について記載された通り調製し、トリエチルアミン塩酸塩が混入した表題化合物を与えた（６４％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.83 (d, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.10 (d, 1 H), 3.10 (m, 2 H), 2.79 (m, 1 H) 2,60 (t, 1 H), 2.14 (m, 2 H), 2.76 (m, 2 H) および 1.16 (d, 6 H)。

【０２４７】

中間体Ｐ１２：１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化８３】

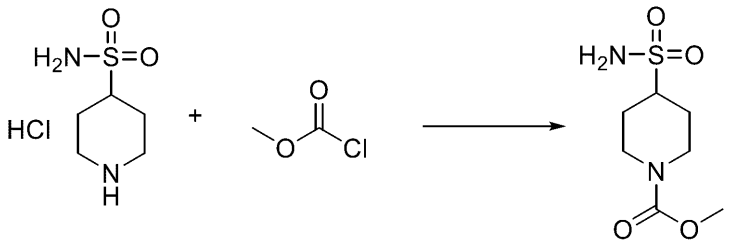


塩化シクロプロパンカルボニルの代わりに塩化２－メトキシアセチルを用いて、１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）について記載された通り調製して、トリエチルアミン塩酸塩が混入した表題化合物を与えた（５５％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 5.37 (bs, 2 H), 4.72 (d, 1 H), 4.10 (m, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.16 (m, 2 H), 2.64 (t, 1 H), 2.23 (d, 2 H) および 1.79 (m, 2 H)。

【０２４８】

中間体Ｐ１３：メチル４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキシラート

【化８４】

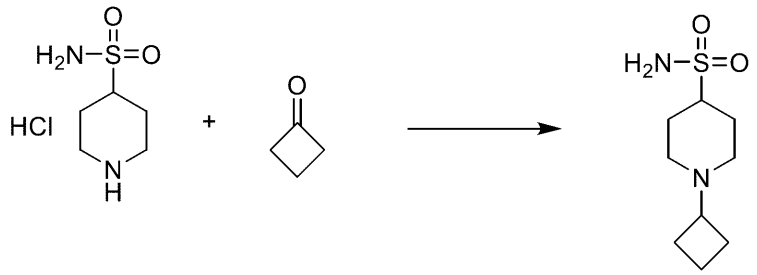


塩化シクロプロパンカルボニルの代わりにクロロギ酸メチルを用いて、１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）について記載された通り調製して、表題化合物を固体として与えた（１０％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.49 (s, 2 H), 4.33 (bs, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.80 (t, 2 H), 2.19 (d, 2 H) および 1.77 (m, 2 H)。

【０２４９】

中間体Ｐ１４：１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド

【化８５】



アセトニトリル（１０ｍＬ）中のピペリジン－４－スルホンアミド塩酸（１５７ｍｇ、

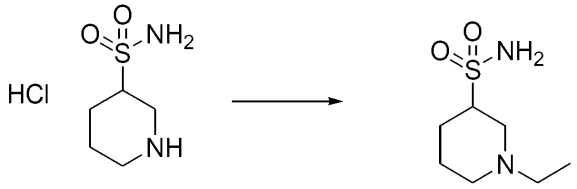
０．７９ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．８６ｍｍｏｌ、１．１当量）の懸濁液に、シクロブタノン（６１μＬ、０．８２ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２０７ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ、１．２５当量）を添加した。反応混合物を一晩撹拌させた後、真空濃縮した。粗生成物をメタノールに懸濁させ、ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘにコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびトリメチルアミン－メタノール混合物（１：１）を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、トリメチルアミン塩酸塩が混入した表題化合物を与えた（１１０ｍｇ生成物、収率６４％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.76 (bs, 2 H), 2.98 (m, 3 H), 2.78 (m, 1 H), 2.19 (d, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 1.88 (m, 6 H) および 1.65 (m, 2 H)。

【０２５０】

中間体Ｐ１５：１－エチルピペリジン－３－スルホンアミド

【化８６】



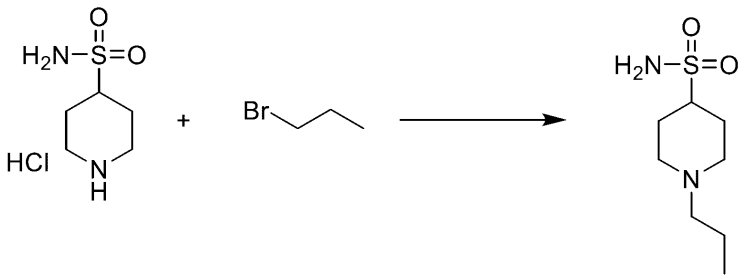
ピペリジン－３－スルホンアミド塩酸塩（０．５ｇ、３．２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０ｍＬ）に懸濁させて、炭酸カリウム（１．７５ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）を添加した後、混合物を３０分間撹拌した。得られたスラリーに臭化エチル（０．２４ｍＬ、０．３４ｇ、３．２ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を周囲温度で６０時間撹拌した。反応物を真空濃縮し、その後、カラムクロマトグラフィー（４０ｇ Ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ ＦＬＨ－Ｒ１００３０Ｂ－ＩＳＯ４０カートリッジ、ＤＣＭ中の５－２５％メタノール）により精製して、表題化合物を与えた（０．１１ｇ、０．５７ｍｍｏｌ、収率１８％）。

^{1}H NMR (1:1 CD_3OD:$CDCl_3$): δ 3.36 (m, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 2.92 (bd, 1 H), 2.56 (q, 2 H), 2.22 (bd, 1 H), 2.11 (t, 1 H), 1.88 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H) および 1.10 (t, 3 H)。

【０２５１】

中間体Ｐ１６：１－プロピルピペリジン－４－スルホンアミド

【化８７】



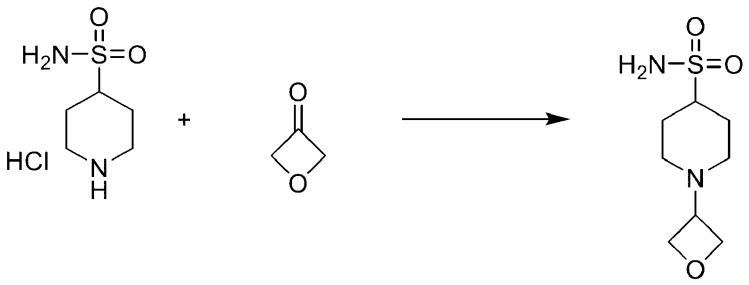
１－ブロモプロパンおよびピペリジン－４－スルホンアミド塩酸から、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。これは、表題化合物の不純物を与え（４４ｍｇ、収率４０％）、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3.10 (m, 3 H), 2.38 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.00 (m, 4 H), 1.25 (m, 2 H) および 0.95 (t, 3 H)。

【０２５２】

中間体Ｐ１７：１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化８８】



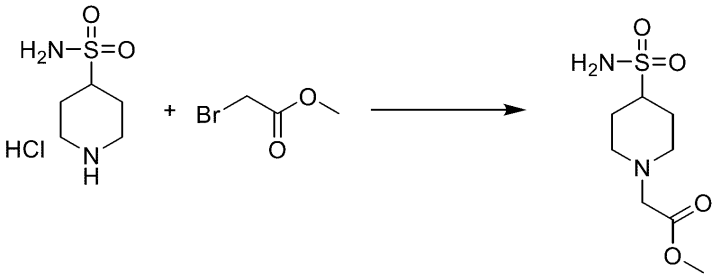
３－オキセタノンおよびピペリジン－４－スルホンアミド塩酸（１３０ｍｇ、収率５９％）から、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.75 (s, 2 H), 4.49 (t, 2 H), 4.38 (t, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 2.79 (m, 2 H), 1.98 (d, 2 H), 1.79 (t, 2 H) および 1.59 (m, 2 H)。

【０２５３】

中間体Ｐ１８：メチル　２－（４－スルファモイルピペリジン－１－イル）アセタート

【化８９】



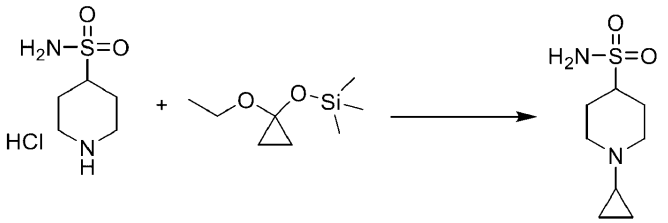
臭化プロパルギル（９１ｍｇ、収率３９％）の代わりにブロモ酢酸メチルを用いて、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.70 (s, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.19 (s, 2 H), 2.93 (d, 2 H), 2.76 (m, 1 H), 2.18 (t, 2 H), 1.93 (d, 2 H) および 1.59 (m, 2 H)。

【０２５４】

中間体Ｐ１９：１－シクロプロピルピペリジン－４－スルホンアミド

【化９０】



ピペリジン－４－スルホンアミド塩酸およびトリエチルアミン（１．１当量）から、１－シクロプロピルピロリドン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３０）について記載された通り調製した。これは、表題化合物（１５０ｍｇ、収率７３％）を与え、さらに精製せずにそのままの状態で使用した。

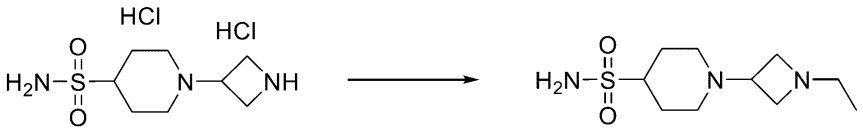
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.67 (s, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.77 (m, 1 H), 2.15 (t, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.52 (m, 3 H), 0.23 (m, 2 H) および 0.39 (m, 2 H)。

【０２５５】

中間体Ｐ２０：１－（１－エチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンア

ミド

【化９１】



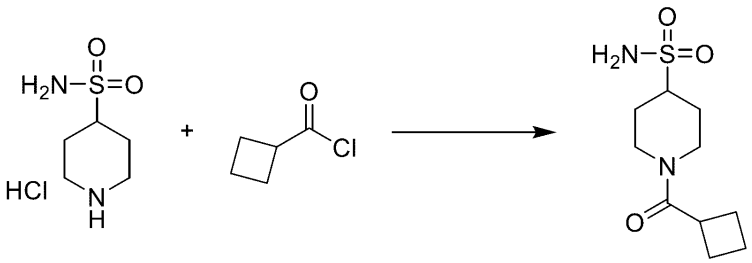
アセトニトリル（５．８ｍＬ）中の１－（アゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド二塩酸塩（１４５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の懸濁液を、トリエチルアミン（０．１３ｍＬ、９５ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）と共に３０分間撹拌した。これに、アセトアルデヒド（０．０３ｍＬ、２５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１２２ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を２０時間継続し、その後、混合物を真空濃縮した。残渣をメタノール／ジクロロメタン（１：１）に溶解して、クロマトグラフィー（４０ｇ Ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ SiO_2カートリッジのシリンジフィルターを通し、メタノール／ジクロロメタン中の５－３０％ ３．５Ｎアンモニアで溶出）により精製して、表題化合物を与えた（７３ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、収率６３％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.71 (br s, 2 H), 3.49 (m, 4 H), 2.89 (m, 3 H), 2.77 (m, 3 H), 1.95 (br d, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.57 (dq, 2 H) および 0.89 (t, 3 H)。

【０２５６】

中間体Ｐ２１：１－（シクロブタンカルボニル）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化９２】



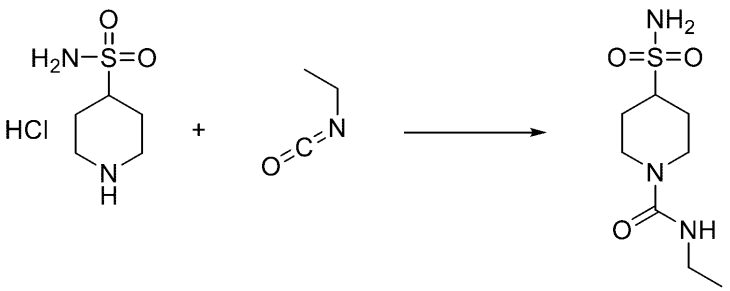
無水トリフルオロ酢酸の代わりに塩化シクロブタンカルボニルを用いて、１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）について記載された通り調製して、表題化合物（１５８ｍｇ、収率６４％）を与えた。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.81 (d, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.84 (d, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 3.01 (t, 1 H), 2.60 (t, 1 H), 2.37 (m, 2 H), 2.20 (m, 4 H), 1.99 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H) および 1.72 (m, 2 H)。

【０２５７】

中間体Ｐ２２：Ｎ－エチル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド

【化９３】



アセトニトリル（１０ｍＬ）中のピペリジン－４－スルホンアミド塩酸（２００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリエチルアミン（０．３４ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ

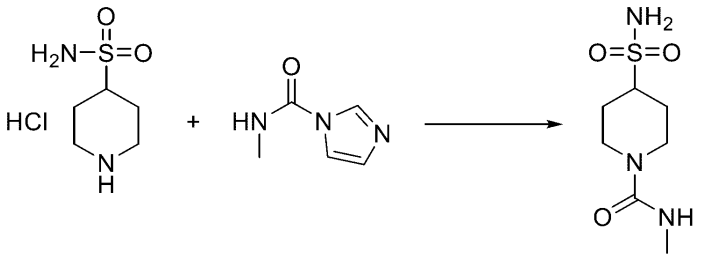
、２．５当量）の懸濁液に、イソシアン酸エチル（７９μＬ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。反応混合物を一晩撹拌し、その後、真空濃縮した。粗生成物をＡｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘにコーティングして、ジクロロメタン、およびトリメチルアミン－メタノール混合物（１：１比）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物（１４１ｍｇ、収率６０％）を与え、任意のさらなる精製を行わずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.78 (br s, 2 H), 4.04 (d, 2 H), 2.98 (m, 3 H), 2.64 (t, 2 H), 1.91 (d, 2 H), 1.39 (m, 2 H) および 0.98 (t, 3 H)。

【０２５８】

中間体Ｐ２３：Ｎ－メチル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド

【化９４】



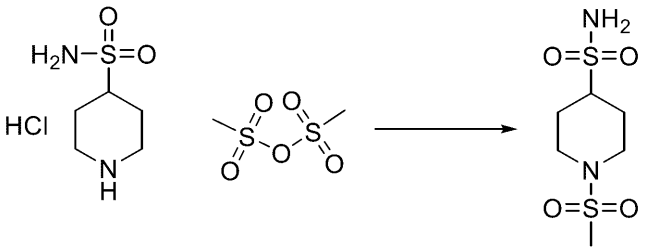
ピペリジン－４－スルホンアミド塩酸およびＮ－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－カルボキサミドから、Ｎ－イソ－プロピル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド（中間体Ｐ５）について記載された通り調製し、４－ジメチルアミノピリミジンを必要としなかった。表題化合物（１２ｍｇ、収率５％）を精製せずに使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.18 (d, 2 H), 3.18 (m, 1 H), 2.78 (m, 5 H), 2.20 (m, 2 H) および 1.75 (m, 2 H)。

【０２５９】

中間体Ｐ２４：１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化９５】



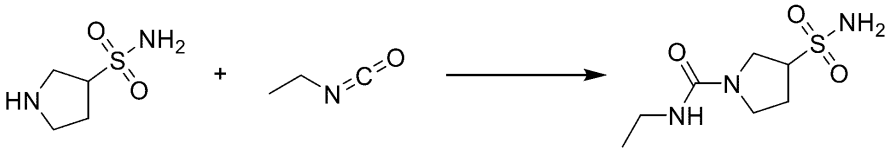
ピペリジン－４－スルホンアミド塩酸および無水メタンスルホン酸から、１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）について記載された通り調製した。表題化合物（１８ｍｇ、収率７％）を、精製せずに使用した。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.90 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.82 (m, 4 H), 2.23 (d, 2 H) および 1.83 (m, 2 H)。

【０２６０】

中間体Ｐ２５：Ｎ－エチル－３－スルファモイルピロリジン－１－カルボキサミド

【化９６】

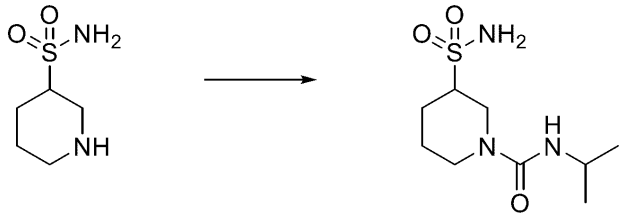


イソシアン酸エチルおよびピロリジン－３－スルホンアミドから、Ｎ－イソ－プロピル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド（中間体Ｐ５）について記載された通り調製し、４－ジメチルアミノピリミジンおよびトリエチルアミンを必要としなかった。表題化合物（１３ｍｇ、収率５％）をさらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.81 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.19 (m, 4 H), 2.38 (m, 2 H) および 1.10 (t, 3 H)。

【０２６１】

中間体Ｐ２６：Ｎ－イソ－プロピル－３－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド

【化９７】

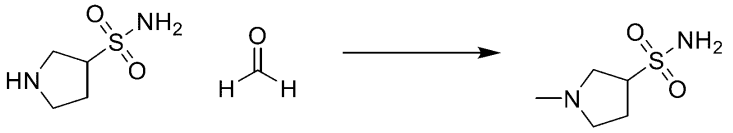


イソシアン酸イソプロピルおよびピペリジン－３－スルホンアミド塩酸塩から、Ｎ－イソ－プロピル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド（中間体Ｐ５）について記載された通り調製して、表題化合物（０．１１ｇ、０．４４ｍｍｏｌ、収率４１％）を与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.85 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.77 (br t, 1 H), 2.25 (br d, 1 H), 2.00 (s, 2 H), 1.65-1.90 (m, 2 H) および 1.13 (d, 6 H).

【０２６２】

中間体Ｐ２７：１－メチルピロリジン－３－スルホンアミド

【化９８】

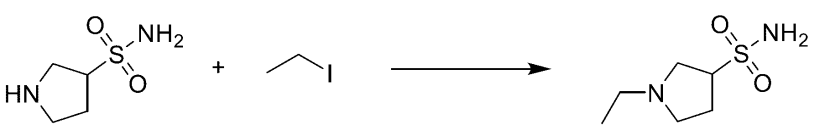


アセトニトリル（１０ｍＬ）中のピロリジン－３－スルホンアミド（１５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびホルムアルデヒド（メタノールで安定化された水中の３７％；７８μＬ、１．０５ｍｍｏｌ、１．０５当量）の懸濁液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２６５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、１．２５当量）を添加した。反応混合物を室温で５日間撹拌し、その後、真空濃縮した。粗製の材料をメタノールに溶解し、ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘにコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびトリメチルアミン－メタノール混合物（１：１比）を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物の不純物を与え（８０ｍｇ、収率４９％）、それをさらなる反応においてそのままの状態で使用した。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.78 (m, 1 H), 3.18 (m, 3 H), 2.86 (m, 2 H), 2.70 (m, 1 H) および 2.43 (s, 3 H)。

【０２６３】

中間体Ｐ２８：１－エチルピロリジン－３－スルホンアミド

【化９９】

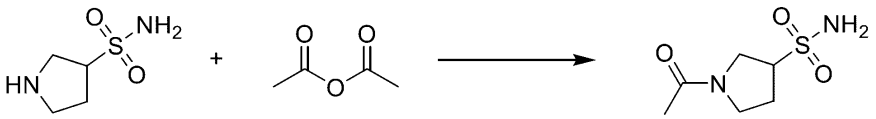


ピロリジン－３－スルホンアミドおよびヨウ化エチルから、１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６）について記載された通り調製した。表題化合物（７５ｍｇ、収率４２％）をさらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.77 (m, 1 H), 3.10 (t, 1 H), 2.79 (m, 2 H), 2.57 (m, 3 H), 2.19 (m, 2 H) および 1.16 (t, 3 H)。

【０２６４】

中間体Ｐ２９：１－アセチルピロリジン－３－スルホンアミド

【化１００】

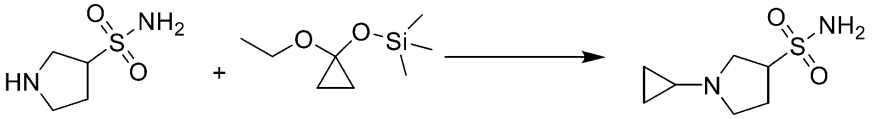


無水酢酸（１．０当量）およびピロリジン－３－スルホンアミドから、１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）について記載された通り調製した。表題化合物（７５ｍｇ、収率３９％）を精製せずに使用した。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.89 (m, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.62 (m, 1 H), 2.41 (m, 2 H) および 2.08 (s, 3 H)。

【０２６５】

中間体Ｐ３０：１－シクロプロピルピロリジン－３－スルホンアミド

【化１０１】

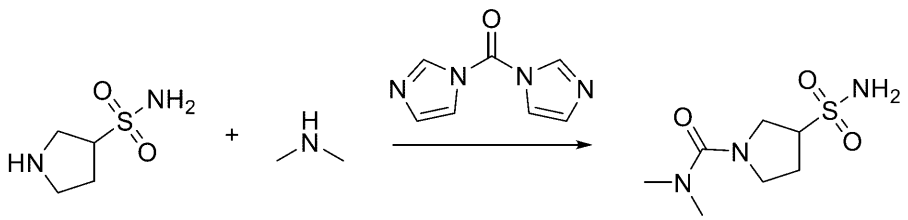


テトラヒドロフラン（５ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）中のピロリジン－３－スルホンアミド（１５０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）および１－（エトキシシクロプロポキシ）トリメチルシラン（０．４ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ、２．０当量）の懸濁液に、酢酸（０．１２ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ、２．２当量）を、その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（９４ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。反応混合物を一晩撹拌し、その後、真空濃縮した。粗製の物質をメタノールに溶解し、ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘにコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびトリメチルアミン：メタノール混合物（１：１比）を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（７５ｍｇ、収率３９％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.79 (s, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 2.98 (t, 1 H), 2.80 (t, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.58 (q, 1 H), 2.01 (q, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 0.28 (m, 2 H) および 0.38 (m, 2 H)。

【０２６６】

中間体Ｐ３１：Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－スルファモイルピロリジン－１－カルボキサミド

【化１０２】



アセトニトリル（１０ｍＬ）中のカルボニルジイミダゾール（２６９ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩（１２２ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、０．９当量

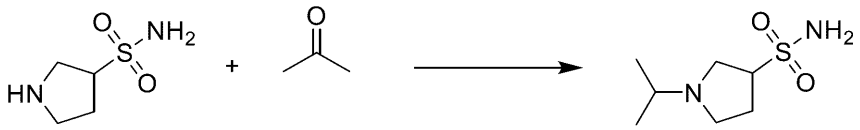
）を添加した。得られた溶液を室温で１．５時間撹拌し、その後、トリエチルアミン（０．３ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ、１．２当量）およびピロリジン－３－スルホンアミド（２５０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３時間撹拌した後、追加のトリエチルアミン（０．３ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ、１．２当量）を懸濁液に添加した。一晩撹拌した後、さらなるカルボニルジイミダゾール（２６９ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびテトラヒドロフラン中の２Ｍジメチルアミン（０．８３ｍＬ、１．６６ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。反応混合物を５０℃まで一晩加熱し、その後、さらなるジメチルアミン（テトラヒドロフラン中の２Ｍ； ０．８３ｍＬ、１．６６ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。一晩加熱した後、さらなるジメチルアミン（テトラヒドロフラン中の２Ｍ；４．２ｍＬ、８．３ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。反応混合物を再度、一晩加熱した。冷却して、反応混合物を真空濃縮した。粗製の物質をメタノールに溶解し、ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘにコーティングし、その後、ジクロロメタンおよびメタノール中の３．５Ｍアンモニアの混合物を溶離液として用いたシリカゲルの順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えたが、それはまだ完全に純粋ではなかった（３５ｍｇ、収率１５％）。生成物を、そのままの状態で使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.19 (s, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 2.73 (s, 6 H) および 2.02 (m, 2 H)。

【０２６７】

中間体Ｐ３２：１－イソ－プロピルピロリジン－３－スルホンアミド

【化１０３】



ピロリジン－３－スルホンアミドおよびアセトンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製したが、トリエチルアミンを必要としなかった。表題化合物（１３０ｍｇ、収率６７％）を精製せずに使用した。

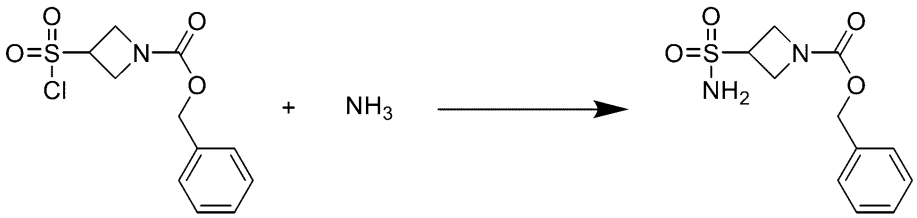
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.76 (m, 1 H), 3.23 (t, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.21 (m, 2 H) および 1.17 (m, 6 H)。

【０２６８】

中間体Ｐ３３：アゼチジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：ベンジル　３－スルファモイルアゼチジン－１－カルボキシラート

【化１０４】



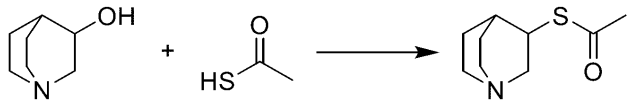
水酸化アンモニウム（水中の２５％；２２ｍＬ、７３ｍｍｏｌ、１０．０当量）を、ベンジル　３－（クロロスルホニル）アゼチジン－１－カルボキシラート（２．１ｇ、７．３ｍｍｏｌ、１．０当量）に添加した。懸濁液を室温で２０分間撹拌して、透明な溶液を与え、その後、塩酸（２Ｍ、水性）を用いて反応混合物をｐＨ８～９に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水して濾過し、その後、真空濃縮して表題化合物（１．５２ｇ、５．６２ｍｍｏｌ、収率７７％）を与え、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.38 (m, 5 H), 5.18 (s, 4 H), 4.40 (m, 4 H) および 4.00 (m, 1 H)。

【０２６９】
ステップＢ：アゼチジン－３－スルホンアミド
【化１０５】



酢酸エチル（３０ｍＬ）中のベンジル　３－スルファモイルアゼチジン－１－カルボキシラート（１．５２ｇ、５．６２ｍｍｏｌ、１．０当量）の懸濁液を、窒素の流れでフラッシュした後、Ｐｄ／Ｃ（１０ｗｔ％負荷、５９５ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加し、その後、フラスコを水素でフラッシュした。反応混合物を水素雰囲気下で（バルーン）２０時間加熱還流した。冷却して懸濁液をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）５４５で濾過して、Ｃｅｌｉｔｅをメタノールで大規模に洗浄した。濾液をひとまとめにして真空濃縮し、表題化合物（５４１ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ、収率７０％）を与えて、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.91 (br s, 2 H), 4.08 (m, 1 H), 3.74 (t, 2 H) および 3.63 (t, 2 H)。
【０２７０】
中間体Ｐ３４：クヌクリジン－３－スルホンアミド
ステップＡ：（クヌクリジン－３－イル）エタンチオアート
【化１０６】



アイスバスで冷却されたテトラヒドロフラン（６４ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（４．１２ｇ、１５．７ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート（３．１ｍＬ、１５．７ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。透明の黄色溶液を１０分間撹拌すると、その間に沈殿が出現した。３－キヌクリジノール（１．０ｇ、７．８６ｍｍｏｌ、１．０当量）を、次にチオ酢酸（１．２ｍＬ、１５．７ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、その後、アイスバスを取り外して、緑色溶液を２．５時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、粗製の材料を、ジクロロメタンおよびメタノールを溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を与えた（５８１ｍｇ、収率４０％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3.71 (m, 1 H), 2.97 (m, 5 H), 2.77 (dd, 1 H), 2.33 (s, 3 H) 1.92 (m, 1 H), 1.81 (m, 3 H) および 1.57 (m, 1 H)。
【０２７１】
ステップＢ：クヌクリジン－３－スルホンアミド
【化１０７】



アセトニトリル（７．０ｍＬ）中のＮ－クロロスクシンイミド（１．７ｇ、１２．５ｍｍｏｌ、４．０当量）の懸濁液に、塩酸（水性、２Ｍ、１．２ｍＬ、２．５０ｍｍｏｌ、

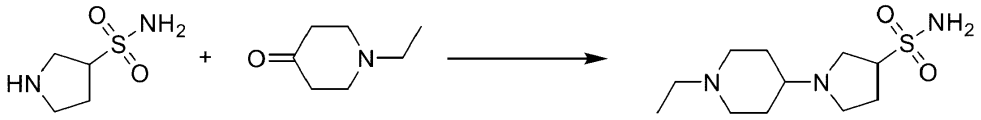
０．８当量）を添加した。その溶液をアイスバスで冷却し、その後、アセトニトリル（３．０ｍＬ）中のＳ－（キヌクリジン－３－イル）エタンチオアート（５８１ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を添加して、アイスバスを取り外した。反応混合物を４５分間撹拌し、その後、水酸化アンモニウム（水中の２５ｗｔ％；２５ｍＬ、１６０ｍｍｏｌ、５１当量）の溶液に滴加した。混合物を１０分間撹拌し、その後、真空濃縮した。得られた固体をメタノールに懸濁させ、濾過して濾液を真空濃縮した。粗製の物質を、水およびメタノールを溶離液として用いた逆相フラッシュクロマトグラフィー（「実験方法」、「精製方法１」参照）により精製して、表題化合物の不純物を与えた（４３ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、収率７％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 3.74 (m, 1 H), 3.55 (m, 4 H), 3.01 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.38 (m, 2 H), 2.23 (m, 2 H) および 2.01 (m, 1 H)。

【０２７２】

中間体Ｐ３５：１－（１－エチルピペリジン－４－イル）ピロリジン－３－スルホンアミド

【化１０８】



ピロリジン－３－スルホンアミドおよび１－エチル－４－ピペリドンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製したが、トリエチルアミンを必要としなかった。粗製の化合物を、ジクロロメタン、およびメタノール中の３．５Ｍアンモニアの混合物を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を与えた（２１７ｍｇ、収率８３％）。

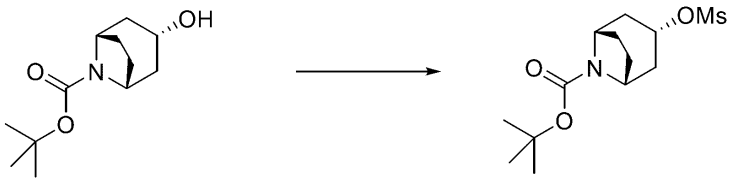
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.81 (s, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.00 (m, 3 H), 2.65 (m, 4 H), 2.44 (m, 3 H), 2.08 (br s, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.49 (br s, 2 H) および 1.07 (t, 3 H)。

【０２７３】

中間体Ｐ３６：（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－８－イソプロピル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－３－（（メチルスルホニル）オキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート

【化１０９】



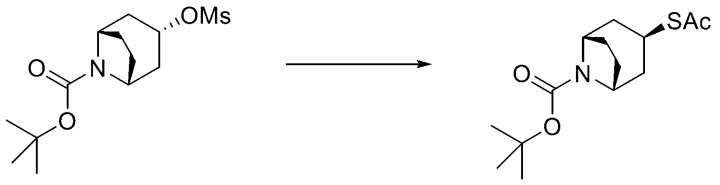
ジクロロメタン（６６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－エキソ－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（３．０ｇ、１３．２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．０ｍＬ、１７．２ｍｍｏｌ、１．３当量）の混合物に、塩化メタンスルホニル（１．１ｍＬ、１４．５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応混合物を室温で２．５時間撹拌し、その後、溶液を水で２回、ブラインで１回洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空濃縮し、表題化合物を与えた（４．０８ｇ、１３．２ｍｍｏｌ、定量的収率）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 5.08 (m, 1 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.10 (br d, 4 H), 1.82 (br s, 2 H), 1.63 (d, 2 H) および 1.44 (s, 9 H)。

【０２７４】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－３－（アセチルチオ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート

【化１１０】



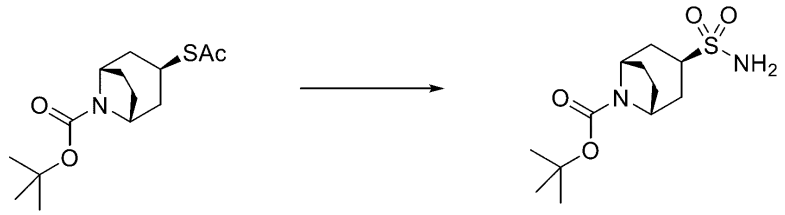
ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）およびアセトニトリル（１３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－３－（（メチルスルホニル）オキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（４．０８ｇ、１３．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、チオ酢酸カリウム（４．５２ｇ、３９．６ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を１時間加熱還流し、その後、室温まで放冷した。ブラインおよび酢酸エチルを溶液に添加し、徹底して混合した後、有機層を分離して、ブラインで２回洗浄し、脱水し（硫酸ナトリウムで）、濾過して真空濃縮した。粗製の材料を、酢酸エチルおよびヘプタンを溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を与えた（２．９５ｇ、収率７８％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.20 (br s, 2 H), 3.98 (t, 1 H), 2.42 (br s, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.98 (m, 4 H), 1.64 (m, 2 H) および 1.44 (s, 9 H)。

【０２７５】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－３－スルファモイル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート

【化１１１】



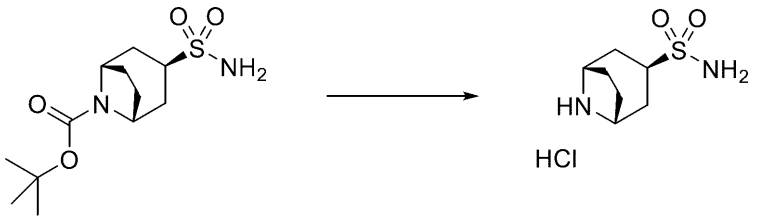
水（１０．３ｍＬ）および酢酸（１０３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－３－（アセチルチオ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（２．９５ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（４．１ｇ、３０．９ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、その後、約２０～３０ｍＬに濃縮した後、得られた溶液を水酸化アンモニウム（水中の２５ｗｔ％；４００ｍＬ）の溶液に滴加し、その後、室温で１０分間撹拌した。その溶液をその後、塩酸（水性、１Ｍ）でｐＨ７～８に酸性化して、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空濃縮し、表題化合物の不純物を与え（３８７ｍｇ、収率１２％）、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.33 (br s, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 2.00 (m, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H) および 1.44 (s, 9 H)。

【０２７６】

ステップＤ：（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド塩酸

【化１１２】



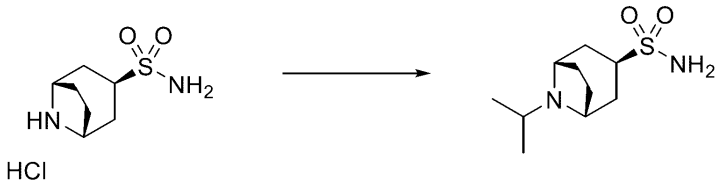
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－３－スルファモイル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（３８７ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、塩酸（ジオキサン中に４Ｍ、３．３ｍＬ、１３．３ｍｍｏｌ、１０．０当量）を添加した。その溶液を室温で１．５時間撹拌した。その後、溶媒をデカンテーションして、ジクロロメタンを添加し、その後、再度デカンテーションした。これにより、表題化合物の不純物を与え（２００ｍｇ、収率６６％）さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 9.40 (br s, 1 H), 9.20 (br s, 1 H), 6.93 (br s, 2 H), 4.01 (m, 2 H), 3.32 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 1.98 (m, 6 H) および 1.79 (m, 1 H)。

【０２７７】

ステップＥ：（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－８－イソプロピル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド

【化１１３】



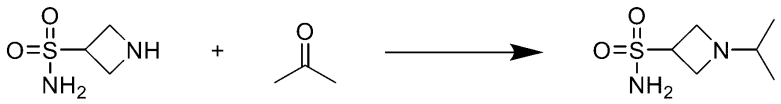
（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド塩酸塩およびアセトンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製したた。粗製の化合物を、ジクロロメタン、およびメタノール中の３．５Ｍアンモニアの混合物を溶離液として使用した順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（２２ｍｇ、収率２１％）を不均質状態で与え、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.61 (s, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 3.12 (m, 2 H), 1.82 (m, 4 H), 1.50 (m, 4 H) および 0.97 (d, 6 H)。

【０２７８】

中間体Ｐ３７：１－イソ－プロピルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化１１４】



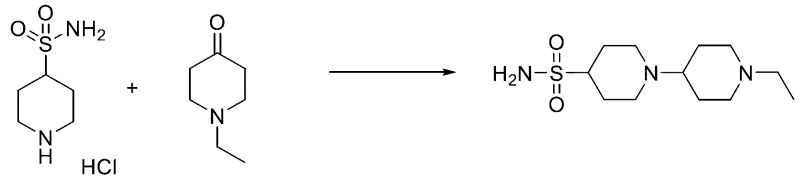
アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３３）およびアセトンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製したが、トリエチルアミンを必要としなかった。表題化合物（１２ｍｇ、収率６％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.87 (br s, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.39 (m, 2 H), 3.23 (t, 2 H), 2.32 (m, 1 H) および 0.81 (d, 6 H)。

【０２７９】

中間体Ｐ３８：１’－エチル－［１，４’－ビピペリジン］－４－スルホンアミド

【化１１５】



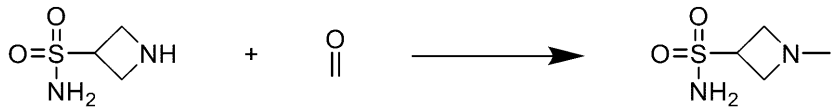
アセトニトリル（１４ｍＬ）中の４－ピペリジン スルホンアミド塩酸（０．３５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、トリエチルアミン（０．１７ｇ、０．２４ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）と共に３０分間撹拌した。これに、１－エチル－４－ピペリドン（０．２１ｇ、０．２３ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．４３ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。撹拌を２０分間継続し、溶液を真空濃縮した。粗製の材料をメタノール中のジクロロメタン／メタノール／７Ｎアンモニア（１：１：１）数ｍＬに懸濁させて、クロマトグラフィー（４０ｇ Ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ SiO_2 カートリッジのシリンジフィルターに通して、ジクロロメタン中の５－３０％３．５Ｎアンモニア／メタノールで溶出）により精製して、表題化合物を与えた（２９０ｍｇ、収率９０％）。

^{1}H NMR (CD3OD): δ = 3.09 (m, 4 H), 2.88 (m, 1 H), 2.52 (q, 2 H), 2.40 (m, 1 H), 2.27 (m, 2 H), 2.15 (m, 4 H), 1.84 (m, 4 H), 1.64 (m, 2 H) および 1.13 (t, 3 H)。

【０２８０】

中間体Ｐ３９：１－メチルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化１１６】



アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３３）およびホルムアルデヒドから、１－メチルピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ２７）について記載された通り調製した。粗製の化合物を、ジクロロメタン、およびメタノール中の３．５Ｍアンモニアの混合物を溶離液として用いたシリカゲルの順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を与えた（２４ｍｇ、収率１６％）。

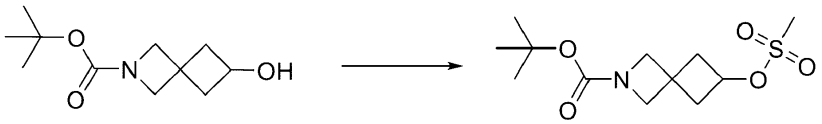
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.08 (m, 1 H), 3.91 (t, 2 H), 3.87 (t, 2 H) および 2.54 (s, 3 H)。

【０２８１】

中間体Ｐ４０：２－エチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミド

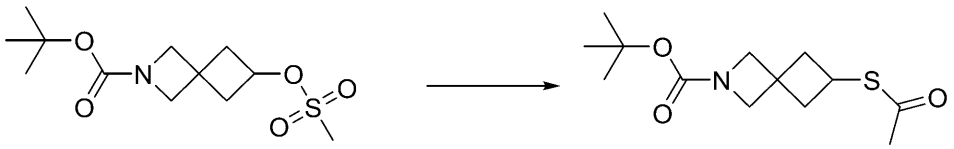
ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル ６－（（メチルスルホニル）オキシ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート

【化１１７】

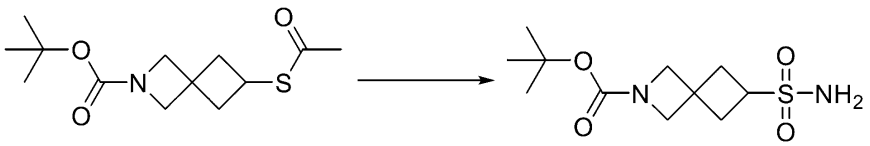


ジクロロメタン（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル ６－ヒドロキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（２ｇ、９．４ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（２．６ｍＬ、１８．８ｍｍｏｌ）を添加した。その溶液を０℃に冷却し、ジクロロメタン（５ｍＬ）中の塩化メタンスルホニル（０．８ｍＬ、１０．３ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。混合物を室温で１８時間撹拌し、その後、水およびブラインで洗浄し、乾燥させて（硫酸ナトリウム）、濾過して蒸発させ、表題化合物（２．７ｇ、収率１００

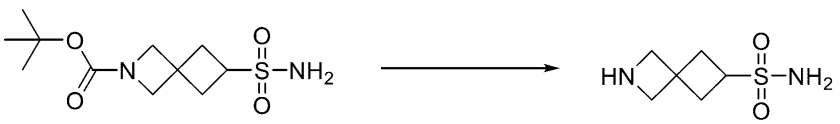
%）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.89 (m, 1 H), 3.94 (s, 4 H), 2.99 (s, 3 H), 2.70 (m, 2 H), 2.48 (m, 2 H) および 1.44 (s, 9 H)。
【０２８２】
ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル　６－（アセチルチオ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート
【化１１８】



アセトニトリル（１０ｍＬ）およびジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　６－（（メチルスルホニル）オキシ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（１ｇ、３．４ｍｍｏｌ）の溶液に、チオ酢酸カリウム（１．５７ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１８時間加熱還流し、冷却して、水（２００ｍＬ）および酢酸エチル（１００ｍＬ）に注いだ。混合物を分離して、水層を酢酸エチルで抽出した。ひとまとめにした有機層を水（４回）およびブラインで洗浄した後、乾燥させて（硫酸ナトリウム）、濾過して真空蒸発させ、表題化合物を褐色油状物として与えた（１ｇ、収率１００％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3.96 (s, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.18 (m, 2 H) および 1.42 (s, 9 H)。
【０２８３】
ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル　６－スルファモイル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート
【化１１９】



ｔｅｒｔ－ブチル　６－（アセチルチオ）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（６５０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）、酢酸（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）の混合物を、氷／水で冷却した。Ｎ－クロロスクシンイミド（９６０ｍｇ、７．８ｍｍｏｌ）を、１０分間かけて少量ずつ添加した。その後、反応混合物を室温で１時間撹拌した後、冷温水性水酸化アンモニウム（５０ｍＬ、２５％）に注いだ。混合物を室温で１８時間撹拌した後、溶媒を真空蒸発させて、残渣をテトラヒドロフランで研和し、デカンテーションした。ひとまとめにしたテトラヒドロフラン層を蒸発させて、残渣を、ジクロロメタン／メタノール（９：１）を溶離液として用いてシリカで精製した。表題化合物を白色泡状物として得た（２４０ｍｇ、収率３６％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.87 (br s, 2 H), 3.96 (s, 4 H), 3.72 (m, 1 H), 2.62 (m, 4 H) および 1.44 (s, 9 H)。
【０２８４】
ステップＤ：２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミド
【化１２０】



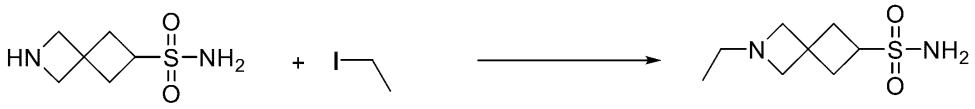
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　６－スルファモイル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシラート（２４０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２６ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を４８時間撹拌し、溶媒を蒸発させた。残渣をメタノールに溶解し、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ　４１０イオン交換樹脂で精製して、表題化合物（１００ｍｇ、収率６７％）を淡黄色油状物として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.93 (s, 4 H), 3.66 (m, 1 H) および 2.64 (m, 4 H)。

【０２８５】

ステップＥ：２－エチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミド

【化１２１】



ヨウ化エチルおよび２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミドから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。粗製の材料を、酢酸エチルおよびメタノール（９：１）を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物をトリエチルアミン塩との混合物として与えた。粗生成物をメタノールに溶解し、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ　４１０で濾過した。溶媒を蒸発させて、表題化合物を与えた（８ｍｇ、収率１５％）。

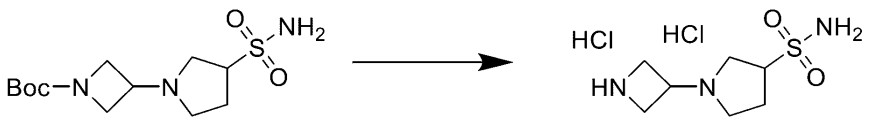
^{1}H NMR (CD_3 OD): δ = 3.67 (m, 1 H), 3.24 (d, 4 H), 2.50 (d, 4 H), 2.43 (q, 2 H) および 0.95 (t, 3 H)。

【０２８６】

中間体Ｐ４１：１－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）ピロリジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：１－（アゼチジン－３－イル）ピロリジン－３－スルホンアミド二塩酸塩

【化１２２】



ジクロロメタン（２４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（３－スルファモイルピロリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート（７２６ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ジオキサン中の塩酸（４Ｍ、６．０ｍＬ、２３．８ｍｍｏｌ、１０．０当量）を添加した。反応混合物を１．５時間撹拌し、その後、真空濃縮して、表題化合物を二塩酸塩として与え（７７４ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ、収率１００％）、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 9.60 (br s, 1 H), 9.17 (br s, 1 H), 7.24 (s, 2 H), 4.34 (m, 4 H), 4.11 (m, 3 H), 3.91 (m, 2 H) および 2.23 (m, 4 H)。

【０２８７】

ステップＢ：１－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）ピロリジン－３－スルホンアミド

【化１２３】



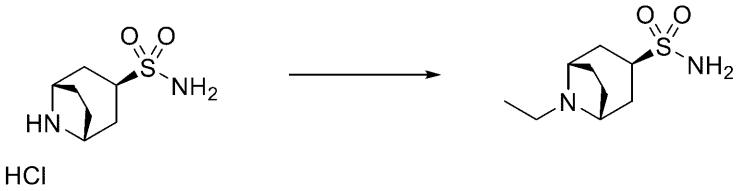
１－（アゼチジン－３－イル）ピロリジン－３－スルホンアミド二塩酸塩およびアセトンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製したが、２．５当量のトリエチルアミンを必要とした。粗製の化合物を、ジクロロメタン、およびメタノール中の３．５Ｍアンモニア混合物を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を与えた（９４ｍｇ、収率３８％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.91 (s, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 3.24 (t, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 2.90 (m, 3 H), 2.52 (m, 2 H), 2.38 (q, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.01 (m, 2 H) および 0.81 (d, 6 H)。

【０２８８】

中間体Ｐ４２：（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－８－エチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド

【化１２４】



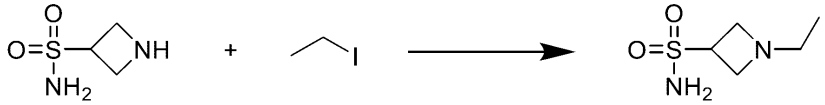
ヨードエタンおよび（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド塩酸塩から、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。表題化合物（３６ｍｇ、収率４１％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.63 (br s, 2 H), 3.97 (br s, 2 H), 3.10 (q, 2 H), 2.98 (br s, 1 H), 2.58 (m, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 2.11 (m, 4 H) および 1.11 (m, 3 H)。

【０２８９】

中間体Ｐ４３：１－エチルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化１２５】



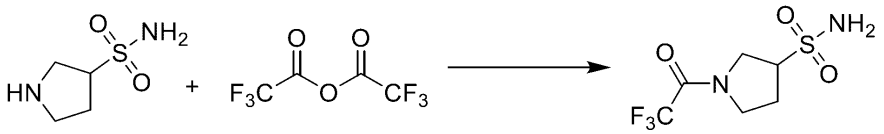
アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３３）およびヨウ化エチルから、１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６）について記載された通り調製した。これにより、表題化合物の不純物を与え（１５ｍｇ、収率９％）、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.11 (m, 1 H), 3.81 (t, 2 H), 3.62 (t, 2 H), 2.74 (q, 2 H) および 1.02 (t, 3 H)。

【０２９０】

中間体Ｐ４４：１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピロリジン－３－スルホンアミド

【化１２６】



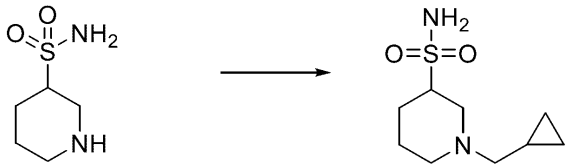
ピロリジン－３－スルホンアミドおよび無水ビス－トリフルオロ酢酸から、１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）について記載された通り調製した。これにより、表題化合物を与え（７２ｍｇ、収率３６％）、

さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.08 (m, 1 H), 3.91 (m, 3 H), 3.63 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H) および 2.38 (m, 1 H)。

【０２９１】

中間体Ｐ４５：１－（シクロプロピルメチル）ピペリジン－３－スルホンアミド

【化１２７】

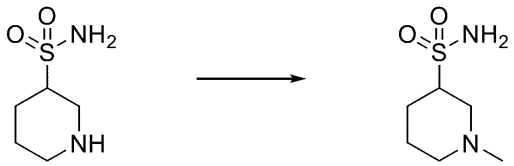


ピペリジン－３－スルホンアミド塩酸塩（０．５ｇ、３．２ｍｍｏｌ）およびヨードメチル－シクロプロパン（０．２９ｍＬ、０．５８ｇ、３．２ｍｍｏｌ）を用いて、１－エチルピペリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１５）について記載された通り調製して、カラム精製の後、表題化合物を与えた（０．２８ｇ、１．２６ｍｍｏｌ、収率４０％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3.41 (br d, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 2.96 (br d, 1 H), 2.44 (t, 1 H), 2.36 (d, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.71 (m, 2 H), 0.90 (m, 1 H), 0.57 (m, 2 H) および 0.15 (m, 2 H) 。

【０２９２】

中間体Ｐ４６：１－メチルピペリジン－３－スルホンアミド

【化１２８】

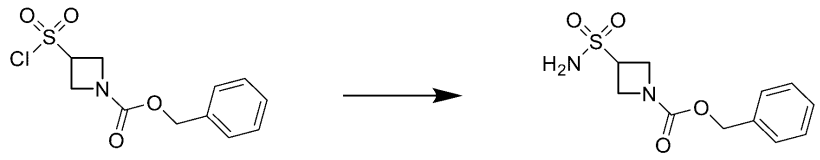


ピペリジン－３－スルホンアミド塩酸塩（０．５ｇ、３．２ｍｍｏｌ）およびヨウ化エチル（０．２０ｍＬ、０．４５ｇ、３．２ｍｍｏｌ）を用いて、１－エチルピペリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１５）について記載された通り調製して、表題化合物を与えた（０．２４ｇ、１．３５ｍｍｏｌ、収率４３％）。粗製の生成物を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.2-3.4 (m, 3 H), 2.97 (br d, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.38 (br t, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 1.90 (br d, 1 H) および 1.5-1.8 (m, 2 H)。

【０２９３】

中間体Ｐ４７：ベンジル　３－スルファモイルアゼチジン－１－カルボキシラート

【化１２９】



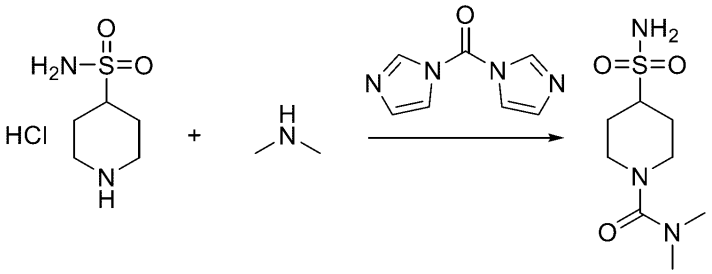
０℃のジクロロメタン（３０ｍＬ）中のベンジル　３－（クロロスルホニル）アゼチジン－１－カルボキシラート（２．０ｇ，６．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アンモニア（メタノール中の７Ｎ、３０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を一晩撹拌し、室温まで緩やかに昇温させ、その後、白色固体に濃縮してＴＨＦで研和し、得られた表題化合物を濾過により白色固体として単離して（収率９５％）、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.3 (m, 5 H), 5.05 (d, 2 H), 4.25 (m, 2 H), 4.13 (m, 2 H

) および 2.47 (m, 1 H)。

【０２９４】

中間体Ｐ４８：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド

【化１３０】



アセトニトリル（１０ｍＬ）中のカルボニルジイミダゾール（１６２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩（８１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加して、溶液を室温で一晩撹拌した。トリエチルアミン（０．４２ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ、３．０当量）およびピペリジン－４－スルホンアミド塩酸（２００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を懸濁液に添加した。反応混合物を一晩撹拌し、さらにテトラヒドロフラン（０．５ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）中のカルボニルジイミダゾール（１６２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．４２ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ、３．０当量）および２Ｍジメチルアミンを添加した。一晩撹拌した後、追加のテトラヒドロフラン中の２Ｍジメチルアミン（２ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。その後、反応混合物を室温で３日間撹拌した後、マイクロ波バイアルに移して、さらなるテトラヒドロフラン中２Ｍジメチルアミン（２．０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加した。バイアルを５０℃まで一晩加熱し、その後、真空濃縮した。粗製の物質をメタノールに溶解し、ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘにコーティングし、その後、ジクロロメタンおよびトリエチルアミン－メタノール混合物（１：１比）を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を与えた（７３ｍｇ、収率３１％）。

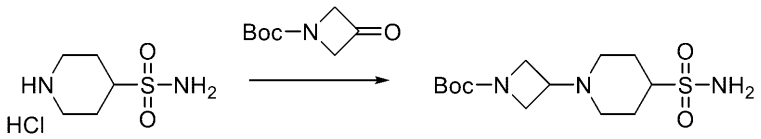
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.72 (s, 2 H), 3.60 (d, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 2.72 (m, 8 H), 1.94 (d, 2 H), 1.52 (m, 2 H)。

【０２９５】

中間体Ｐ４９：１－（１－イソプロピル－アゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－スルファモイルピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化１３１】

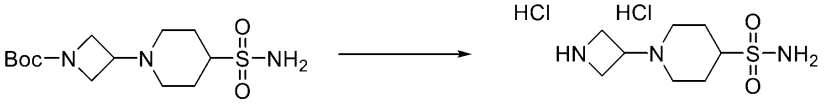


２当量のトリエチルアミンを用い、ピペリジン－４－スルホンアミド塩酸塩（０．３５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）および１－Ｂｏｃ－アゼチジノン（０．２８ｇ、１．６ｍｍｏｌ）から、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。粗製の化合物を、ジクロロメタン、およびメタノール中の３．５Ｍアンモニアの混合物を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色ワックス状固体として与えた（２３６ｍｇ、収率４７％）。

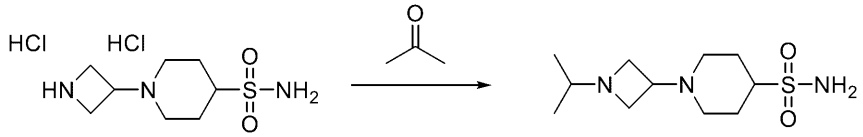
HPLC-MS: 100% (ELSD) , M 319+1 (ACPI pos.)

^{1}H NMR (メタノール-d4): δ = 4.37 (s, 2H), 3.94 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 2H), 3.09 (tt, J = 7.1, 5.3 Hz, 1H), 3.00 - 2.81 (m, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.70 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)。

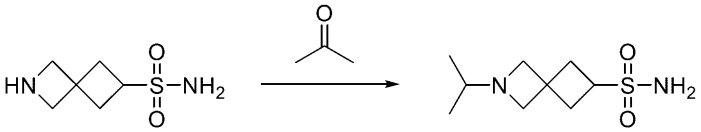
【０２９６】
ステップＢ：１－（アゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド二塩酸塩
【化１３２】



ステップＡのｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－スルファモイルピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート（０．２３ｇ、０．７ｍｍｏｌ）をジオキサン中のＨＣｌ（４Ｎ、９ｍＬ、３６ｍｍｏｌ）に懸濁させて、周囲温度で２０時間撹拌した。溶媒を真空蒸発させて、残渣をジオキサン（２５ｍＬ）で１回、逆抽出して、粗生成物を与え（２５０ｍｇ、定量的収率）、そのままの状態で次のステップで用いた。
HPLC-MS: 97% (ELSD), M 291+1 (ACPI pos.)
^{1}H NMR (メタノール-d4): δ = 4.72 - 4.57 (m, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 3H), 3.61 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.26 (dd, J = 11.1, 4.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.44 (dd, J = 14.3, 3.1 Hz, 2H), 2.24 (t, 1H), 1.61 (s, 1H)。
【０２９７】
ステップＣ：１－（１－イソプロピル－アゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド
【化１３３】

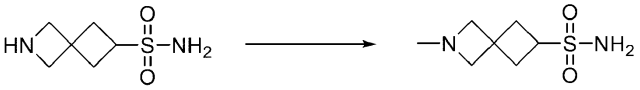


ステップＢの１－（アゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド二塩酸塩（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）およびアセトン（０．０３ｍＬ、２２ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）から、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された手順により調製して、カラムクロマトグラフィーの後、表題化合物を白色固体として得た（７０ｍｇ、収率８７％）。
HPLC-MS: 59+40%(ELSD)は２つのピークを示し、両者ともM 262+1(ACPI pos.)を有した。
^{1}H NMR (メタノール-d4): δ = 3.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 6H), 2.49 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 2.13 (ddd, J = 12.0, 4.2, 2.2 Hz, 2H), 1.88 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 2H), 1.77 (qd, J = 12.1, 3.5 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。
【０２９８】
中間体Ｐ５０：２－イソプロピル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミド
【化１３４】

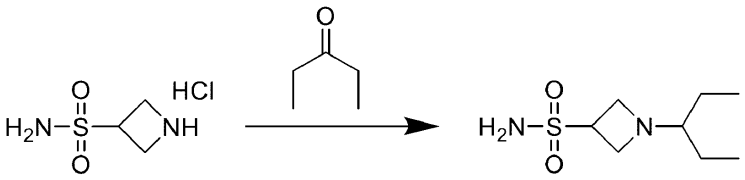


アセトニトリル（５ｍＬ）中の２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミド（５０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）およびアセトン（２５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８９ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、その後、真空濃縮した。粗製の材料をメタノールに溶解して、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ　４１０イオン交換樹脂で処理した。混合物を濾過し、メタノールを蒸発させた。残渣をＴＨＦで研和した。混合物

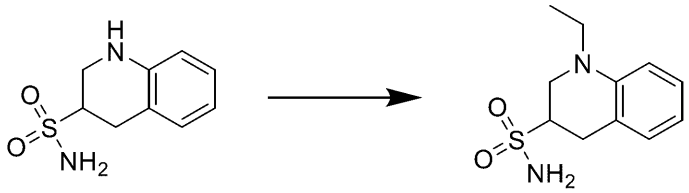
を濾過し、ＴＨＦを蒸発させて、表題化合物を与え（４０ｍｇ、収率６５％）、そのままの状態で使用した。
^{1}H NMR (CD3OD): δ = 3.71 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 2.53 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 0.93 (d, 6H)。
【０２９９】
中間体Ｐ５１：２－Ｍｅｔｈｙｌ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミド
【化１３５】



アセトニトリル（５ｍＬ）中の ２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミド（５０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（３２μＬ、水中に３７％、０．４３ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、その後、真空濃縮した。粗製の材料をメタノールに溶解して、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ４１０イオン交換樹脂で処理した。混合物を濾過し、メタノールを蒸発させた。残渣をＴＨＦで研和した。混合物を濾過し、ＴＨＦを蒸発させて、表題化合物を与え（４０ｍｇ、収率７４％）、そのままの状態で使用した。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.71 (m, 1H), 3.37 - 3.21 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)。
【０３００】
中間体Ｐ５２：１－（ペンタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化１３６】

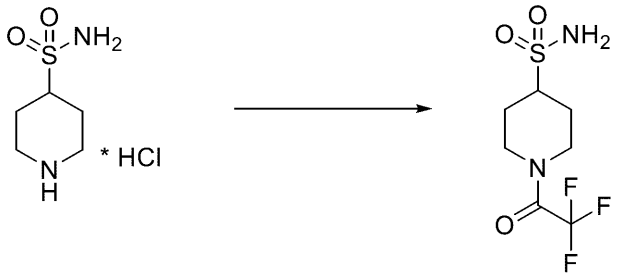


アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および３－ペンタノンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（２０ｍｇ、収率１２％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.86 (s, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.42 (t, 2 H), 3.21 (t, 2 H), 2.03 (m, 1 H), 1.24 (m, 4 H), 0.74 (m, 6 H)。
【０３０１】
中間体Ｐ５３：１－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－３－スルホンアミド
【化１３７】

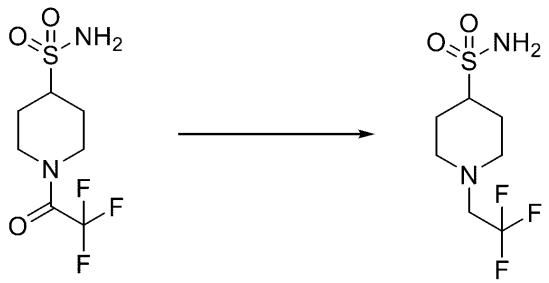


１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－３－スルホンアミド、アセトンおよび酢酸から、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製したが、トリエチルアミンを必要としなかった。表題化合物（２７ｍｇ、収

率１１％）をさらに精製せずに使用した。予期されたイソプロピル類似体は、単離されなかった。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 7.09 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 4.52 (br s, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.17 (t, 3H)。
【０３０２】
中間体Ｐ５４：１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－スルホンアミド
ステップＡ：１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド
【化１３８】



ピペリジン－４－スルホンアミド塩酸塩（６００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、アセトニトリル（１２ｍＬ）中のトリエチルアミン（０．７５ｍＬ、０．５４ｇ、５．４ｍｍｏｌ）と共に３０分間撹拌した。このスラリーに、無水トリフルオロ酢酸（０．３８ｍＬ、０．５７ｇ、２．７ｍｍｏｌ）を添加して、２０時間撹拌を継続した。混合物を真空濃縮して、残渣をメタノールに溶解し、その後、シリカカラム（４０ｇ）にアプライして、ＤＣＭ中の０－３０％メタノールで溶出して、ビストリフルオロアセチル化副生物が混入した１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミドを与えた（１８２ｍｇ、収率２６％）。これを、そのままの状態で次のステップで使用した。
HPLC-MS: 76% (ELSD), M 260+1 (ACPI pos.)。
ビストリフルオロアセチル化副生物ではHPLC-MS: 23% (ELSD), M 356+1 (ACPI pos.)。
^{1}H NMR (メタノール-d4): δ = 7.39 (s, 1H), 4.64 - 4.47 (m, 1H), 4.10 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.51 (tt, J = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 3.22 (dt, J = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 2.87 (td, J = 13.0, 2.9 Hz, 1H), 2.21 (ddt, J = 20.3, 13.9, 3.2 Hz, 2H), 1.78 (ddtt, J = 24.0, 16.4, 7.6, 4.4 Hz, 2H)。
【０３０３】
ステップＢ：１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－スルホンアミド
【化１３９】



ステップＡ（６５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミドをＴＨＦ（３．２５ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。この溶液に、ボラン－ＤＭＳ－アダクト（９４％、９．９Ｍ，０．１０ｍＬ、１．０１ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、その後、混合物を４時間加熱還流し、次に、週末にわたり

室温まで放冷した。この混合物を、気体発生がもはや可視でなくなるまでＭｅＯＨでクエンチし、その後、真空蒸発させて、メタノールで２回逆抽出した。真空乾燥させて、粗生成物を透明油状物として与え（微かなＤＭＳ臭）、ＤＣＭ中のＩＳＣＯ　５－３０％ＭｅＯＨ（３．５Ｎ　ＮＨ$_3$）により精製して、表題化合物（３１ｍｇ、収率５６％）を与えた。

HPLC-MS: 100%（ELSD）, M 246+1（ACPI pos.）

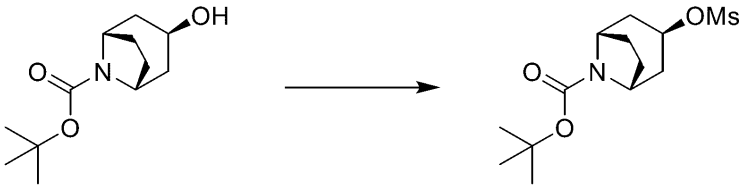
^{1}H NMR (メタノール-d4): δ = 3.16 - 3.00 (m, 4H), 2.88 (tt, J = 12.2, 3.8 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 12.0, 2.5 Hz, 2H), 2.08 (dt, J = 13.1, 2.9 Hz, 2H), 1.80 (qd, J = 12.4, 4.1 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.00 - 0.81 (m, 1H)。

【０３０４】

中間体Ｐ５５：（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－８－イソプロピル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－３－（（メチルスルホニル）オキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート

【化１４０】



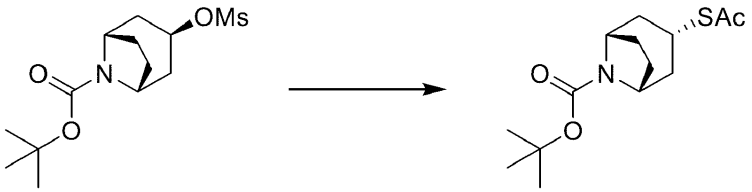
ｔｅｒｔ－ブチル　３－エンド－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラートから、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－３－（（メチルスルホニル）オキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（中間体Ｐ３６のステップＡ）について記載された通り調製して、表題化合物を与えた（３．３ｇ、収率８１％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 5.02 (t, 1H), 4.21 (br s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.03 (m, 8H), 1.45 (s, 9H)。

【０３０５】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－３－（アセチルチオ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート

【化１４１】



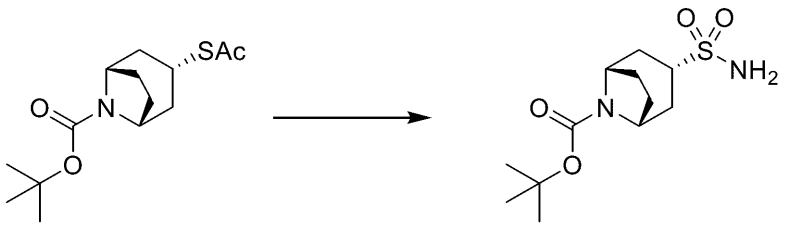
ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－３－（（メチルスルホニル）オキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラートから、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－３－（アセチルチオ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（中間体Ｐ３６のステップＢ）について記載された通り調製して、表題化合物を与えた（１．６５ｇ、収率５３％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.19 (br s, 2H), 3.87 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.79 (d, 6H), 1.45 (s, 9H)。

【０３０６】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－３－スルファモイル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート

【化１４２】



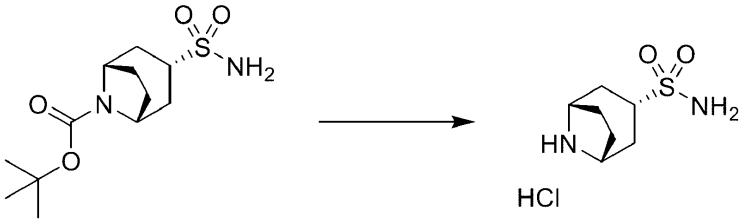
粗製の表題化合物をヘプタンおよび酢酸エチルを用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製したこと以外は、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－３－スルファモイル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラート（中間体Ｐ３６のステップＣ）について記載された通りで、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－３－（アセチルチオ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラートから調製して、表題化合物を与えた（２３５ｍｇ、収率１４％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.50 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.03 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

【０３０７】

ステップＤ：（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド塩酸

【化１４３】



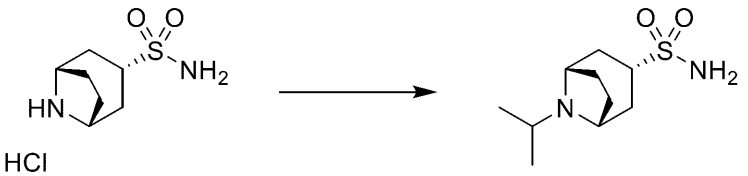
ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－３－スルファモイル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボキシラートから、（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド塩酸塩（中間体Ｐ３６のステップＤ）について記載された通り調製して、表題化合物を与えた（２０３ｍｇ、定量的収率）。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 9.28 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 6H), 1.82 (d, 1H)。

【０３０８】

ステップＥ：（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－８－イソプロピル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド

【化１４４】



粗製の化合物をジクロロメタン、およびメタノール中の７Ｍアンモニア混合物を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーにより精製したこと以外は、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通りで、（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド塩酸から調製して、表題化合物を与え（１５ｍｇ、収率１６％）さらに精製せずに使用した。

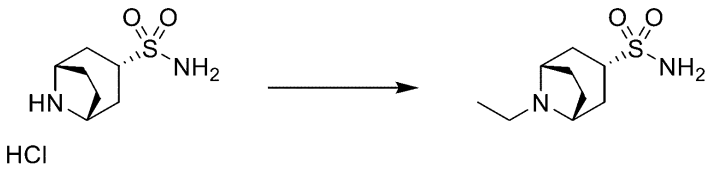
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.24 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.49 (m, 1H),

2.20 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.37 (d, 6H)。

【０３０９】

中間体Ｐ５６：（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－８－エチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド

【化１４５】



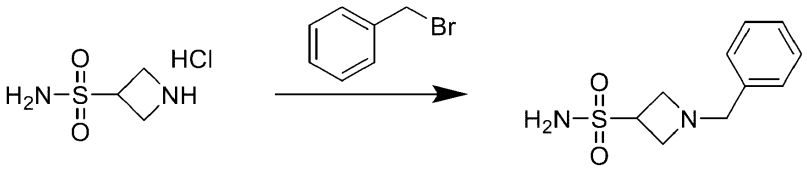
（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド塩酸塩から、１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６）について記載された通り調製して、表題化合物を与え（３０ｍｇ、収率３４％）、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (CD3OD): δ = 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.24 (m, 5H), 2.02 (m, 2H), 1.34 (m, 3H)。

【０３１０】

中間体Ｐ５７：１－ベンジルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化１４６】



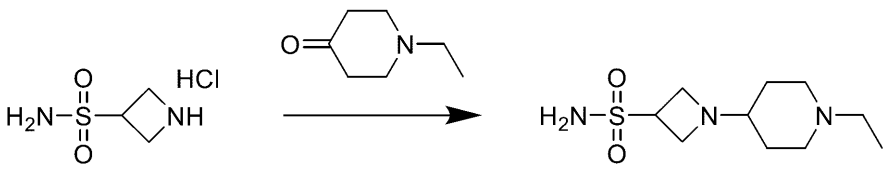
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および臭化ベンジルから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。表題化合物（５７ｍｇ、収率２５％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 7.24 (m, 5 H), 6.93 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.46 (t, 2 H), 3.35 (m, 2 H)。

【０３１１】

中間体Ｐ５８：１－（１－エチルピペリジン－４－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１４７】



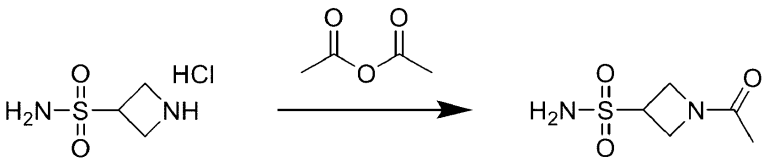
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および１－エチル－４－ピペリドンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１１１ｍｇ、収率４４％）をさらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.88 (s, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.42 (t, 2 H), 3.22 (t, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 2.27 (q, 2 H), 2.02 (m, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 1.57 (dd, 2 H), 1.09 (m, 2 H), 0.95 (t, 3 H)。

【０３１２】

中間体Ｐ５９：１－アセチルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化１４８】



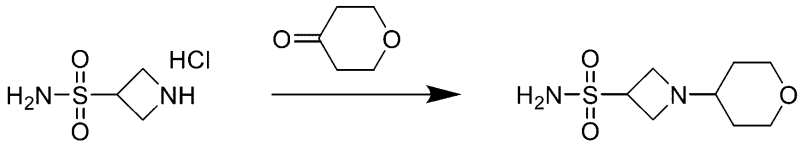
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸から、１－アセチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ７）について記載された通り調製した。表題化合物（３１ｍｇ、収率２０％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR（CD3OD）：δ = 4.57（m, 1 H），4.50（m, 2 H），4.36（m, 2 H），1.98（s, 3 H）.

【０３１３】

中間体Ｐ６０：１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１４９】



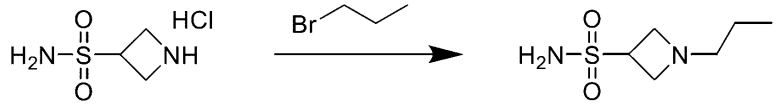
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１１２ｍｇ、収率５０％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.89 (s, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.77 (dt, 2 H), 3.44 (t, 2 H), 3.24 (m, 3 H), 2.98 (q, 1 H), 2.26 (tq, 1 H), 1.55 (dd, 2 H), 1.11 (m, 2 H)。

【０３１４】

中間体Ｐ６１：１－プロピルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化１５０】



アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および１－ブロモプロパンから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。表題化合物（１５ｍｇ、収率８％）を、さらに精製せずに使用した。

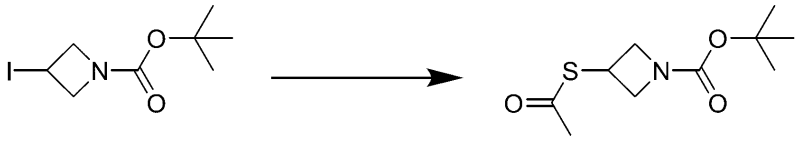
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.88 (s, 2 H), 3.87 (m, 1 H), 3.44 (t, 2 H), 3.22 (t, 2 H), 2.32 (t, 2 H), 1.24 (m, 2 H), 0.80 (t, 3 H)。

【０３１５】

中間体Ｐ６２：ｔｅｒｔ－ブチル　３－スルファモイルアゼチジン－１－カルボキシラート

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（アセチルチオ）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化１５１】



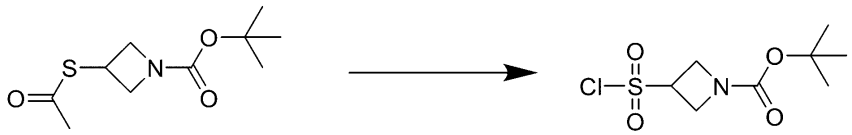
ジメチルホルムアミド（８３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－ヨードアゼチジン－１－カルボキシラート（１７．２ｇ、６０．８ｍｍｏｌ、１．０当量）およびチオ酢酸（８．７ｍＬ、１２１．６ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、炭酸セシウム（３９．６ｇ、１２１．６ｍｍｏｌ、２．０当量）を少量ずつ添加した。反応物は、この添加の間は発熱性であった。その後、反応混合物を７０℃まで１時間加熱し、完全な変換を与えた。混合物を水（６００ｍＬ）で希釈し、その後、ジエチルエーテル（６００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（６００ｍＬ）で２回、ブライン（５００ｍＬ）で１回洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。粗製の物質を、ヘプタンおよび酢酸エチルを溶離液として用いたシリカゲルの順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（８．７６ｇ、収率６２％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.35 (t, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 3.78 (dd, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.39 (s, 9 H)。

【０３１６】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（クロロスルホニル）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化１５２】



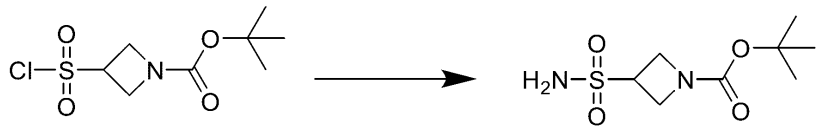
水（３８ｍＬ）および 酢酸（３８０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（アセチルチオ）アゼチジン－１－カルボキシラート（８．７６ｇ、３７．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（１５．２ｇ、１１３．７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。懸濁液を室温で２０分間撹拌して、透明溶液および完全な変換を与えた。反応混合物を水（６００ｍＬ）で希釈し、その後、ジクロロメタン（６００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（６００ｍＬ）で２回、ブライン（３００ｍＬ）で１回洗浄し、Na_2SO_4で脱水して濾過し、その後、有機層をさらに濃縮せずに、以後の反応のためにそのままの状態で使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.57 (m, 1 H), 4.38 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H)。

【０３１７】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－スルファモイルアゼチジン－１－カルボキシラート

【化１５３】



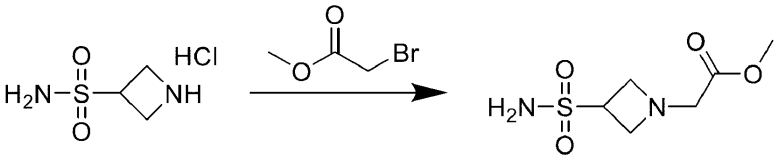
ジクロロメタン（６００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（クロロスルホニル）アゼチジン－１－カルボキシラート（最大３７．９ｍｍｏｌ）の溶液に、メタノール中の７Ｍアンモニア（５５ｍＬ、３７９ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。この透明溶液を、室温で３０分間撹拌した。懸濁液を真空濃縮した。粗製の物質をメタノールに溶解し、ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘにコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア（３．５Ｍ）の混合物を溶離液として用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（２．６７ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、２ステップで収率３０％）。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 7.18 (s, 2 H), 4.10 (m, 2 H), 3.98 (m, 3 H), 1.39 (s, 9 H)。

【０３１８】

中間体Ｐ６３：メチル　２－（３－スルファモイルアゼチジン－１－イル）アセタート

【化１５４】



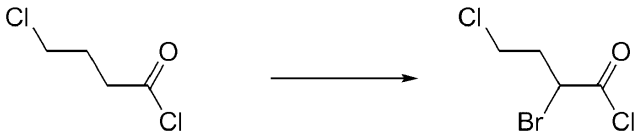
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびブロモ酢酸メチルから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。表題化合物（４３ｍｇ、収率２１％）を、さらに精製せずに使用した。^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.92 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.58 (m, 5 H), 3.41 (dd, 2 H), 3.29 (s, 2 H)。

【０３１９】

中間体Ｐ６４：１－イソプロピル－２－オキソピロリジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：２－ブロモ－４－クロロブタノイルクロリド

【化１５５】

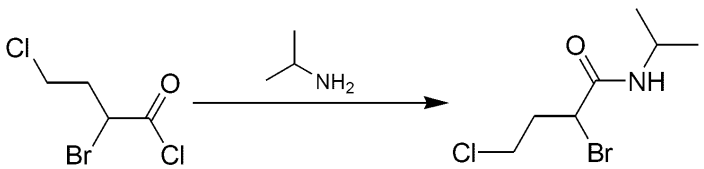


ＤＣＭ（４５ｍＬ）中の４－クロロブタノイルクロリド（２５ｇ、１７７．３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＢＳ（４７．３４ｇ、２６５．９７ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＳＯＣｌ$_2$（１．０５ｇ、８．８７ｍｍｏｌ、６４３．１３μＬ、０．０５当量）を、その後、ＨＢｒ（１．３３ｇ、６．５８ｍｍｏｌ、８９２．８６μＬ、４０％純度、０．０３７当量）を２５℃で添加した。混合物を５０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をヘキサン（３００ｍＬ）で希釈して、濾過した。濾液を真空濃縮して表題化合物（３５ｇ、粗製物）を与え、さらに精製せずに次のステップで用いた。^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.87-4.80 (m, 1 H), 3.76-3.74 (m, 2 H) および 2.59-2.44 (m, 2 H)。

【０３２０】

ステップＢ：２－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－イソプロピルブタンアミド

【化１５６】



ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－ブロモ－４－クロロブタノイルクロリド（２０ｇ、９０．９５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、プロパン－２－アミン（６．４５ｇ、１０９．１４ｍｍｏｌ、９．３８ｍＬ、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃まで昇温させて、２５℃でさらに１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮し、表題化合物を与えた（１９．１ｇ、７８．７５ｍｍｏｌ、収率８７％）。

【０３２１】

ステップＣ：３－ブロモ－１－イソプロピルピロリジン－２－オン

【化１５７】



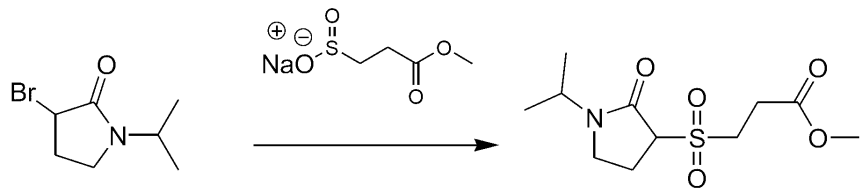
ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の２－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－イソプロピルブタンアミド（１９ｇ、７８．３４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＨ（６．２７ｇ、１５６．６７ｍｍｏｌ、６０％純度、２当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。その後、反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）でクエンチして、酢酸エチル（３００ｍＬで２回）で抽出した。ひとまとめにした有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１－１：１）により精製して、表題化合物を与えた（１１．５ｇ、５５．８０ｍｍｏｌ、収率７１％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.41-4.31 (m, 2 H), 3.46-3.43 (m, 1 H), 3.32-3.29 (m, 1 H), 2.55-2.49 (m, 1 H), 2.32-2.30 (m, 1 H) および 1.16-1.14 (m, 6 H)。

【０３２２】

ステップＤ：メチル　３－（（１－イソプロピル－２－オキソピロリジン－３－イル）スルホニル）プロパノアート

【化１５８】



ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－１－イソプロピルピロリジン－２－オン（１ｇ、４．８５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ナトリウム　３－メトキシ－３－オキソ－プロパン－１－スルフィナート（８４５ｍｇ、４．８５ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（８０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（８０ｍＬで３回）で抽出した。ひとまとめにした有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１－１：１）により精製して、表題化合物を与えた（１．１ｇ、３．９７ｍｍｏｌ、収率８２％）。

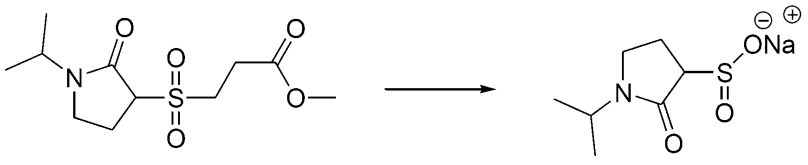
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.37-4.33 (m, 1 H), 3.97-3.93 (m, 1 H), 3.82-3.72 (m, 5 H), 3.58-3.51 (m, 1 H), 3.39-3.38 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 2 H), 2.77-2.73 (m, 1 H), 2.44-2.34 (m, 1 H) および 1.18 (d, 6 H)。

LCMS: m/z 277.9 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０３２３】

ステップＥ：ナトリウム　１－イソプロピル－２－オキソピロリジン－３－スルフィナート

【化１５９】



ＭｅＯＨ（４．８ｍＬ）およびＴＨＦ（４．８ｍＬ）の混合物中のメチル　３－（（１－イソプロピル－２－オキソピロリジン－３－イル）スルホニル）プロパノアート（０．６ｇ、２．１６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＭｅＯＨ中のＮａＯＭｅの溶液（６．２Ｍ，１．０５ｍＬ、３当量）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮して、表題化合物（４６１．３ｍｇ、粗製）を褐色固体として与え、さらに精製せずに次のステップで使用した。

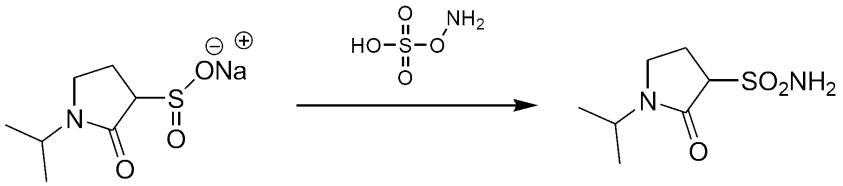
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.34-4.27 (m, 1 H), 3.53-3.41 (m, 1 H), 3.19-3.15 (m, 2 H), 2.54-2.51 (m, 1 H), 2.17-2.12 (m, 1 H) および 1.19-1.14 (m, 6 H).

LCMS: m/z 192.0 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０３２４】

ステップＦ：１－イソプロピル－２－オキソピロリジン－３－スルホンアミド

【化１６０】



ＤＭＳＯ（６ｍＬ）中のナトリウム　１－イソプロピル－２－オキソピロリジン－３－スルフィナート（４６１ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、H_2O（２ｍＬ）中の（アミノオキシ）スルホン酸（１．２２ｇ、１０．８２ｍｍｏｌ、５当量）およびＡｃＯＮａ（７０９ｍｇ、８．６５ｍｍｏｌ、４当量）の溶液を０℃で添加した。混合物を２５℃に昇温させて、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（「実験方法」、「精製方法２」参照）により精製して、表題化合物（２１９．８ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、収率４９％、１００％純度）を白色固体として与えた。

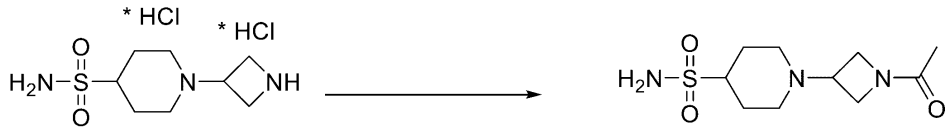
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.92 (br s, 2 H), 4.18-4.15 (m, 1 H), 3.91-3.88 (m, 1 H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2 H) および 1.10-1.03 (m, 6 H)。

LCMS: m/z 206.9 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０３２５】

中間体Ｐ６５：１－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化１６１】



アセトニトリル（１０ｍＬ）中の１－（アゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド二塩酸塩（９５％、２５０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．２３ｍＬ、１６４ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、３０分間撹拌した。無水酢酸（０．０８ｍＬ、８７ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）をこのスラリーに添加して、撹拌を２０時間継続した。混合物を真空濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、その後、シリカカラム（４０ｇ）にアプライして、ＤＣＭ中の０－３０％メタノールで溶出して、表題化合物を与えた（９３ｍｇ、収率４３％）。

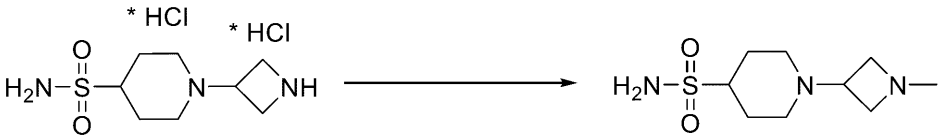
HPLC-MS: 100% (ELSD) , M 261+1 (ACPI pos.)

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.72 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.72 (m, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 5H), 1.59 (qt, J = 12.9, 3.5 Hz, 2H)。

【０３２６】

中間体Ｐ６６：１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化１６２】



アセトニトリル（８ｍＬ）中の１－（アゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド二塩酸塩（９５％、２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１９ｍＬ、１３８ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、３０分間撹拌した。ホルマリン溶液（３７％ｗ／ｗ、１５％メタノール、０．０９ｍＬ、０．８１ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．２５当量、１７８ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を、得られたスラリーに少量ずつ添加した。撹拌を周囲温度で２０時間継続し、その後、混合物を真空濃縮した。残渣をメタノール中の３．５Ｎアンモニアに溶解して、シリカカートリッジ（４０ｇ、Ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ）にアプライした。表題化合物（６５ｍｇ、収率３８％）を、ＤＣＭ中の３．５Ｎ（アンモニア／メタノール）の０－３０％勾配での溶出により単離した。

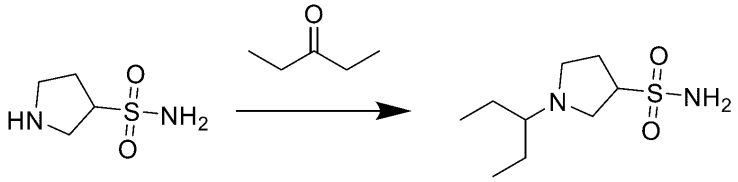
HPLC-MS: 100% (ELSD), M 233+1 (ACPI pos.)

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.70 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.89 - 2.66 (m, 6H), 2.25 (s, 2H), 1.95 (dd, J = 13.0, 3.5 Hz, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 3H), 1.56 (qd, J = 12.2, 3.9 Hz, 2H)。

【０３２７】

中間体Ｐ６７：１－（ペンタン－３－イル）ピロリジン－３－スルホンアミド

【化１６３】



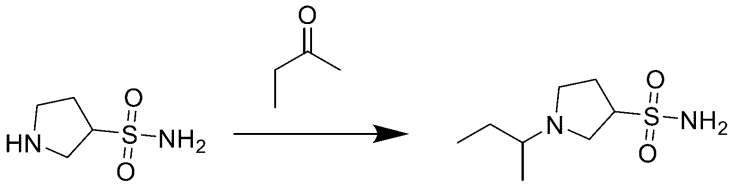
ピロリジン－３－スルホンアミドおよび３－ペンタノンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製したが、トリエチルアミンを必要としなかった。表題化合物（１４３ｍｇ、収率６４％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.80 (s, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 1.40 (m, 4H), 0.79 (m, 6H)。

【０３２８】

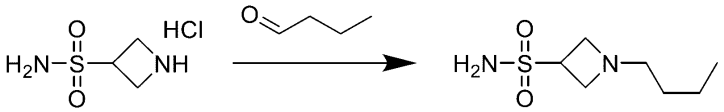
中間体Ｐ６８：１－（ｓｅｃ－ブチル）ピロリジン－３－スルホンアミド

【化１６４】

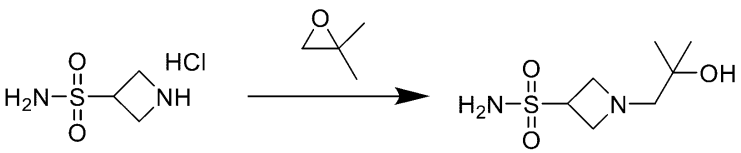


ピロリジン－３－スルホンアミドおよび２－ブタノンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製したが、トリエチルアミンを必要としなかった。表題化合物（１４３ｍｇ、収率６４％）を、さらに精製せ

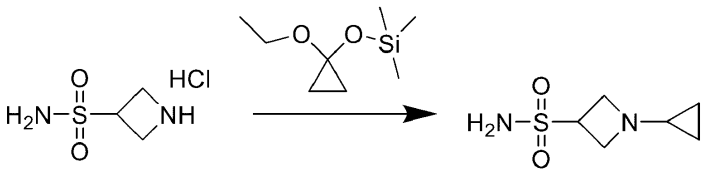
ずに使用した。
^{1}H NMR (CD3OD): δ = 3.78 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.25 (q, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.15 (dd, 3H), 0.93 (t, 3H)。
【０３２９】
中間体Ｐ６９：１－ブチルアゼチジン－３－スルホンアミド
【化１６５】



アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびブチルアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（８２ｍｇ、収率４２％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.88 (s, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.22 (m, 2 H), 2.34 (t, 2 H), 1.22 (m, 4 H), 0.83 (t, 3 H)。
【０３３０】
中間体Ｐ７０：１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化１６６】



マイクロ波バイアル（２０ｍＬ）内の水（５ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）中のアゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩（１７２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）および炭酸カリウム（６９１ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、５．０当量）の溶液に、１，２－エポキシ－２－メチルプロパン（８８μＬ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。反応混合物をマイクロ波において１１０℃で３０分間加熱し、その後、真空濃縮した。粗製の材料をメタノールに懸濁させ、濾過した。濾液をＡｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニアの混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物（３８ｍｇ、収率１８％）を与え、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.86 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.54 (t, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 2.31 (s, 2 H), 1.00 (s, 6 H)。
【０３３１】
中間体Ｐ７１：１－シクロプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド
【化１６７】



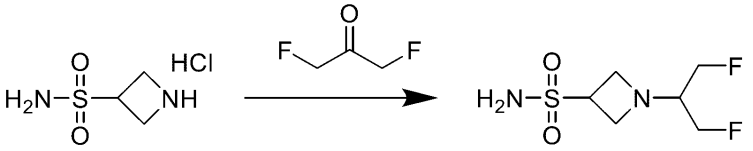
反応物を室温で３日間、５０℃でさらに８時間撹拌したこと以外は、１－シクロプロピルピロリドン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３０）について記載された通りで、アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩から調製した。表題化合物（４７ｍｇ、収率２６％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.92 (s, 2H), 3.84 (m, 1 H), 3.50 (t, 2 H), 3.40 (t, 2

H), 1.94 (m, 1 H), 0.32 (m, 2 H), 0.19 (m, 2 H)。

【０３３２】

中間体Ｐ７２：１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１６８】



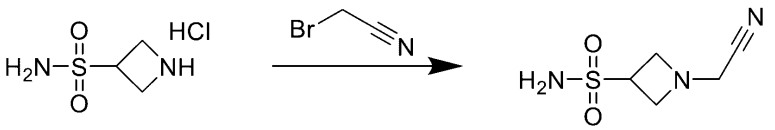
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および１，３－ジフルオロアセトンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（８７ｍｇ、収率４０％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.93 (s, 2 H), 4.47 (m, 2 H), 4.32 (m, 2 H), 3.94 (m, 1 H), 3.59 (t, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 2.80 (m, 1 H)。

【０３３３】

中間体Ｐ７３：１－（シアノメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１６９】



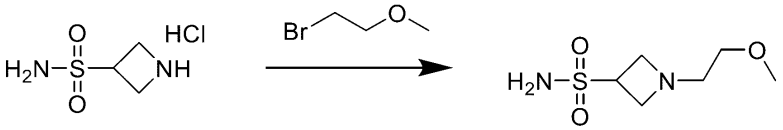
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびブロモアセトニトリルから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。表題化合物（４７ｍｇ、収率２６％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.98 (s, 2 H), 3.91 (m, 1 H), 3.62 (s, 2 H), 3.53 (m, 4 H)。

【０３３４】

中間体Ｐ７４：１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１７０】



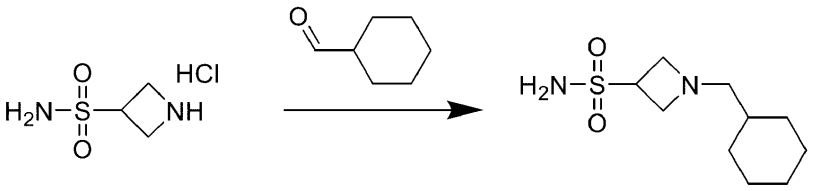
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および２－ブロモエチルメチルエーテルから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。表題化合物（３８ｍｇ、収率２０％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.89 (s, 2 H), 3.87 (m, 1 H), 3.47 (t, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 3.25 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.54 (m, 2 H)。

【０３３５】

中間体Ｐ７５：１－（シクロヘキシルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１７１】



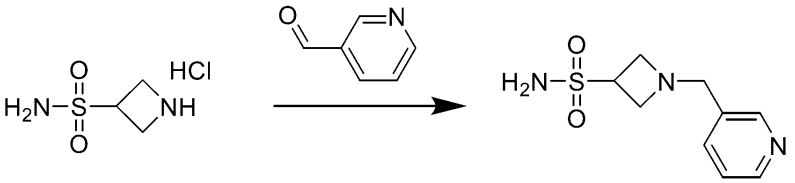
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびシクロヘキサンカルボキシアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（２０２ｍｇ、収率８６％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.87 (s, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.44 (t, 2 H), 3.22 (t, 2 H), 2.21 (d, 2 H), 1.63 (m, 5 H), 1.14 (m, 4 H), 0.81 (m, 2 H)。

【０３３６】

中間体Ｐ７６：１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１７２】



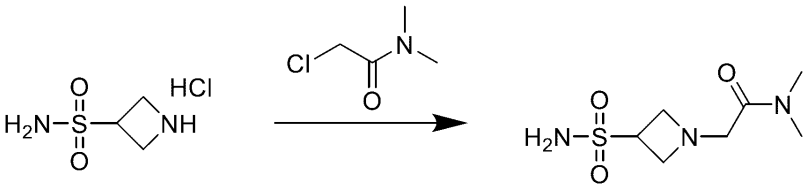
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびピリジン－３－アルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１３１ｍｇ、収率５８％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 8.44 (m, 2 H), 7.65 (dt, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 6.95 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 3.37 (m, 2 H)。

【０３３７】

中間体Ｐ７７：Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（３－スルファモイルアゼチジン－１－イル）アセトアミド

【化１７３】



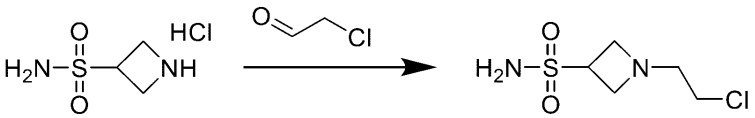
ヨウ化カリウム（０．５当量）を反応混合物に添加したこと以外は、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通りで、アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドから調製した。表題化合物（４０ｍｇ、収率１８％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 7.17 (s, 2 H), 4.07 (m, 3 H), 3.90 (m, 4 H), 2.88 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H)。

【０３３８】

中間体Ｐ７８：１－（２－クロロエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１７４】



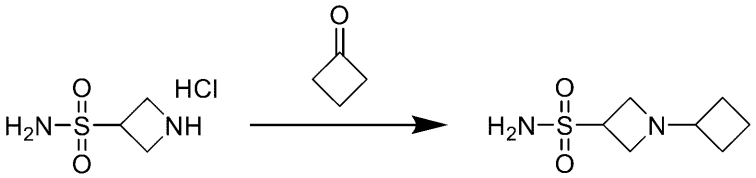
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびクロロアセトアルデヒド（H_2O中の約５０ｗｔ％）から、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１００ｍｇ、収率５０％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.91 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.53 (m, 4 H), 3.36 (t, 2 H), 2.73 (t, 2 H)。

【０３３９】

中間体Ｐ７９：１－シクロブチルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化１７５】



アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびシクロブタノンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１２７ｍｇ、収率６６％）を、さらに精製せずに使用した。

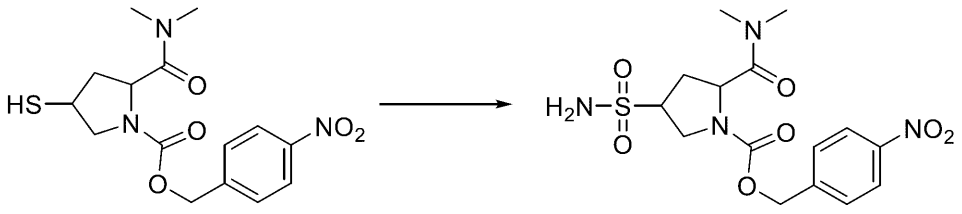
^{1}H NMR (DMSO-d6): δ = 6.91 (s, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.39 (t, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 3.09 (q, 1 H), 1.87 (m, 2 H), 1.67 (m, 4 H)。

【０３４０】

中間体Ｐ８０：１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－スルファモイルピロリジン－２－カルボキサミド

ステップＡ：４－ニトロベンジル　２－（ジメチルカルバモイル）－４－スルファモイルピロリジン－１－カルボキシラート

【化１７６】



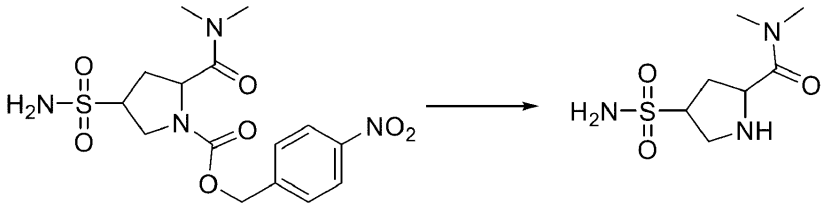
酢酸（５ｍＬ）／水（１ｍＬ）中の４－ニトロベンジル　２－（ジメチルカルバモイル）－４－メルカプトピロリジン－１－カルボキシラート（１ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、０℃のアイスバスで冷却した。Ｎ－クロロスクシンイミド（１．１３ｇ、８．４９ｍｍｏｌ、３．０当量）を、５分間かけて少量ずつ添加した。混合物を室温でさらに１時間撹拌した。その後、反応物をアンモニア（５０ｍＬ、水中の２５％溶液）に注いだ。得られた溶液を室温で１８時間撹拌した。溶媒を蒸発させて、残渣をエタノール（５０ｍＬ）で研和した。硫酸ナトリウム（１５ｇ）を添加して、混合物を濾過して蒸発させた。残渣をメタノール（５０ｍＬ）に溶解し、Ａｍｂｅｒｌｉｔｅ　４００（OH^-）（２０ｇ）を添加した。１８時間撹拌した後、混合物を濾過して蒸発させ、表題化合物（６１０

ｍｇ、収率５４％）を油状物として与え、静置して結晶化させた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8.20 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 5.26 (d, 2 H), 4.08 - 3.66 (m, 4 H), 3.00 (m, 6 H), 2.12 (m, 2H)。

【０３４１】

ステップＢ：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－スルファモイルピロリジン－２－カルボキサミド

【化１７７】



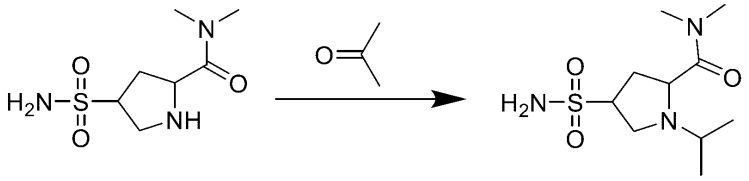
４－ニトロベンジル　２－（ジメチルカルバモイル）－４－スルファモイルピロリジン－１－カルボキシラート（６１０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）を、メタノール（１０ｍＬ）に溶解した。パラジウム（４７ｍｇ、チャコール上の１０％）を添加して、混合物を水素雰囲気下で（バルーン）１８時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅで濾過して蒸発させた。残渣を逆相シリカにより精製して、白色固体を生成させ（０．５ｇ）、ＴＨＦで研和した。ＴＨＦ層をデカンテーションして蒸発させ、表題化合物（３５０ｍｇ、収率１００％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.79 - 3.55 (m, 4 H), 3.00 (m, 6 H), 1.90 (m, 2H)。

【０３４２】

ステップＣ：１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－スルファモイルピロリジン－２－カルボキサミド

【化１７８】



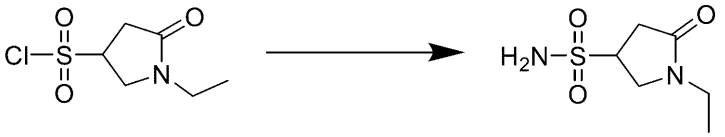
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－スルファモイルピロリジン－２－カルボキサミド（８４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（１０ｍＬ）に溶解した。アセトン（９０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を、次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加した。室温で１８時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて、残渣をシリカで精製し、表題化合物（１０ｍｇ、収率１０％）を油状物として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.92 (t, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.05 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 2.57 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 1.08 (d, 3 H), 1.03 (d, 3 H)。

【０３４３】

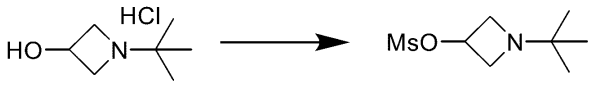
中間体Ｐ８１：１－エチル－５－オキソピロリジン－３－スルホンアミド

【化１７９】

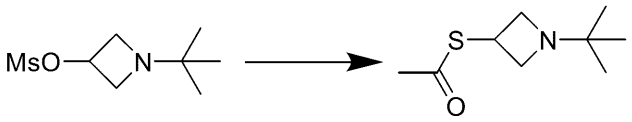


１－エチル－５－オキソピロリジン－３－スルホニルクロリド（１５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解し、アンモニア（水中の２５％溶液、５ｍＬ）に４℃で滴加した。室温で１８時間撹拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をＴＨＦで研和した

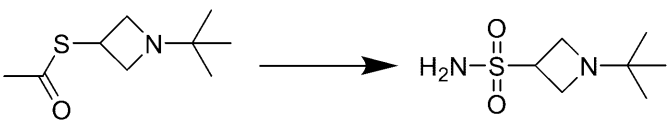
。ＴＨＦ層をデカンテーションして蒸発させ、表題化合物（３０ｍｇ、収率２２％）を褐色油状物として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.80 (m, 2 H), 3.34 (m, 3 H), 2.78 (m, 2 H), 1.13 (t, 3 H)。
【０３４４】
中間体Ｐ８２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド
ステップＡ：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）アゼチジン－３－イルメタンスルホナート
【化１８０】



ジクロロメタン（３０ｍＬ）中のＮ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－ヒドロキシアゼチジン塩酸塩（１．０ｇ、６．０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．４ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。室温で２０分間撹拌した後、透明溶液を０℃に冷却し、メシルクロリド（０．５ｍＬ、６．６ｍｍｏｌ、１．１当量）を滴加した。反応混合物を、室温に昇温させながら１時間撹拌した。その後、溶媒を真空蒸発により除去した。粗生成物をメタノールに溶解し、Ａｇｉｌｅｎｔ ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物（４５６ｍｇ、収率３７％）を与えた。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 5.10 (m, 1 H), 3.74 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 1.04 (s, 9 H)。
【０３４５】
ステップＢ：Ｓ－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）アゼチジン－３－イル）エタンチオアート
【化１８１】



アセトニトリル（２０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）アゼチジン－３－イルメタンスルホナート（２６９ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の溶液に、チオ酢酸カリウム（４４７ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩、その後、５０℃でさらに７時間撹拌した。溶媒を真空蒸発により除去した。粗生成物をメタノールに溶解して、Ａｇｉｌｅｎｔ ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（９０ｍｇ、収率３７％）。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ =4.15 (m, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 1.03 (s, 9 H)。
【０３４６】
ステップＣ：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化１８２】



アセトニトリル（２．０ｍＬ）中のＮ－クロロスクシンイミド（２００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、３当量）の懸濁液に、塩酸（水性、２Ｍ、０．２ｍＬ、０．３８ｍｍｏｌ、０．

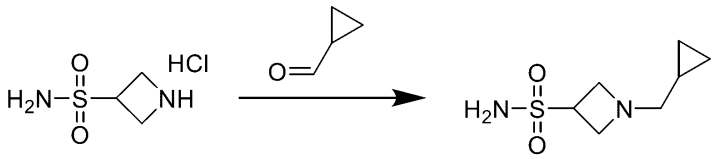
８当量）を添加した。溶液をアイスバスで冷却し、その後、アセトニトリル（１．０ｍＬ）中のＳ－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）アゼチジン－３－イル）エタンチオアート（９０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を添加して、アイスバスを取り外した。反応混合物を１時間撹拌し、その後、メタノール中のアンモニア溶液（７Ｍ、５０ｍＬ、３５０ｍｍｏｌ、７２９当量）に滴加した。混合物を３０分間撹拌し、その後、真空濃縮した。粗生成物をメタノールに溶解して、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（１１ｍｇ、収率１０％）。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 3.97 (m, 1 H), 3.68 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 1.02 (s, 9 H)。

【０３４７】

中間体Ｐ８３：１－（シクロプロピルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１８３】



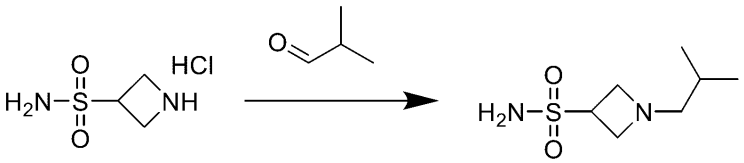
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびシクロプロパンカルボキシアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。粗生成物をメタノールに溶解し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物（１８０ｍｇ、収率９４％）を与え、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.90 (s, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.49 (t, 2 H), 3.30 (t, 2 H), 2.26 (d, 2 H), 0.69 (m, 1 H), 0.37 (m, 2 H), 0.07 (m, 2 H)。

【０３４８】

中間体Ｐ８４：１－イソブチルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化１８４】



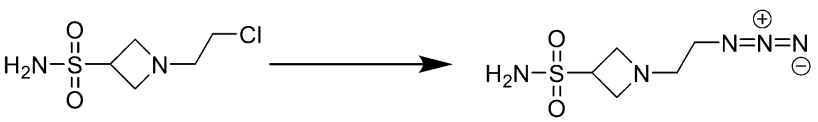
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびイソブチルアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１３８ｍｇ、収率７１％）をさらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.88 (s, 2 H), 3.88 (m, 1 H), 3.46 (t, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 2.18 (d, 2H), 1.47 (m, 1 H), 0.80 (d, 6 H)。

【０３４９】

中間体Ｐ８５：１－（２－アジドエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１８５】



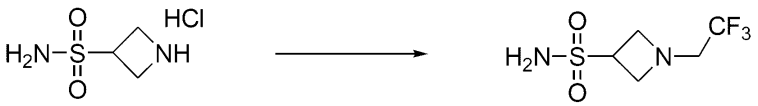
アセトニトリル（５ｍＬ）中の１－（２－クロロエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（４５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、アジ化ナトリウム（１４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。反応混合物を室温で週末にわたり撹拌した。追加のアジ化ナトリウム（５６ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加して、反応混合物を５０℃まで加熱した。一晩撹拌した後、水（０．４ｍＬ）を添加して、反応混合物をさらに２日間撹拌した。その溶液を真空濃縮した。残渣をメタノールに懸濁させ、濾過して濾液を真空濃縮し、粗製の表題化合物を与えた（４５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、定量的収率）。粗製の表題化合物を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.93 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.53 (t, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 3.21 (dd, 2 H), 2.59 (dd, 2 H)。

【０３５０】

中間体Ｐ８６：１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１８６】



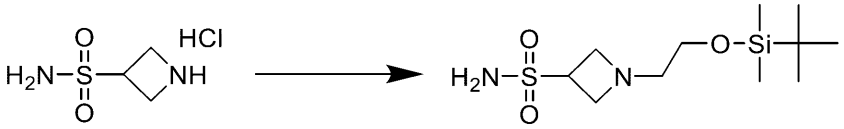
アセトニトリル（２０ｍＬ）中のアゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩（３３３ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．６７ｍＬ、４．８ｍｍｏｌ、２．５当量）の懸濁液に、無水トリフルオロ酢酸（０．２４ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ、０．９当量）を添加した。室温で４時間撹拌した後、反応混合物を真空濃縮した。粗製の中間体１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）アゼチジン－３－スルホンアミドを、メタノールに溶解し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供した。不純物の中間体（最大１．９２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解し、その後、０℃に冷却した。この溶液に、ジメチルスルフィドボラン（０．８５ｍＬ、９．０ｍｍｏｌ、４．５当量）を滴加した。反応混合物を一晩還流し、その後、室温まで冷却した。さらなる気体発生が観察されなくなるまで、メタノールを反応混合物に添加し、その後、反応混合物を真空濃縮した。粗生成物を、メタノールに溶解し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（２０ｍｇ、収率５％）。表題化合物を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.07 (s, 2 H), 4.24 - 4.08 (m, 1 H), 3.65 (t, 2 H), 3.52 (dd, 2 H), 3.31 - 3.16 (m, 2 H)。

【０３５１】

中間体Ｐ８７：１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１８７】



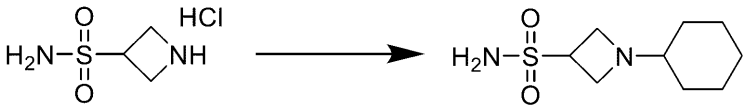
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および（２－ボロンエトキシ）－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシランから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。表題化合物（４４ｍｇ、収率１６％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.89 (s, 2 H), 3.88 (q, 1 H), 3.50 (m, 4 H), 3.31 (m, 2 H), 0.84 (s, 9 H), 0.01 (s, 6 H)。

【０３５２】

中間体Ｐ８８：１－シクロヘキシルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化１８８】



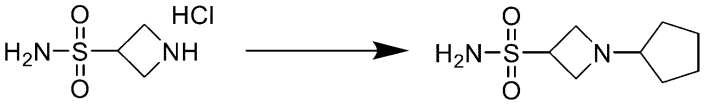
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびシクロヘキサノンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（２１８ｍｇ、定量的収率）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.86 (s, 2 H), 3.83 (p, 1 H), 3.41 (t, 2 H), 3.21 (dd, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 1.59 (m, 6 H), 1.15 (q, 2 H), 0.93 (m, 2 H)。

【０３５３】

中間体Ｐ８９：１－シクロペンチルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化１８９】



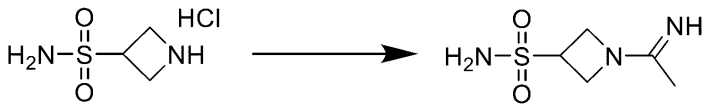
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびシクロペンタノンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（２０４ｍｇ、定量的収率）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.86 (s, 2 H), 3.82 (m, 1 H), 3.41 (t, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.72 (m, 1 H), 1.49 (m, 6 H), 1.24 (m, 2 H)。

【０３５４】

中間体Ｐ９０：１－（１－イミノエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１９０】



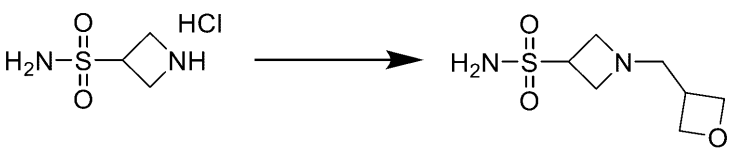
アセトニトリル（１０ｍＬ）中のアゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩（１７２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびトリエチルアミン（０．４９ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ、３．５当量）の懸濁液に、アセトイミド酸エチル塩酸塩（１２３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、その後、真空濃縮した。粗化合物（およそ３００ｍｇ）を水／メタノール（１：１比）（３ｍＬ）に溶解した。この溶液１ｍＬで、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（３０ｍｇ、収率９％）を与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 10.25 (s, 1 H), 7.41 (s, 2 H), 4.61 (dd, 1 H), 4.44 (m, 2 H), 4.21 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H)。

【０３５５】

中間体Ｐ９１：１－（オキセタン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１９１】



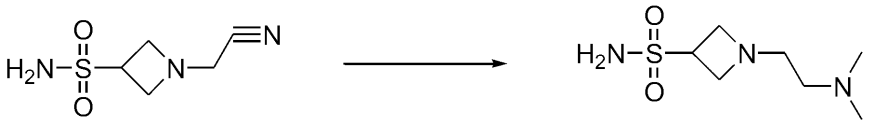
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および３－オキセタンカルボキシアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１５６ｍｇ、収率７５％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.91 (s, 2 H), 4.57 (dd, 2 H), 4.22 (t, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.47 (t, 2 H), 3.28 (m, 2 H), 2.90 (m, 1 H), 2.68 (d, 2 H)。

【０３５６】

中間体Ｐ９２：１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１９２】



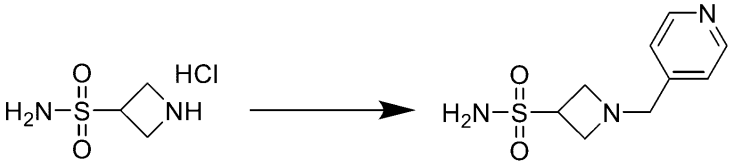
０℃に冷却されたテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中の１－（シアノメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（２２０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルスルフィドボラン（０．１６ｍＬ、１．６３ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。反応混合物を一晩還流し、その後、メタノールでクエンチした。溶液を真空濃縮した。粗製の中間体をアセトニトリル（２０ｍＬ）に懸濁させ、ホルムアルデヒド（メタノールで安定化された水中の３７％、１８６μＬ、２．５ｍｍｏｌ、２．１当量）と、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６８８ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ、２．６当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、その後、真空濃縮した。粗生成物をメタノールに溶解し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（２８ｍｇ、収率１４％）。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.02 (m, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 2.74 (dt, 4 H), 2.56 (s, 6 H)。

【０３５７】

中間体Ｐ９３：１－（ピリジン－４－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１９３】



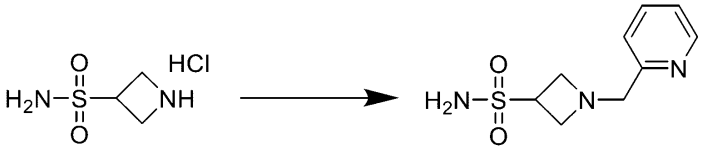
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および４－ピリジンカルボキシアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１３０ｍｇ、収率５７％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 8.47 (d, 2 H), 7.26 (d, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 3.94 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.39 (t, 2 H)。

【０３５８】

中間体Ｐ９４：１－（ピリジン－２－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１９４】

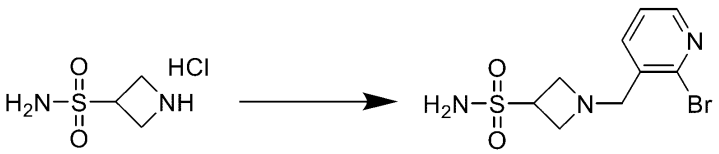


アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および２－ピリジンカルボキシアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１９６ｍｇ、収率８６％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 8.46 (dd, 1 H), 7.73 (td, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.95 (s, 2 H), 3.94 (tt, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.55 (t, 2 H), 3.44 (t, 2 H)。

【０３５９】

中間体Ｐ９５：１－（（２－ブロモピリジン－３－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化１９５】

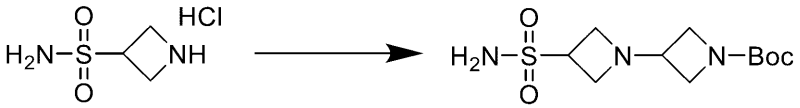


アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および２－ブロモ－３－ピリジンカルボキシアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１３７ｍｇ、収率４５％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 8.27 (dd, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 3.97 (m, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.61 (t, 2 H), 3.49 (dd, 2 H)。

【０３６０】

中間体Ｐ９６：ｔｅｒｔ－ブチル　３－スルファモイル－［１，３’－ビアゼチジン］－１’－カルボキシラート

【化１９６】



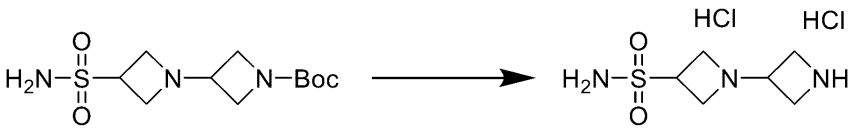
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびｔｅｒｔ－ブチル－３－オキソアゼチジン－１－カルボキシラートから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（３５０ｍｇ、収率２４％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.95 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.80 (t, 2 H), 3.57 (d, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 3.36 (m, 3 H), 1.35 (s, 9 H)。

【０３６１】

中間体Ｐ９７：１’－メチル－［１，３’－ビアゼチジン］－３－スルホンアミド

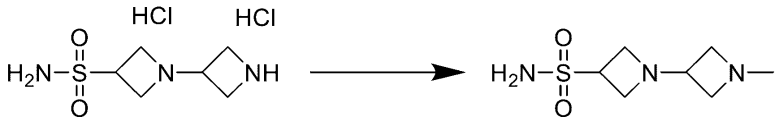
ステップＡ：［１，３’－ビアゼチジン］－３－スルホンアミド二塩酸塩

【化１９７】

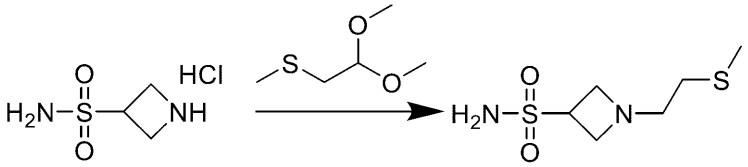


ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－スルファモイル－［１，３’－ビアゼチジン］－１’－カルボキシラート（中間体Ｐ９６；３１５ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中の４Ｍ塩酸（２．７ｍＬ、１０．８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物を真空濃縮して表題化合物（２８５ｍｇ、定量的収率）を与え、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 9.50 (bs, 1 H), 9.18 (bs, 1 H), 7.42 (s, 2 H), 4.57 - 4.31 (m, 3 H), 4.31 - 4.00 (m, 8 H)。

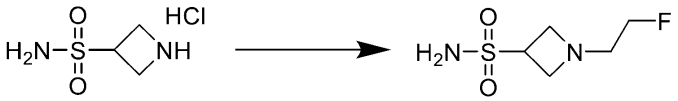
【０３６２】
ステップＢ：１’－メチル－［１，３’－ビアゼチジン］－３－スルホンアミド
【化１９８】



［１，３’－ビアゼチジン］－３－スルホンアミド二塩酸塩から、１－メチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３９）について記載された通り調製した。表題化合物（６３ｍｇ、収率６１％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.10 - 3.94 (m, 1 H), 3.75 - 3.60 (m, 4 H), 3.59 - 3.51 (m, 2 H), 3.51 - 3.44 (m, 1 H), 3.41 - 3.32 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H)。
【０３６３】
中間体Ｐ９８：１－（２－（メチルチオ）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化１９９】

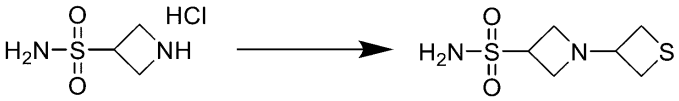


水中の０．５Ｍ塩酸の溶液（６．０ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）に、（メチルチオ）アセトアルデヒドジメチルアセタール（０．４ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を５０℃で１時間加熱した後、反応混合物を室温まで冷却し、その後、ジクロロメタン（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を、アセトニトリル中のアゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩（１７２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１７ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加した。この後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２６５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、その後、真空濃縮した。粗生成物をメタノールに溶解し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物（８９ｍｇ、収率４２％）を与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.91 (s, 2 H), 3.89 (p, 1 H), 3.49 (t, 2 H), 3.33 - 3.25 (m, 2 H), 2.59 (dd, 2 H), 2.37 (dd, 2 H), 2.03 (s, 3 H)。
【０３６４】
中間体Ｐ９９：１－（２－フルオロエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２００】



アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および１－ブロモ－２－フルオロエタンから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製した。表題化合物（収率１０％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.91 (s, 2 H), 4.44 (t, 1 H), 4.29 (t, 1 H), 3.90 (q, 1 H), 3.53 (t, 2 H), 3.36 (t, 2 H), 2.79 - 2.69 (m, 1 H), 2.64 (t, 1 H)。
【０３６５】
中間体Ｐ１００：１－（チオエタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２０１】



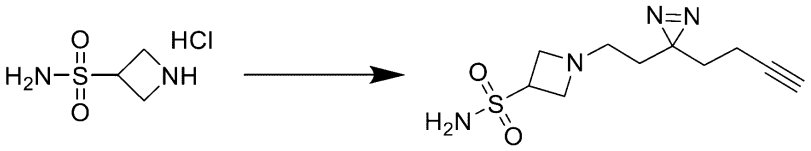
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびチオエタン－３－オンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（５４ｍｇ、収率２６％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.95 (s, 2 H), 3.98 - 3.83 (m, 2 H), 3.43 (p, 4 H), 3.19 (t, 2 H), 2.97 (t, 2 H)。

【０３６６】

中間体Ｐ１０１：１－（２－（３－（ブタ－３－イン－１－イル）－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２０２】



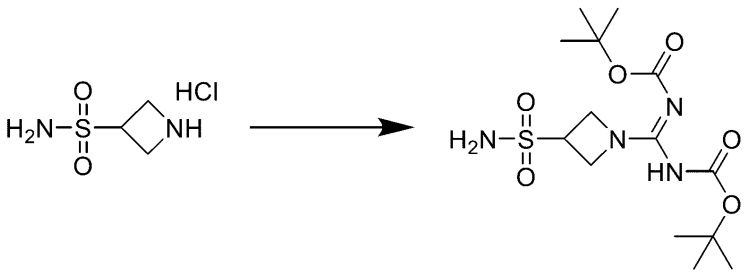
より多くの希釈溶液（０．０２Ｍ溶液）が用いられたこと以外は、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通りで、アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および（３－（ブタ－３－イン－１－イル）－３－（２－ヨードエチル）－３Ｈ－ジアジリン（０．８当量）から調製した。表題化合物（収率１０％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.09 - 3.92 (m, 1 H), 3.61 (td, 2 H), 3.47 - 3.35 (m, 2 H), 2.37 (dd, 2 H), 2.27 (t, 1 H), 2.02 (td, 2 H), 1.60 (t, 2 H), 1.51 - 1.39 (m, 2 H)。

【０３６７】

中間体Ｐ１０２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｚ）－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）（３－スルファモイルアゼチジン－１－イル）メチレン）カルバマート

【化２０３】



アセトニトリル（１０ｍＬ）中のアゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩（１７２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．４９ｍｍｏｌ、３．５ｍｍｏｌ）および１，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチル－２－チオシュードウレア（２９０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、二塩化水銀（２７１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を添加した。週末にわたり撹拌した後、反応混合物を真空濃縮した。粗生成物をメタノールに溶解し、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物（２１６ｍｇ、収率５７％）を与えた。

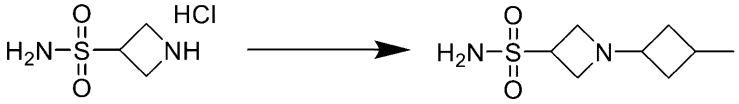
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 10.24 (s, 1 H), 7.16 (s, 2 H), 4.41 - 3.94 (m, 5 H), 1.

41 (s, 9 H), 1.35 (s, 9 H)。

【０３６８】

中間体Ｐ１０３：１－（３－メチルシクロブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２０４】



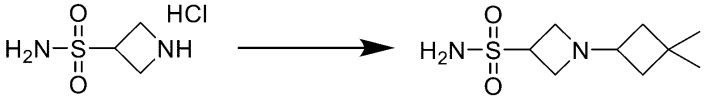
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および３－メチルシクロブタン－１－オンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（７９ｍｇ、収率３９％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$): δ = 6.88 (s, 2 H), 3.84 (td, 1 H), 3.44 - 3.18 (m, 4 H), 2.92 (m, 1 H), 2.10 - 1.96 (m, 1 H), 1.91 - 1.78 (m, 2 H), 1.59 - 1.45 (m, 1 H), 1.39 - 1.24 (m, 1 H), 1.00 (s, 3 H)。

【０３６９】

中間体Ｐ１０４：１－（３，３－ジメチルシクロブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２０５】



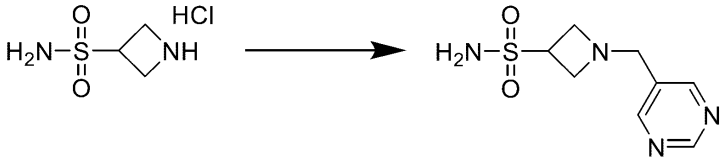
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および３，３－ｄｉメチルシクロブタン－１－オンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（９６ｍｇ、収率４４％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$): δ = 6.88 (s, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 3.34 (t, 2 H), 3.29 - 3.19 (m, 2 H), 3.08 (dq, 1 H), 1.77 - 1.62 (m, 2 H), 1.58 - 1.43 (m, 2 H), 1.03 (td, 6 H)。

【０３７０】

中間体Ｐ１０５：１－（ピリミジン－５－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２０６】



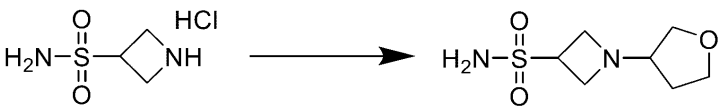
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびピリミジン－５－カルボキシアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（９８ｍｇ、収率４３％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d$_6$): δ = 9.07 (s, 1 H), 8.69 (s, 2 H), 6.96 (s, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.52 (t, 2 H), 3.40 (t, 2 H)。

【０３７１】

中間体Ｐ１０６：１－（テトラヒドロフラン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２０７】

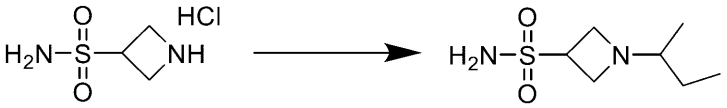


アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびテトラヒドロフラン－３－オンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（３１ｍｇ、収率１５％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.90 (s, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.70 - 3.54 (m, 2 H), 3.54 - 3.34 (m, 4 H), 3.29 - 3.19 (m, 2 H), 3.08 - 2.98 (m, 1 H), 1.83 - 1.67 (m, 1 H), 1.62 - 1.49 (m, 1 H)。

【０３７２】

中間体Ｐ１０７：１－（ｓｅｃ－ブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２０８】

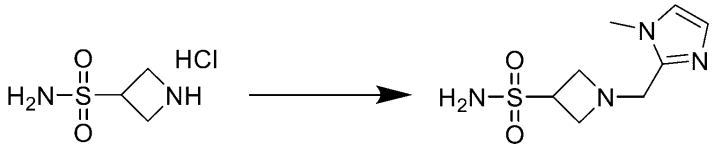


アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および２－ブタノンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１９１ｍｇ、収率８５％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.87 (s, 2 H), 3.81 (m, 1 H), 3.41 (td, 2 H), 3.21 (t, 2 H), 2.45 - 2.34 (m, 1 H), 2.18 - 2.03 (m, 1 H), 1.42 - 1.25 (m, 1 H), 1.01 (t, 3 H), 0.78 (d, 3 H)。

【０３７３】

中間体Ｐ１０８：１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２０９】

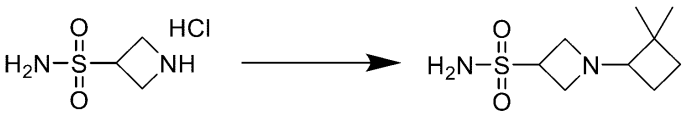


アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および１－メチルイミダゾール－２－カルバルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１４４ｍｇ、収率６３％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.03 (d, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 6.71 (d, 1 H), 3.96 - 3.80 (m, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.57 (s, 3 H), 3.45 (t, 2 H), 3.37 (dd, 2 H)。

【０３７４】

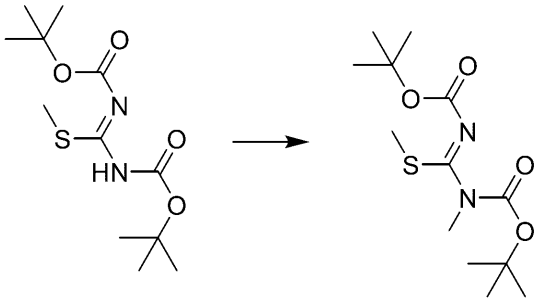
中間体Ｐ１０９：１－（２，２－ジメチルシクロブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２１０】

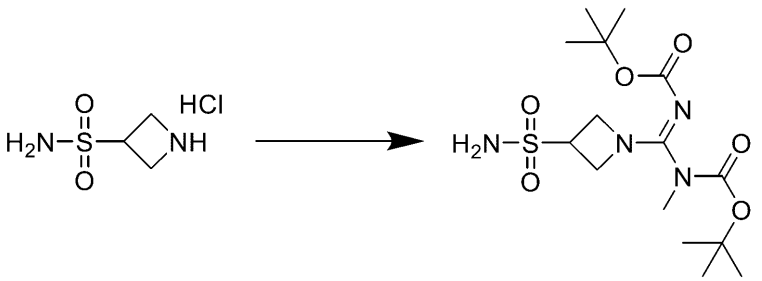


アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および２，２－ジメチルシクロブタノンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（２４ｍｇ、収率１１％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.87 (s, 2 H), 3.90 (p, 1 H), 3.40 (dd, 2 H), 3.20 (dt, 2 H), 2.57 (d, 1 H), 1.86 - 1.72 (m, 1 H), 1.56 - 1.33 (m, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H)。

【０３７５】
中間体Ｐ１１０：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イミノ）（３－スルファモイルアゼチジン－１－イル）メチル）（メチル）カルバマート
ステップＡ：１－メチル－１，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチル－２－チオシュードウレア
【化２１１】

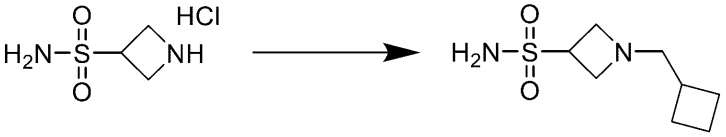


ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の１，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチル－２－チオシュードウレア（４３５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）の溶液を、冷却バス内で０℃に冷却し、その後、水素化ナトリウム（鉱油中の６０％分散液、７２ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を添加した。冷却バスを取り外した。室温で１時間撹拌した後、ヨウ化エチル（０．１９ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。一晩撹拌した後、反応混合物を水に注ぎ、その後、ジクロロメタンで１回、そして酢酸エチルで１回抽出した。有機層をひとまとめにして、水で２回、ブラインで１回洗浄して、硫酸ナトリウムで脱水して濾過し、その後、真空濃縮して、表題化合物（２３０ｍｇ、収率５０％）を与え、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3.12 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.51 (s, 9 H), 1.48 (s, 9 H)。
【０３７６】
ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イミノ）（３－スルファモイルアゼチジン－１－イル）メチル）（メチル）カルバマート
【化２１２】

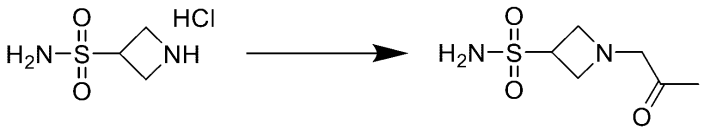


週末にわたり撹拌した後に水を反応混合物に添加したこと以外は、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｚ）－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）（３－スルファモイルアゼチジン－１－イル）メチレン）カルバマート（中間体Ｐ１０２）について記載された通りで、１－メチル－１，３－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチル－２－チオシュードウレアから調製した。混合物をジクロロメタンで３回抽出した。有機層をひとまとめにして、硫酸ナトリウムで脱水して濾過し、その後、真空濃縮した。粗生成物を、メタノールに懸濁させ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物（４８ｍｇ、収率１６％）を与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.23 (s, 2 H), 4.20 (bs, 1 H), 4.09 (p, 4 H), 2.84 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 1.36 (s, 9 H)。

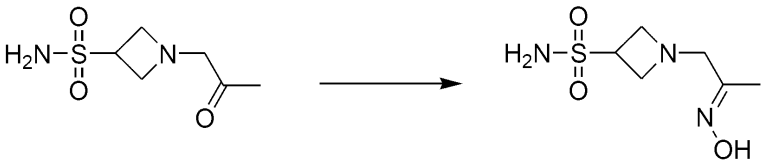
【０３７７】
中間体Ｐ１１１：１－（シクロブチルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２１３】



アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびシクロブタンカルボキシアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４について記載された通り調製した。表題化合物（１４５ｍｇ、収率１１％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.88 (s, 2 H), 3.87 (m, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.29 - 3.18 (m, 2 H), 2.39 (d, 2 H), 2.22 (dt, 1 H), 1.98 - 1.85 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 1.67 - 1.49 (m, 2 H)。
【０３７８】
中間体Ｐ１１２：１－（２－（ヒドロキシイミノ）プロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド
ステップＡ：１－（２－オキソプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２１４】

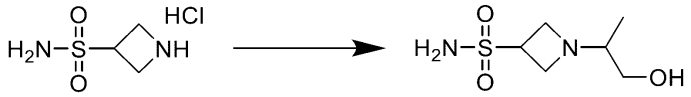


アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびクロロアセトンから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製して、表題化合物を与えた（１２５ｍｇ、収率２１％）。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.06 (m, 1 H), 3.75 (td, 2 H), 3.60 - 3.49 (m, 4 H), 2.07 (s, 3 H)。
【０３７９】
ステップＢ：１－（２－（ヒドロキシイミノ）プロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２１５】

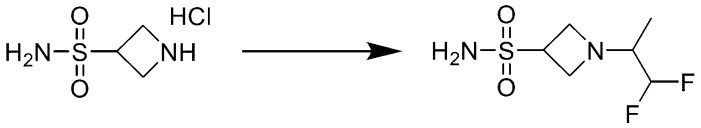


メタノール（４．１ｍＬ、２８．７ｍｍｏｌ）中の１－（２－オキソプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド（１３８ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）および７Ｍ アンモニアの溶液を０℃に冷却し、その後、ヒドロキシルアミン－Ｏ－スルホン酸（８１ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を添加した。３時間撹拌した後、反応混合物を綿で濾過し、残渣をメタノールで大規模に洗浄した。濾液をひとまとめにし、その後、真空濃縮した。残渣をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、その後、トリエチルアミン（０．１ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をアイスバスで冷却し、ヨウ素（１８３ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を少量ずつ添加した。５分間撹拌した後、混合物を真空濃縮した。粗生成物をメタノールに溶解し、Ａｇｉｌｅｎｔ ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物（１８ｍｇ、収率

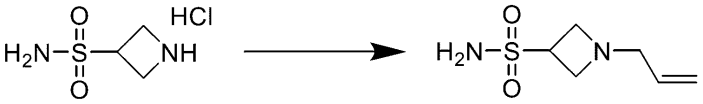
１２％）を与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.16 - 4.01 (m, 1 H), 3.82 - 3.72 (m, 2 H), 3.60 (dd, 2 H), 3.33 (p, 2 H), 1.85 (s, 3 H)。
【０３８０】
中間体Ｐ１１３：１－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２１６】



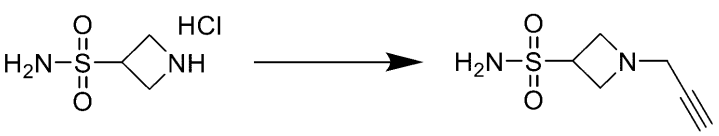
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびヒドロキシアセトンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（３６ｍｇ、収率１８％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.85 (s, 2 H), 4.41 (t, 1 H), 3.83 (t, 1 H), 3.45 (dt, 2 H), 3.27 - 3.17 (m, 3 H), 3.05 (dd, 2 H), 0.78 (d, 3 H)。
【０３８１】
中間体Ｐ１１４：１－（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２１７】



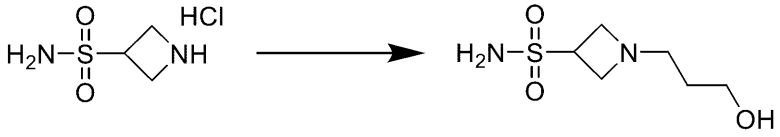
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および１，１－ジフルオロアセトンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（８１ｍｇ、収率３８％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.93 (s, 2 H), 5.73 (td, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 3.55 (q, 2 H), 3.44 (dd, J 2 H), 2.68 - 2.57 (m, 1 H), 0.90 (d, 3 H)。
【０３８２】
中間体Ｐ１１５：１－アリルアゼチジン－３－スルホンアミド
【化２１８】



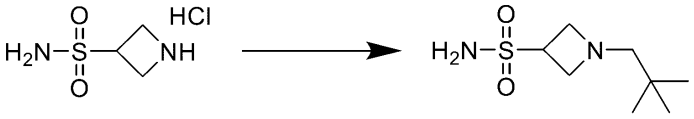
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および臭化アリルから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製して、表題化合物を与えた（５６ｍｇ、収率３２％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.90 (s, 2 H), 5.77 - 5.57 (m, 1 H), 5.22 - 4.96 (m, 2 H), 3.96 - 3.82 (m, 1 H), 3.44 (t, 2 H), 3.31 - 3.22 (m, 2 H), 3.01 (dt, 2 H)。
【０３８３】
中間体Ｐ１１６：１－（プロパ－２－イン－１－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２１９】



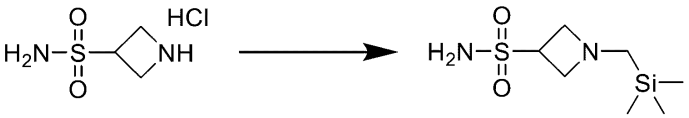
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および臭化プロパルギル（トルエン中に８０ｗｔ％）から、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製して、表題化合物を与えた（２１ｍｇ、収率１５％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.91 (s, 2 H), 3.86 (m, 1 H), 3.43 (dt, 4 H), 3.20 (d, 2 H), 3.16 - 3.12 (m, 1 H)。
【０３８４】
中間体Ｐ１１７：１－（３－ヒドロキシプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２２０】



アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および３－ブロモ－１－プロパノールから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製して、表題化合物を与えた（６０ｍｇ、収率３８％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.91 (s, 2 H), 3.89 (m, 1 H), 3.49 (t, 2 H), 3.37 (t, 2 H), 3.32 - 3.24 (m, 2 H), 2.47 - 2.41 (m, 2 H), 1.39 (p, 2 H)。
【０３８５】
中間体Ｐ１１８：１－ネオペンチルアゼチジン－３－スルホンアミド
【化２２１】

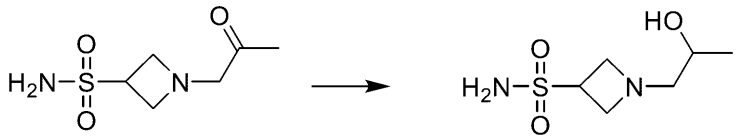


アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびピバルアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（７１ｍｇ、収率３５％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.90 (s, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 3.57 (t, 2 H), 3.39 - 3.29 (m, 2 H), 2.20 (s, 2 H), 0.80 (s, 9 H)。
【０３８６】
中間体Ｐ１１９：１－（（トリメチルシリル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２２２】



アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および（ヨードメチル）トリメチルシランから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製して、表題化合物を与えた（６０ｍｇ、収率３３％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.92 (s, 2H), 3.89 (t, 1H), 3.61 (bs, 2H), 3.31 (bs, 2 H), 2.07 (s, 2H), -0.01 (s, 9H)
【０３８７】
中間体Ｐ１２０：１－（２－ヒドロキシプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２２３】



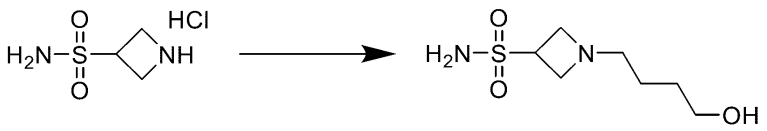
メタノール（１０ｍＬ）中の１－（２－オキソプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１１２のステップＡ、１２５ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２９ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で４時間撹拌した後、さらなる水素化ホウ素ナトリウム（７．４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を添加した。一晩撹拌した後、反応混合物を水（１．０ｍＬ）でクエンチし、その後、真空濃縮した。粗生成物をメタノールに懸濁させ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（１１ｍｇ、収率８％）。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.09 - 3.96 (m, 1 H), 3.77 - 3.64 (m, 3 H), 3.61 - 3.48 (m, 2 H), 2.55 - 2.44 (m, 2 H), 1.12 (d, 3 H)。

【０３８８】

中間体Ｐ１２１：１－（４－ヒドロキシブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２２４】



アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および４－ブロモ－１－ブタノールから、１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３）について記載された通り調製して、表題化合物を与えた（４１ｍｇ、収率２０％）。

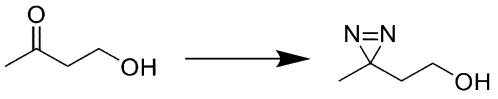
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.98 (s, 2 H), 3.93 (m, 1 H), 3.57 (t, 2 H), 3.36 (t, 4 H), 3.16 (d, 1 H), 2.50 - 2.42 (m, 2 H), 1.47 - 1.21 (m, 4 H)。

【０３８９】

中間体Ｐ１２２：１－（２－（３－メチル－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：２－（３－メチル－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エタン－１－オール

【化２２５】



冷却された液体アンモニウム（－７８℃、３０ｍＬ）に、４－ヒドロキシ－２－ブタノン（５．３ｍＬ、６０．５ｍｍｏｌ）を添加した。この溶液を－４０℃で４時間撹拌し、その後、再度－７８℃に冷却した。この冷却された混合物に、メタノール（６０ｍＬ）中のヒドロキシルアミン－Ｏ－スルホン酸（７．６ｇ、６７ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。冷却バスを取り外し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。懸濁液を濾過し、残渣をメタノールで大規模に洗浄した。濾液をひとまとめにして、約１００ｍＬに真空濃縮し、その後、濾液に窒素を２０分間通すことにより脱気した。溶液をアイスバスで冷却し、その後、トリエチルアミン（７．５ｍＬ、５３．８ｍｍｏｌ）を、続いてヨウ素（５．０ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）を添加した。１時間撹拌した後、さらなるバッチのヨウ素（４．０ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）を添加した。５分後に、反応混合物を約１００ｍＬに真空濃縮し、その後、ブラインを添加した。水性溶液をジエチルエーテルで３回抽出した。有機層をひとま

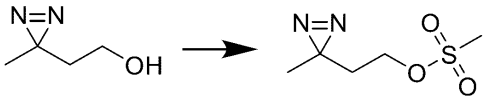
とめにして、硫酸ナトリウムで脱水して濾過し、その後、真空濃縮した。真空蒸留（９０℃、１０$^{-2}$ミリバール）により、表題化合物を黄色油状物として提供した（２２６ｍｇ、収率３％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 3.53 (t, 2 H), 1.73 (s, 1 H), 1.64 (t, 2 H), 1.07 (s, 3 H)。

【０３９０】

ステップＢ：２－（３－メチル－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エチルメタンスルホナート

【化２２６】



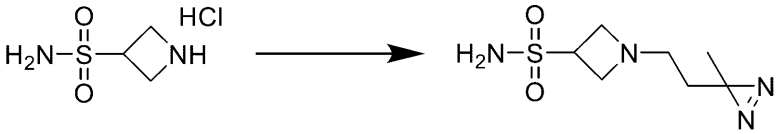
ジクロロメタン（５ｍＬ）中の２－（３－メチル－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エタン－１－オール　（１００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１６０μＬ、１．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、アイスバスで冷却した。冷却された溶液に、塩化メタンスルホニル（９３μＬ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をアイスバス内で１．５時間撹拌し、その後、飽和塩化アンモニウムを添加して、有機層を分離した。水層をジクロロメタンで１回抽出した。有機層をひとまとめにして、硫酸ナトリウムで脱水して濾過し、その後、真空濃縮して、表題化合物を与え（１７８ｍｇ、定量的収率）、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 4.13 (t, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 1.79 (t, 2 H), 1.09 (s, 3 H)。

【０３９１】

ステップＣ：１－（２－（３－メチル－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２２７】



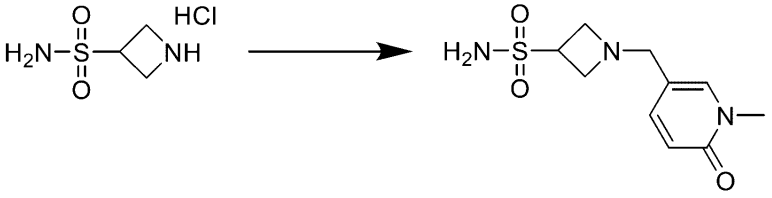
アセトニトリル（２０ｍＬ）中の２－（３－メチル－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エチルメタンスルホナート（１７８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩（３４４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を、その後、炭酸カリウム（１．１ｇ、８．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を５５℃で一晩撹拌し、その後、ヨウ化カリウム（１５８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）を添加した。反応混合物を６０℃で６時間撹拌し、その後、ガラスフィルターで濾過した。残渣をメタノールで洗浄した。濾液をひとまとめにして、真空濃縮した。粗生成物をメタノールで懸濁させ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（１６ｍｇ、収率７％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.90 (s, 2 H), 3.92 - 3.82 (m, 1 H), 3.44 (t, 2 H), 3.21 (t, 2 H), 2.27 (t, 2 H), 1.25 (t, 2 H), 0.97 (s, 3 H)。

【０３９２】

中間体Ｐ１２３：１－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２２８】



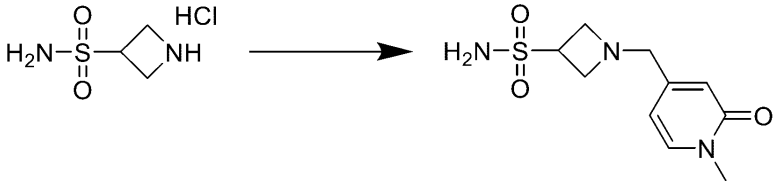
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルバルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（１１６ｍｇ、収率６２％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.54 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 6.32 (d, 1 H), 3.97 - 3.79 (m, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.31 - 3.24 (m, 4 H)。

【０３９３】

中間体Ｐ１２４：１－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２２９】



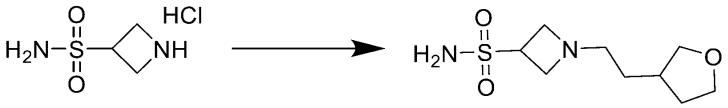
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－カルバルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（５１ｍｇ、収率２７％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.57 (d, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 6.07 (d, 1 H), 4.00 - 3.79 (m, 1 H), 3.49 (t, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.40 - 3.33 (m, 4 H)。

【０３９４】

中間体Ｐ１２５：１－（２－（テトラヒドロフラン－３－イル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２３０】



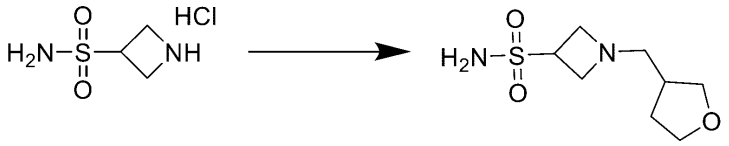
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩および２－（オキソラン－３－イル）アセトアルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（９０ｍｇ、収率２７％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.93 (s, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.75 (t, 1 H), 3.68 (dt, 1 H), 3.59 (q, 1 H), 3.47 (t, 2 H), 3.26 (t, 3 H), 2.45 - 2.33 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 2.00 - 1.86 (m, 1 H), 1.42 (dt, 1 H), 1.30 (q, 2 H)。

【０３９５】

中間体Ｐ１２６：１－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２３１】



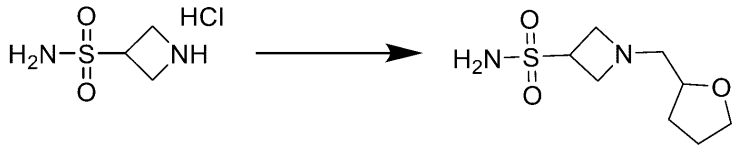
アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩およびテトラヒドロフラン－３－カルバルデヒドから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（８５ｍｇ、収率３９％）を、さらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.06 (t, 1 H), 3.88 - 3.66 (m, 5 H), 3.59 (t, 2 H), 3.43 (dd, 1 H), 2.66 (d, 2 H), 2.35 - 2.22 (m, 1 H), 2.12 - 1.97 (m, 1 H), 1.65 - 1.52 (m, 1 H)。

【０３９６】

中間体Ｐ１２７：１－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２３２】



ジクロロメタン（３０ｍＬ）中の（テトラヒドロフラン－２－イル）メタノール（２９１μＬ、３．００ｍｍｏｌ）の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（１．４０ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で撹拌した。１時間撹拌した後、溶液を飽和重炭酸ナトリウムで１回洗浄した。この有機溶液にアセトニトリル（１０ｍＬ）、アゼチジン－３－スルホンアミド塩酸塩（１７２ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１７ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）を、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２６５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、その後、真空濃縮した。粗生成物をメタノールに懸濁させ、Ａｇｉｌｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタン、およびメタノール中のアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（７７ｍｇ、収率３５％）。

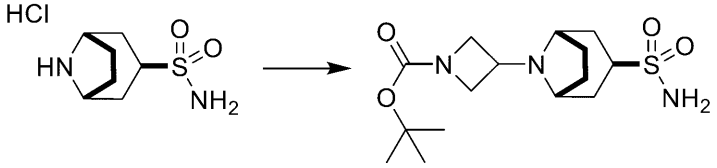
^{1}H NMR ($DMSO\text{-}d_6$): δ = 6.90 (s, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.69 (q, 2 H), 3.60 - 3.46 (m, 3 H), 3.43 - 3.33 (m, 2 H), 2.44 (d, 2 H), 1.89 - 1.68 (m, 3 H), 1.47 (q, 1 H)。

【０３９７】

中間体Ｐ１２８：（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－８－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド

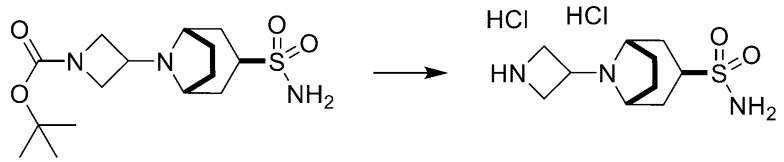
ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３－スルファモイル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化２３３】

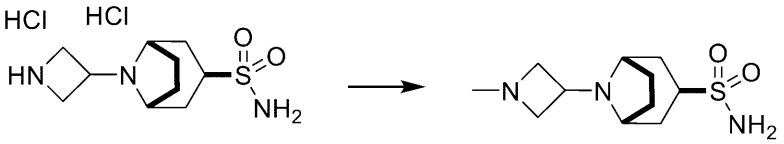


（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド塩酸塩および１－Ｂｏｃ－３－アゼチジノンから、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（２

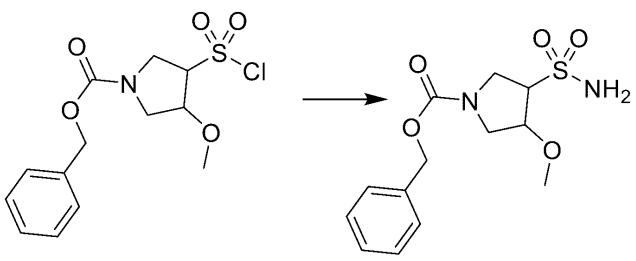
８６ｍｇ、収率４１％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.62 (s, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.20 - 3.04 (m, 4 H), 2.36 - 2.18 (m, 2 H), 1.85 - 1.74 (m, 2 H), 1.72 - 1.64 (m, 2 H), 1.58 (dd, 2 H), 1.35 (s, 9 H)。
【０３９８】
ステップＢ：（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－８－（アゼチジン－３－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド二塩酸塩
【化２３４】



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３－スルファモイル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート（２８６ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の溶液に、塩酸（ジオキサン中の４Ｍ、２．１ｍＬ、８．３ｍｍｏｌ）を添加した。２時間撹拌した後、反応混合物を真空濃縮して、表題化合物を与え（２３７ｍｇ、収率８９％）、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 9.86 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 6.95 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.46 (bs, 2H), 4.21 - 3.84 (m, 6H), 3.42 - 3.25 (m, 1H), 2.83 (bs, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 4H)。
【０３９９】
ステップＣ：（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－８－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド
【化２３５】



（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－８－（アゼチジン－３－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド二塩酸塩およびホルムアルデヒド（水中に３７重量％）から、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（３７ｍｇ、収率３５％）を、さらに精製せずに使用した。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.15 (bs, 3 H), 3.92 (bs, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.61 - 2.39 (m, 2 H), 2.03 - 1.89 (m, 4 H), 1.89 - 1.63 (m, 4 H)。
【０４００】
中間体Ｐ１２９：４－メトキシ－１－メチルピロリジン－３－スルホンアミド
ステップＡ：ベンジル　３－メトキシ－４－スルファモイルピロリジン－１－カルボキシラート
【化２３６】



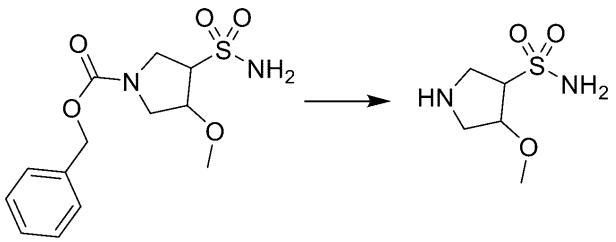
メタノール中のアンモニアの溶液（７Ｍ、４２ｍＬ）に、ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のベンジル　３－（クロロスルホニル）－４－メトキシピロリジン－１－カルボキシラート（５００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。室温で１．５時間撹拌した後、反応混合物を真空濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、その後、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、その後、真空濃縮して、表題化合物を与えた（２３６ｍｇ、収率５０％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 7.43 - 7.28 (m, 5 H), 7.21 (s, 2 H), 5.08 (s, 2H), 4.24 (bs, 1 H), 3.82 - 3.64 (m, 3 H), 3.66 - 3.55 (m, 1 H), 3.46 (d, 1 H), 3.29 (s, 3 H)。

【０４０１】

ステップＢ：４－メトキシピロリジン－３－スルホンアミド

【化２３７】



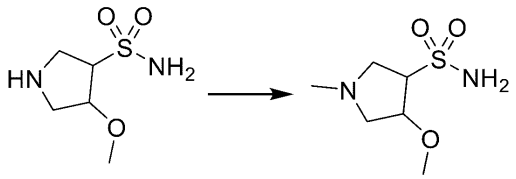
ベンジル　３－メトキシ－４－スルファモイルピロリジン－１－カルボキシラートから、アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３３）について記載された通り調製し、表題化合物（９１ｍｇ、収率６７％）をさらに精製せずに使用した。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ = 6.98 (s, 2 H), 4.08 (dt, 1 H), 3.76 - 3.62 (m, 1 H), 3.56 - 3.33 (m, 3 H), 3.30 - 3.15 (m, 3 H), 2.99 (dd, 1 H), 2.83 (t, 1 H)。

【０４０２】

ステップＣ：４－メトキシ－１－メチルピロリジン－３－スルホンアミド

【化２３８】



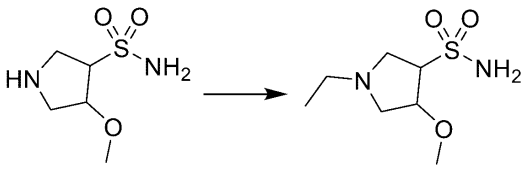
４－メトキシピロリジン－３－スルホンアミドおよびホルムアルデヒド（水中の３７ｗｔ％）から、１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（ジアステレオマーの混合物、１７ｍｇ、収率３５％）を、さらに精製せずに使用した。

主なアステレオマーの^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.21 - 4.11 (m, 1 H), 3.65 (td, 1 H), 3.40 - 3.35 (m, 2 H), 3.27 - 3.18 (m, 1 H), 2.90 (d, 1 H), 2.81 (dd, 1 H), 2.70 - 2.52 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H)。

【０４０３】

中間体Ｐ１３０：１－エチル－４－メトキシピロリジン－３－スルホンアミド

【化２３９】



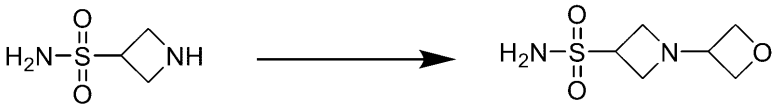
４－メトキシピロリジン－３－スルホンアミドおよびアセトアルデヒドから、１－シク

ロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）について記載された通り調製した。表題化合物（ジアステレオマーの混合物、１２ｍｇ、収率２３％）を、さらに精製せずに使用した。
主なアステレオマーの^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 4.18 (d, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.13 - 2.94 (m, 2 H), 2.72 (dd, 2 H), 2.66 - 2.50 (m, 2 H), 1.14 (dd, 3 H)。

【０４０４】

中間体Ｐ１３１：１－（オキセタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２４０】



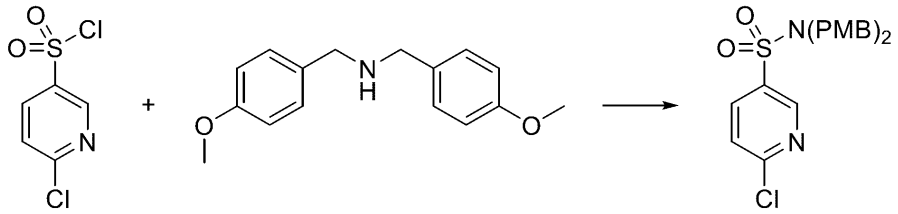
メタノール（５ｍＬ）中のアゼチジン－３－スルホンアミド（２２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、オキセタン－３－オン（２３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）と、２滴の酢酸を添加した。次に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。その後、溶媒を蒸発させて、粗製の表題化合物（８０ｍｇ）を油状物として与え、さらに精製せずに使用した。粗生成物のＮＭＲデータは、非常に複雑であった。ＬＣＭＳから、所望の質量が示された。
LCMS: m/z 193 $(M+H)^+$ (ES^+); 191 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４０５】

中間体Ｐ１３２：１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：６－クロロ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド

【化２４１】

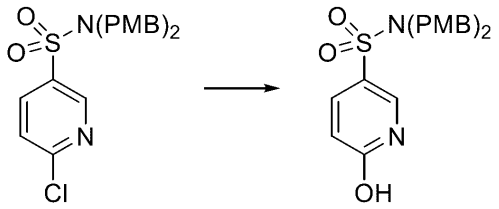


ビス（４－メトキシベンジル）アミン（３．７１ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－クロロピリジン－５－スルホニルクロリド（３．００ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．４９ｍＬ、１７．８ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で添加した。反応物を０℃で１５分間撹拌し、その後、室温まで昇温させて、２０時間撹拌した。その後、反応混合物をＤＣＭ（１５０ｍＬ）で希釈し、飽和水性NH_4Cl溶液（４０ｍＬで３回）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄して、$MgSO_4$で脱水し、濾過して真空濃縮し、粗生成物をクリーム色固体として与えた。粗生成物をＴＢＭＥ（７０ｍＬ）で研和し、濾過してＴＢＭＥ（４０ｍＬで２回）ですすぎ、表題化合物（４．９７ｇ、８３％）をオフホワイト色の固体として与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.76 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 4H), 6.83 - 6.76 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。
LCMS: m/z 433.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４０６】

ステップＢ：６－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド

【化２４２】



エタン－１，２－ジオール（１０ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド（０．５０８ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、２Ｍ　ＫＯＨ（ａｑ）（２．４ｍＬ、４．８０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた懸濁液を、１４０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物をさらなる２Ｍ　ＫＯＨ（ａｑ）（０．６ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ、１当量）で処理して１４０℃でさらに６時間加熱し、さらなる２Ｍ　ＫＯＨ（ａｑ）（０．６ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ、１当量）で処理して１４０℃でさらに１８時間加熱した。その後、反応混合物を水（４０ｍＬ）およびＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈した。ブライン（５ｍＬ）を添加して、有機層を回収した。水相をＤＣＭ（３０ｍＬで５回）で抽出した。ひとまとめにした抽出物を水（１０ｍＬ）で洗浄して、$MgSO_4$で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣を５０℃で一晩、減圧乾燥させ、表題化合物（５４２ｍｇ、１００％）を与えた。

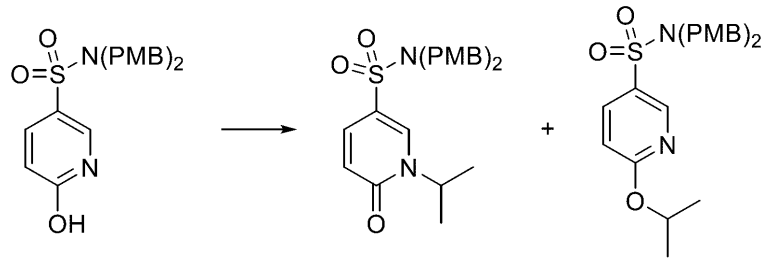
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 12.17 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 4H), 6.87 - 6.79 (m, 4H), 6.37 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.72 (s, 6H)。

LCMS: m/z 415.4 $(M+H)^+$ (ES^+), 413.4 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４０７】

ステップＣ：１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミドおよび６－イソプロポキシ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド

【化２４３】



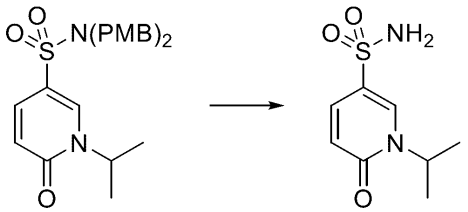
水素化ナトリウム（鉱油中の６０ｗｔ％分散液）（３６ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＥ：ＤＭＦ（５ｍＬ、４：１）中の６－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド（０．４０ｇ、０．８６９ｍｍｏｌ）および臭化リチウム（０．１５４ｇ、１．７３７ｍｍｏｌ）の混合物に０℃で添加した。混合物を０℃で１０分間撹拌し、その後、室温でさらに１０分間撹拌した。その後、２－ヨードプロパン（０．１０ｍＬ、１．０４ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を室温で４６時間撹拌した。反応混合物を６５℃まで１７時間加熱し、室温まで冷却して、飽和水性NH_4Cl（５ｍＬ）でクエンチして、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（１５ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬで３回）で洗浄して、$MgSO_4$で脱水し、濾過して真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（２４ｇカラム、０－１００％　ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（０．２８ｇ、７０％）を白色固体として、そして６－イソプロポキシ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド（０．１１ｇ、２７％）を与えた。

１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド：
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 4H), 6.84 - 6.79 (m, 4H), 6.54 (dd, J = 9.6, 0.5 Hz, 1H), 5.17 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
LCMS: m/z 457.4 $(M+H)^+$ (ES^+)。
６－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド：
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.60 - 8.55 (m, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 4H), 6.81 - 6.75 (m, 4H), 6.72 - 6.67 (m, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.78 (s, 6H), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。
LCMS: m/z 457.4 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４０８】

ステップＤ：１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化２４４】



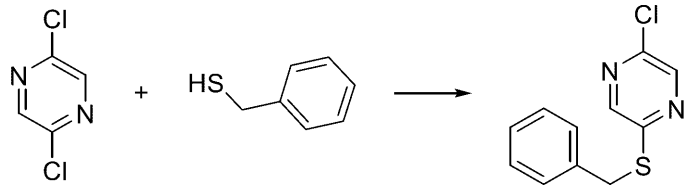
ＴＦＡ（０．４３ｍｌ、５．６４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（０．２６ｇ、０．５６４ｍｍｏｌ）の溶液に室温で添加して、混合物を６６時間撹拌した。その後、反応物を真空濃縮して、残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に再溶解させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（１２ｇカラム、０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（６０ｍｇ、４９％）を白色固体として与えた。
LCMS: m/z 217.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４０９】

中間体Ｐ１３３：４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド

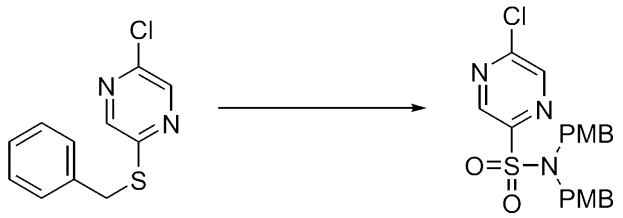
ステップＡ：２－（ベンジルチオ）－５－クロロピラジン

【化２４５】

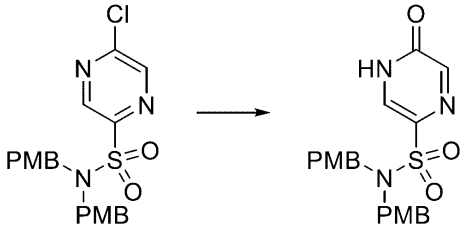


ＴＨＦ（５５ｍＬ）中のＮａＨ（０．７５５ｇ、１８．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ベンジルメルカプタン（１．５ｍＬ、１２．６８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物をＴＨＦ（２０ｍＬ）で希釈し、０℃で１０分間撹拌した。その後、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２，５－ジクロロピラジン（１．３７０ｍＬ、１３．４２ｍｍｏｌ）の溶液を滴加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、その後、室温まで昇温させて、１６時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却して、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）を注意深く添加し、５分間撹拌した。水（２０ｍＬ）、その後、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）を添加して、その二相混合物を相分離器に通した。有機層を真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（４０

ｇカラム、０－３％　ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（２．３７３ｇ、７２％）を透明黄色油状物として与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.46 (s, 2H)。
【０４１０】
ステップＢ：５－クロロ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピラジン－２－スルホンアミド
【化２４６】



ＤＣＭ（１５ｍＬ、２３３ｍｍｏｌ）中の２－（ベンジルチオ）－５－クロロピラジン（０．９１６ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）の溶液を、水（１．５ｍＬ）で処理し、得られた懸濁液を－５～０℃の間に冷却した。塩化スルフリル（２．２ｍＬ、２６．２ｍｍｏｌ）を添加して、－５～０℃の間の温度を維持しながら、反応混合物を２時間撹拌した。氷／水（１０ｍＬ）のスラリーを添加して、有機層を回収した。水層をＤＣＭ（１０ｍＬで２回）で抽出して、ひとまとめにした有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、真空濃縮して、粗製の中間体５－クロロピラジン－２－スルホニルクロリドを淡黄色液体として与えた（１．１９８ｇ）。
【０４１１】
０℃のＤＣＭ（１５ｍＬ）中のビス（４－メトキシベンジル）アミン塩酸塩（１．１９８ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．２ｍＬ、８．６１ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の５－クロロピラジン－２－スルホニルクロリド（０．８２４ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）溶液の滴加で処理した。得られた溶液を０℃で１５分間撹拌し、その後、室温まで１６時間昇温させた。飽和水性NH_4Cl溶液（１０ｍＬ）を添加して、有機相を回収した。水相をＤＣＭで抽出して（１０ｍＬで２回）、ひとまとめにした有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（２４ｇカラム、０－３０％　ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（１．３１２ｇ、７７％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 4H), 6.79 - 6.75 (m, 4H), 4.43 (s, 4H), 3.79 (s, 6H)。
【０４１２】
ステップＣ：Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド
【化２４７】



グリコール（１５ｍＬ）中の５－クロロ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピラジン－２－スルホンアミド（１．３１ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）の懸濁液を、２Ｍ　ＫＯＨ（ａｑ）（７．５ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）で処理した。得られた濁液を、１４０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物を室温まで放冷して、水（１００ｍＬ）で希釈し、飽和

水性NH_4Cl溶液（３０ｍＬ）で中和した。白色沈殿物を濾過により回収し、水で洗浄して、６０℃で真空乾燥させて、表題化合物（１．０９４ｇ、７９％）を淡黄色固体として与えた。

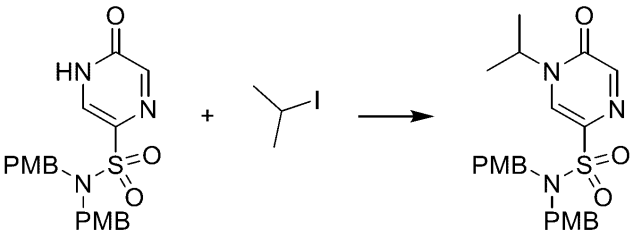
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 4H), 6.84 - 6.79 (m, 4H), 4.28 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。１つの交換可能なプロトンは、観察されなかった。

LCMS: m/z 438.2 $(M+Na)^+$ (ES^+); 414.2 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４１３】

ステップＤ：４－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド

【化２４８】



０℃のＤＭＥ：ＤＭＦ（６ｍＬ、４：１）中のＮ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド（０．５０３ｇ、１．０９０ｍｍｏｌ）および臭化リチウム（０．１９２ｇ、２．１６７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ＮａＨ（０．０５３ｇ、１．３２５ｍｍｏｌ）で処理した。得られた懸濁液を０℃で１０分間撹拌し、２－ヨードプロパン（０．２１８ｍｌ、２．１３６ｍｍｏｌ）で処理し、その後、６５℃で６４時間撹拌した。飽和水性NH_4Cl溶液（６ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を添加して、有機層を回収した。水層をＥｔＯＡｃで抽出し（１０ｍＬで２回）、ひとまとめにした有機抽出物を水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬで２回）で洗浄して乾燥させ（$MgSO_4$）、真空濃縮した。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（１２ｇカラム、０－１００％　ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（０．２９３ｇ、５３％）を透明黄色油状物として与えた。

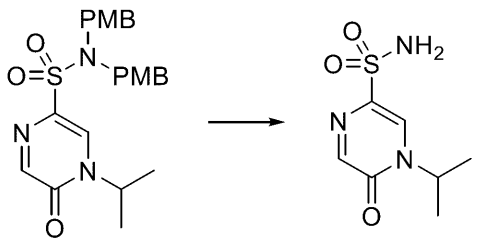
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 4H), 6.83 - 6.79 (m, 4H), 4.78 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.71 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

LCMS: m/z 480.3 (100, $[M+Na]^+$), 458.5 (9, $[M+H]^+$) (ES^+) 。

【０４１４】

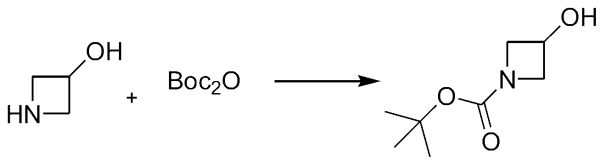
ステップＥ：４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド

【化２４９】

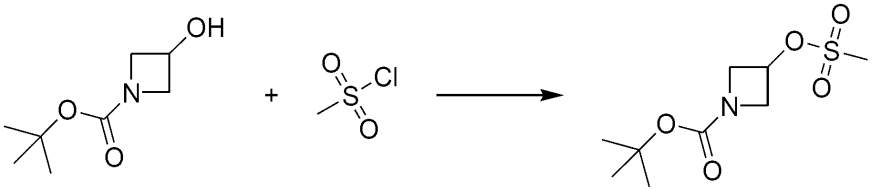


ＤＣＭ（１ｍＬ）中の４－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド（０．２８７ｇ、０．５６５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温にてＴＦＡ（１ｍＬ、１２．９８ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を２８時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮し、粗生成物をシリカゲル

のクロマトグラフィー（４ｇカラム、０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（０．１１６ｇ、９４％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 4.88 (sept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。
LCMS: 216.1 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０４１５】
中間体Ｐ１３４：１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド
ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシラート
【化２５０】

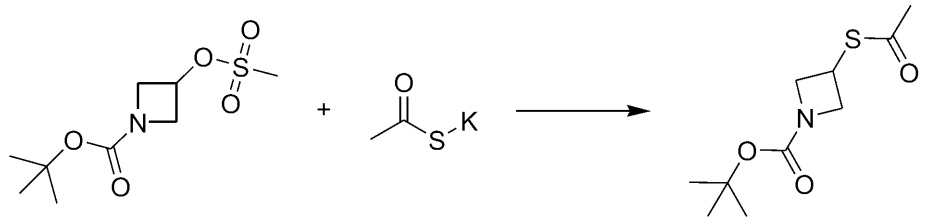


ＭｅＯＨ（１．２Ｌ）中のアゼチジン－３－オール塩酸塩（４５ｇ、４１０．７５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（８３．１３ｇ、８２１．５１ｍｍｏｌ、２当量）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（８９．６５ｇ、４１０．７５ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）に再溶解した。混合物をH_2O（５００ｍＬで３回）およびブライン（５００ｍＬで３回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮し、表題化合物（６５ｇ、９１％）を黄色油状物として与え、直接、次のステップで使用した。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.59 (s, 1 H), 4.19-4.12 (m, 2 H), 3.84-3.79 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。
【０４１６】
ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（メチルスルホニル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシラート
【化２５１】



ＴＨＦ（６５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシラート（６５ｇ、３７５．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＥＡ（１１３．９２ｇ、３当量）の溶液に、塩化メタンスルホニル（５１．５８ｇ、４５０．３２ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。その後、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２Ｌ）で希釈し、水（１．５Ｌで３回）およびブライン（１．５Ｌで３回）で洗浄して、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮し、表題化合物（９０ｇ、９５％）を黄色油状物として与え、直接、次のステップで使用した。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.25-5.20 (m, 1 H), 4.32-4.27 (m, 2 H), 4.14-4.10 (m, 2 H), 3.08 (s, 3 H) および 1.46 (s, 9 H)。
【０４１７】
ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（アセチルチオ）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化２５２】

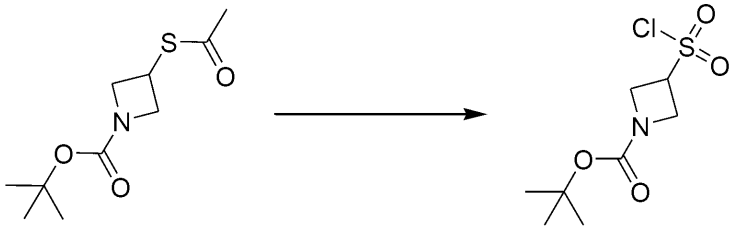


ＤＭＦ（１．５Ｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（（メチルスルホニル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシラート（９０ｇ、３５８．１４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、カリウムエタンチオアート（４９．０８ｇ、４２９．７７ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。その後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（３Ｌ）で希釈し、飽和水性NH_4Cl溶液（２Ｌで３回）およびブライン（２Ｌで３回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル、１００：１－２０：１）により精製して、表題化合物（５４ｇ、６５％）を黄色油状物として与えた。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.37 (t, 2 H), 4.17-4.14 (m, 1 H), 3.82 (dd, 2 H), 2.34 (s, 3 H) および 1.44 (s, 9 H)。

【０４１８】

ステップＤ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（クロロスルホニル）アゼチジン－１－カルボキシラート

【化２５３】

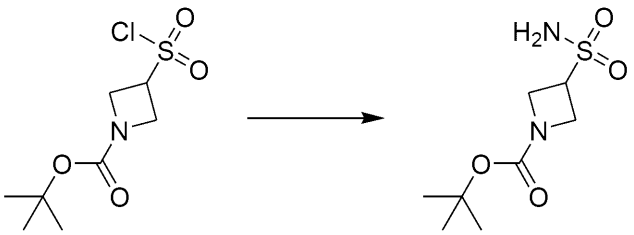


ＡｃＯＨ（２００ｍＬ）およびH_2O（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（アセチルチオ）アゼチジン－１－カルボキシラート（５ｇ、２１．６２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＣＳ（８．６６ｇ、６４．８５ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。その後、反応混合物をＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈し、水（３００ｍＬで３回）およびブライン（３００ｍＬで３回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水して濾過した。溶液を直接、次のステップで使用した。

【０４１９】

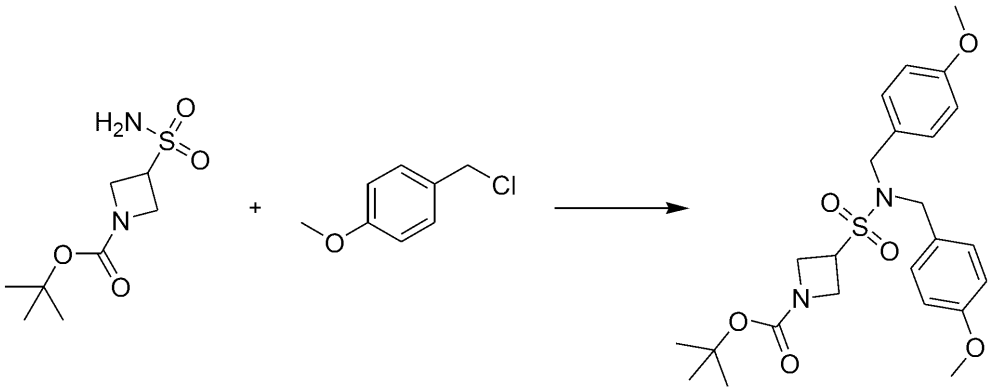
ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－スルファモイルアゼチジン－１－カルボキシラート

【化２５４】

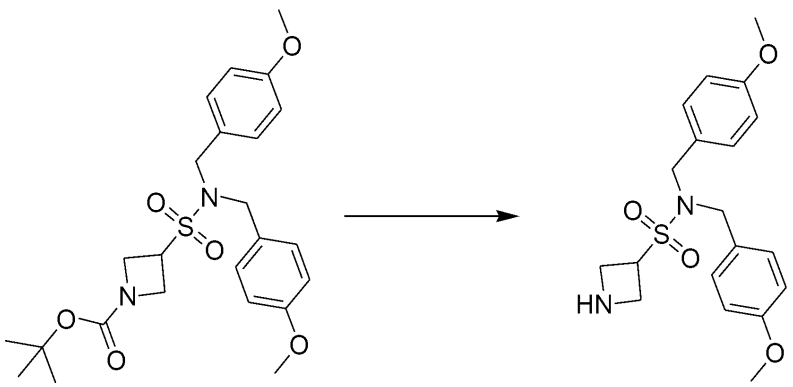


ＤＣＭ（１．５Ｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（クロロスルホニル）アゼチジン－１－カルボキシラート（５５．２８ｇ、粗製物）の溶液に、NH_3を０℃で３０分間バブリ

ングした。その後、反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣を石油エーテルおよびＥｔＯＡｃの混合物（２１ｍＬ、２０：１）で研和して、表題化合物（２７ｇ、５３％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.16 (br s, 2 H), 4.18-4.03 (m, 2 H), 4.03-3.90 (m, 3 H) および 1.38 (s, 9 H)。
【０４２０】
ステップＦ：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）スルファモイル）アゼチジン－１－カルボキシラート
【化２５５】



ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－スルファモイルアゼチジン－１－カルボキシラート（１ｇ、４．２３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＨ（５０７ｍｇ、１２．６９ｍｍｏｌ、鉱油中の６０ｗｔ％、３当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。その後、１－（クロロメチル）－４－メトキシベンゼン（１．９９ｇ、１２．６９ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１４時間撹拌した。その後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈して、飽和水性NH_4Cl溶液（３０ｍＬで３回）およびブライン（３０ｍＬで３回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で研和して、表題化合物（１ｇ、５０％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.17 (d, 4 H), 6.91-6.88 (m, 4 H), 4.30 (s, 4 H), 4.22 (dd, 2 H), 4.01 (t, 2 H), 3.83 (s, 6 H), 3.75-3.62 (m, 1 H) および 1.44 (s, 9 H)。
LCMS: m/z 499.2 $(M+Na)^+$ (ES^+)。
【０４２１】
ステップＧ：Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２５６】



ＤＣＭ（８０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル　３－（Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）スルファモイル）アゼチジン－１－カルボキシラート（７ｇ、１４．６９ｍｍｏｌ、

１当量）および２，６－ルチジン（４．７２ｇ、４４．０６ｍｍｏｌ、３当量）の溶液に、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート（９．７９ｇ、４４．０６ｍｍｏｌ、３当量）を０℃で添加した。その後、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和水性NH_4Cl溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬで３回）で抽出した。ひとまとめにした有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣を石油エーテルおよび酢酸エチルの混合物（４０ｍＬ、１：１）で研和して、表題化合物（４ｇ、７２％）を白色固体として与えた。

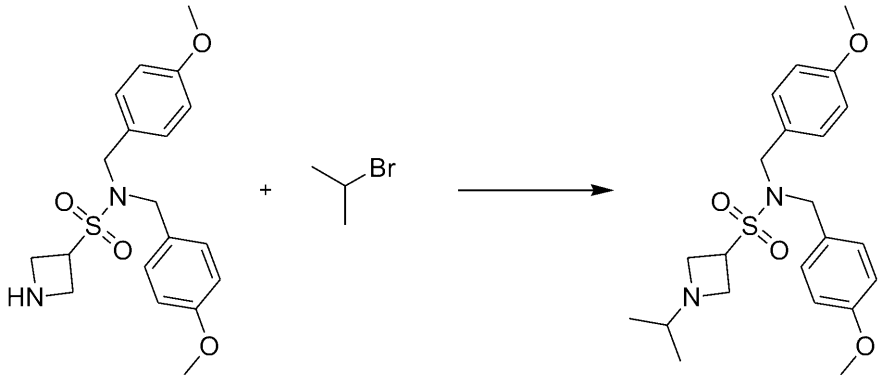
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.21 (d, 4 H), 6.94-6.85 (m, 4 H), 4.35 (s, 4 H), 4.28-4.11 (m, 5 H) および 3.81 (s, 6 H)。

LCMS: m/z 377.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４２２】

ステップＨ：１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２５７】



ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）アゼチジン－３－スルホンアミド（２．５ｇ、６．６４ｍｍｏｌ、１当量）およびK_2CO_3（１．３８ｇ、９．９６ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、２－ブロモプロパン（１．６３ｇ、１３．２８ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を７０℃で１２時間撹拌した。その後、H_2O（１０ｍＬ）を添加して、反応混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（３０ｍＬで３回）。ひとまとめにした有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮し、表題化合物（２．５ｇ、９０％）を与えた。

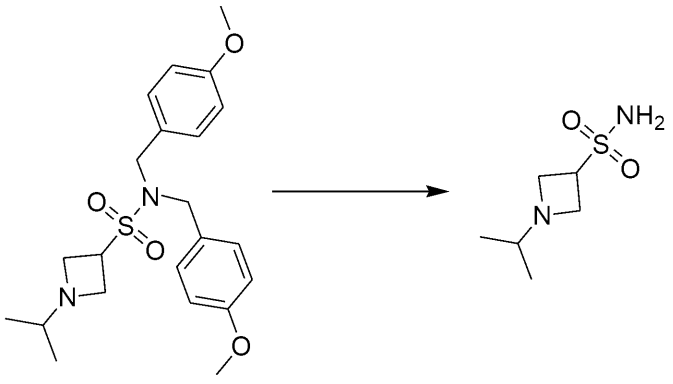
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.12-7.07 (m, 4 H), 6.83-6.76 (m, 4 H), 4.16 (s, 4 H), 3.74 (s, 6 H), 3.68-3.64 (m, 1 H), 3.43 (t, 2 H), 3.28 (t, 2 H), 2.38-2.29 (m, 1 H) および 0.82 (d, 6 H)。

LCMS: m/z 419.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４２３】

ステップＩ：１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化２５８】



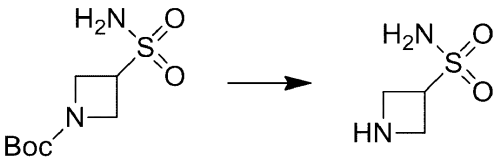
ＴＦＡ（７．７０ｇ、６７．５３ｍｍｏｌ、２８．２７当量）中の１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）アゼチジン－３－スルホンアミド（１ｇ、２．３９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で処理し、濾過して濾液を$NH_3 \cdot H_2O$（水中の３０％$NH_3 \cdot H_2O$）でｐＨ＝８～９に調整した。得られた混合物を、真空濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（水（０．１％ $NH_3 \cdot H_2O$）－ＭｅＣＮ）により精製して、表題化合物（２２０ｍｇ、５２％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 4.05-3.98 (m, 1 H), 3.67 (t, 2 H), 3.46 (t, 2 H), 2.59-2.48 (m, 1 H) および 0.97 (d, 6 H)。２つの交換可能なプロトンは観察されなかった。
LCMS: m/z 179.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４２４】

中間体Ｐ１３５：１－シクロブチルアゼチジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２５９】

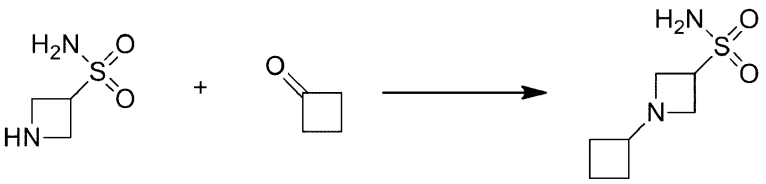


ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル ３－スルファモイルアゼチジン－１－カルボキシラート（３ｇ、１２．７０ｍｍｏｌ、１当量、中間体Ｐ１３４の合成のステップＥに従って得られた）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１２．７０ｍｍｏｌ、２０ｍＬ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（水（０．０５％ $NH_3 \cdot H_2O$）－ＭｅＣＮ）により精製して、表題化合物（０．８ｇ、４６％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 6.92 (s, 1 H), 4.23-4.19 (m, 2 H) および 3.77-3.70 (m, 3 H)。２つの交換可能なプロトンは観察されなかった。
LCMS: m/z 137.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４２５】

ステップＢ：１－シクロブチルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化２６０】



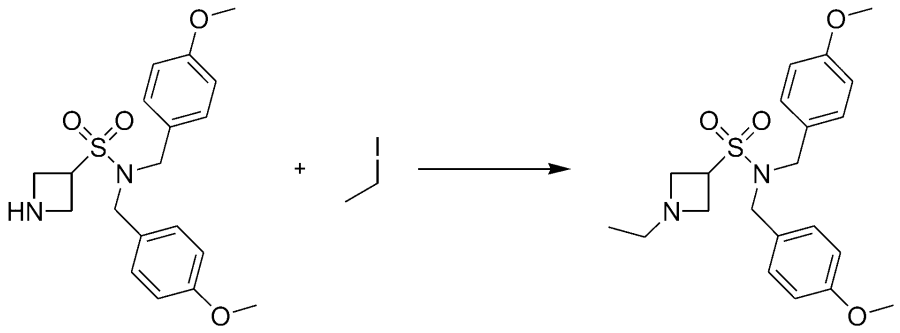
ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のアゼチジン－３－スルホンアミド（５０ｍｇ、３６７．１８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、シクロブタノン（３１ｍｇ、４４０．６２μｍｏｌ、１．２当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（９７ｍｇ、４５８．９８μｍｏｌ、１．２５当量）を添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（水（０．０５％$NH_3 \cdot H_2O$）－ＭｅＣＮ）により精製して、表題化合物（１２．２５ｍｇ、１８％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 6.92 (s, 2 H), 3.88-3.85 (m, 1 H), 3.41-3.33 (m, 2 H), 3.32-3.29 (m, 2 H), 3.12-3.09 (m, 1 H), 1.89-1.86 (m, 2 H) および 1.77-1.60 (m, 4 H)。
LCMS: m/z 191.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４２６】

中間体Ｐ１３６：１－エチルアゼチジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：１－エチル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化２６１】



ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）アゼチジン－３－スルホンアミド（１ｇ、２．６６ｍｍｏｌ、１当量、中間体Ｐ１３４の合成ステップＧに従って得られた）およびK_2CO_3（３６７ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ヨードエタン（４１４ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を７０℃で１時間撹拌した。その後、反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬで３回）で抽出した。ひとまとめにした有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（水（０．１％ $NH_3.H_2O$）－ＭｅＣＮ）により精製して、表題化合物（０．７ｇ、２２％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

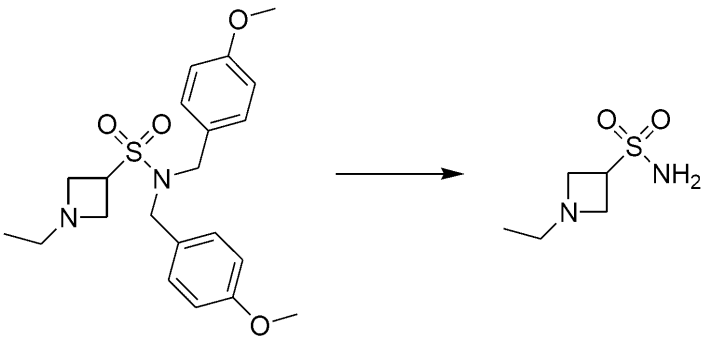
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.20 (d, 4 H), 6.90 (d, 4 H), 4.28 (s, 4 H), 4.00-3.93 (m, 1 H), 3.81 (s, 6 H), 3.51 (t, 2 H), 3.40 (t, 2 H), 2.53 (q, 2 H) および 0.96 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 405.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４２７】

ステップＢ：１－エチルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化２６２】



ＴＦＡ（８２．１３ｇ、７２０．３２ｍｍｏｌ、３６４当量）中の１－エチル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）アゼチジン－３－スルホンアミド（８００ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、５０℃で１時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（水（０．１％ $NH_3.H_2O$）－ＭｅＣＮ）により精製して、表題化合物（１６０ｍｇ、４７％収率、ＬＣＭＳで９５％純度）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 6.94 (s, 2 H), 3.95-3.86 (m, 1 H), 3.47 (t, 2 H), 3.31-3.25 (m, 2 H), 2.43 (q, 2 H) および 0.86 (t, 3 H)。

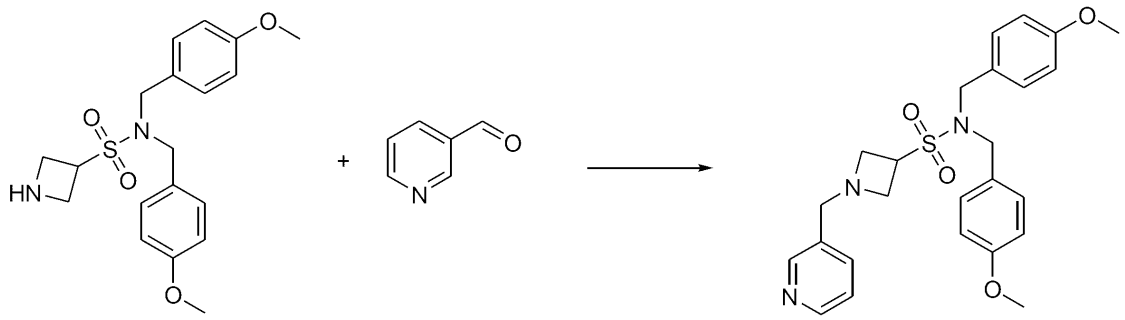
LCMS: m/z 165.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４２８】

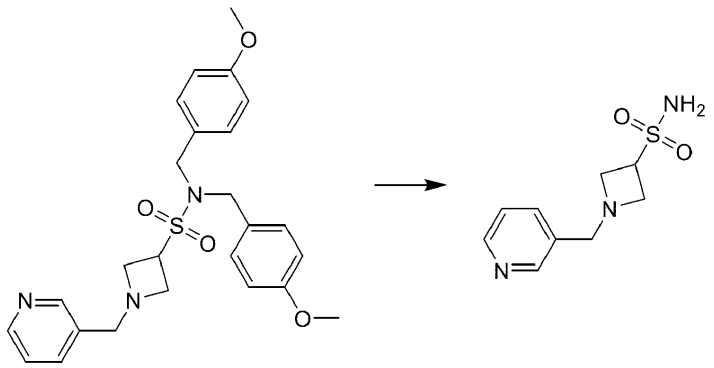
中間体Ｐ１３７：１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－１－（ピリジン－３－イルメチ

ル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２６３】



ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）アゼチジン－３－スルホンアミド（１ｇ、２．６６ｍｍｏｌ、１当量、中間体Ｐ１３４の合成ステップＧに従って得られた）の溶液に、ニコチンアルデヒド（３４１ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．１３ｇ、５．３１ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を１５℃で１時間撹拌した。その後、反応混合物を水（８０ｍＬ）でクエンチして、ＥｔＯＡｃで抽出した（１００ｍＬで６回）。ひとまとめにした有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル、１：１－０：１）により精製して、表題化合物（１．１ｇ、８９％）を黄色油状物として与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.37-7.33 (m, 1 H), 7.13 (d, 4 H), 6.88 (d, 4 H), 4.21-4.17 (m, 5 H), 3.73 (s, 6 H), 3.61 (s, 2 H), 3.47-3.41 (m, 2 H) および 3.33-3.31 (m, 2 H)。
【０４２９】
ステップＢ：１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化２６４】

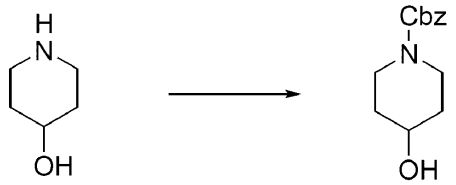


ＴＦＡ（１０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（１ｇ、２．１４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、１０℃で３６時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（８０ｍＬ）で処理し、混合物をさらに１時間撹拌した。その後、混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（水（０．１％ NH_3．H_2O）－ＭｅＣＮ）により精製して、表題化合物（２４０ｍｇ、４９％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.52-8.45 (m, 2 H), 7.67 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 3.99-3.94 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.54-3.49 (m, 2 H) および 3.44-3.35 (m, 2 H)。
LCMS: m/z 228.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。
【０４３０】

中間体Ｐ１３８：１－イソプロピルピペリジン－４－スルホンアミド

ステップＡ：ベンジル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート

【化２６５】



ＤＣＭ（１Ｌ）中のピペリジン－４－オール（１００ｇ、９８８．６６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（１００．０４ｇ、９８８．６６ｍｍｏｌ、１当量）およびクロロギ酸ベンジル（１６８．６６ｇ、９８８．６６ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃まで昇温させて、１２時間撹拌した。その後、反応混合物をＤＣＭ（５００ｍＬ）で希釈し、ブラインで洗浄して（５００ｍＬで３回）、Na_2SO_4で脱水し、濾過して減圧濃縮し、表題化合物（２２０ｇ、９５％）を黄色油状物として与え、さらに精製せずに次のステップで使用した。

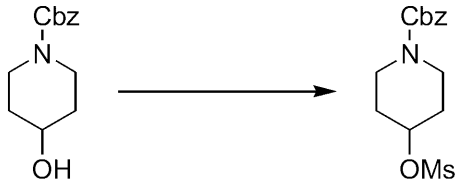
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36-7.29 (m, 5 H), 5.10 (s, 2 H), 3.90-3.81 (m, 3 H), 3.15-3.08 (m, 2 H), 1.83-1.81 (m, 2 H) および 1.47-1.45 (m, 2 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 258.1 $(M+Na)^+$ (ES^+)。

【０４３１】

ステップＢ：ベンジル４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２６６】

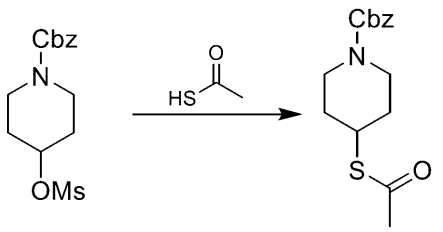


ＤＣＭ（１．７Ｌ）中のベンジル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（２２０ｇ、９３５．０６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（１８９．２４ｇ、１．８７ｍｏｌ、２当量）を添加した。その後、メシルクロリド（１２８．５４ｇ、１．１２ｍｏｌ、１．２当量）を０℃で滴加した。溶液を２５℃に加熱して、１時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和水性$NaHCO_3$溶液（１．２Ｌ）でクエンチして、二相に分離させた。有機層を飽和水性$NaHCO_3$溶液（１．２Ｌ）およびブライン（１Ｌで２回）で洗浄して、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮し、表題化合物を与え（２９３ｇ、１００％）直接、次のステップで使用した。

【０４３２】

ステップＣ：ベンジル４－（アセチルチオ）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２６７】



ＤＭＦ（１．４Ｌ）中のベンジル４－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１

－カルボキシラート（２９０ｇ、９２５．４３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Cs_2CO_3（３３１．６７ｇ、１．０２ｍｏｌ、１．１当量）およびＳ－エタンチオ酸（７７．４９ｇ、１．０２ｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。若干の固体が沈殿した。反応混合物を濾過した。濾液を真空濃縮して、ＤＭＦのほとんどを除去した。残渣をＥｔＯＡｃ（１．５Ｌ）で希釈し、H_2O（１Ｌで３回）およびブライン（１Ｌで２回）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過して真空濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル、５０：１－４０：１）により精製して、表題化合物（１４６ｇ、粗製物）を黄色油状物として与えた。

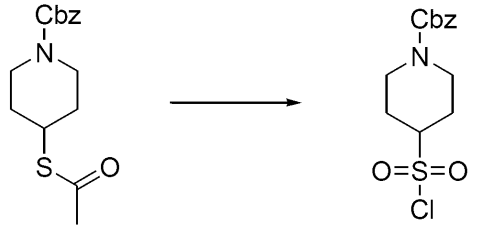
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.37-7.35 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.07-3.93 (m, 2 H), 3.66-3.61 (m, 1 H), 3.19-3.12 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.94-1.91 (m, 2 H) および 1.59-1.56 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 294.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４３３】

ステップＤ：ベンジル４－（クロロスルホニル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２６８】

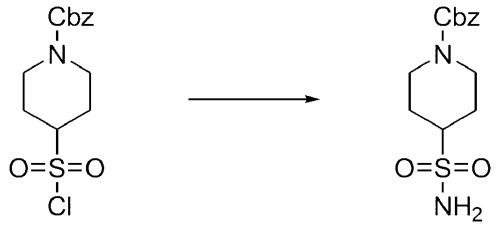


ＡｃＯＨ（１Ｌ）およびH_2O（１００ｍＬ）中のベンジル４－（アセチルチオ）ピペリジン－１－カルボキシラート（３０．００ｇ、１０２．２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮＣＳ（４０．９６ｇ、３０６．７７ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応混合物を２５℃で４０分間撹拌した。その後、反応混合物を水（１Ｌ）に注ぎ、ＤＣＭ（１Ｌ）で抽出した。有機層を水（１Ｌで３回）およびブライン（１Ｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水して濾過し、ＤＣＭ（１Ｌ）中の表題化合物の溶液（理論量：３２．４ｇ、粗製物）を与え、さらに精製せずに次のステップで使用した。

【０４３４】

ステップＥ：ベンジル４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキシラート

【化２６９】



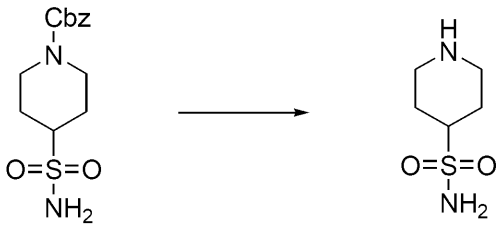
NH_3を、ＤＣＭ（１Ｌ）中のベンジル４－（クロロスルホニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（理論量：３０ｇ、粗製物）の溶液に０℃で２０分間バブリングした。その後、反応混合物を２５℃で４０分間撹拌した。反応混合物を濾過して、濾液を真空濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および石油エーテル（４０ｍＬ）の混合物で研和して、表題化合物（２１ｇ、７５％）を黄色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.38-7.32 (m, 5 H), 6.79 (br s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.12-4.01 (m, 2 H), 3.09-3.02 (m, 1 H), 3.01-2.75 (m, 2 H), 2.02-1.96 (m, 2 H) および 1.51-1.41 (m, 2 H)。

【０４３５】

ステップＦ：ピペリジン－４－スルホンアミド

【化２７０】



ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中のベンジル４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキシラート（２１ｇ、７０．３９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（活性炭上に１０ｗｔ％負荷、４ｇ）を窒素下で添加した。懸濁液を真空で脱気し、水素で数回パージした。混合物を水素下（５０ｐｓｉ）、２５℃で３０時間撹拌した。その後、反応混合物を濾過して、濾液を真空濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で研和して、表題化合物（１１．２ｇ、９７％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

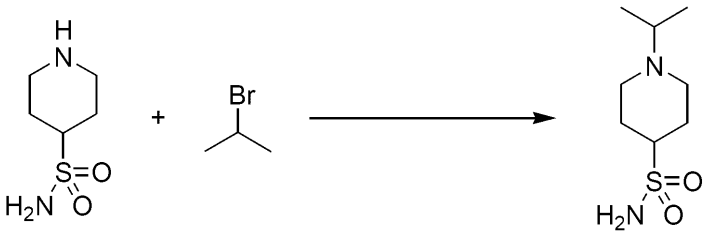
^{1}H NMR (DMSO-d_6+D_2O) δ 3.06-2.90 (m, 2 H), 2.89-2.86 (m, 1 H), 2.50-2.46 (m, 2 H), 1.95-1.91 (m, 2 H) および 1.53-1.46 (m, 2 H)。３つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 165.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４３６】

ステップＧ：１－イソプロピルピペリジン－４－スルホンアミド

【化２７１】



アセトニトリル（２０ｍＬ）中のピペリジン－４－スルホンアミド（１．２ｇ、７．３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、２－ブロモプロパン（３．５９ｇ、２９．２３ｍｍｏｌ、４当量）および$NaHCO_3$（１．８４ｇ、２１．９２ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。その後、反応混合物を７０℃で１８時間撹拌した。高温の混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して、表題化合物（１．０５ｇ、６９％収率、ＬＣＭＳで９８．５％純度）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6.61 (s, 2 H), 2.81-2.77 (m, 2 H), 2.66-2.61 (m, 2 H), 2.05-1.99 (m, 2 H), 1.91-1.87 (m, 2 H), 1.50-1.45 (m, 2 H) および 0.89 (dd, 6 H)。

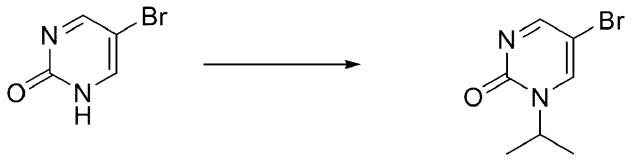
LCMS: m/z 207.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４３７】

中間体Ｐ１３９：（４－（ジメチルアミノ）ピリジン－１－イウム－１－カルボニル）（（１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－イル）スルホニル）アミド

ステップＡ：５－ブロモ－１－イソプロピルピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化２７２】



ＤＭＦ（２００ｍＬ）中の５－ブロモピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１０．０７ｇ、５７．５ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（８．３５ｇ、６０．４ｍｍｏｌ）の懸濁液を、窒素下、２－ヨードプロパン（６．４ｍｌ、６２．７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた懸濁液を室温で４０時間撹拌し、真空濃縮して、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）に分配させた。有機層を回収し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した（５０ｍＬで３回）。ひとまとめにした有機抽出物を２０％ｖ／ｖブライン（５０ｍＬで３回）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）真空濃縮し、粗生成物を黄色油状物として与えた（４．７１ｇ）。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（ドライロード）（４０ｇカートリッジ、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（１．３４ｇ、１０％）を透明油状物として与え、静置して固化させた。

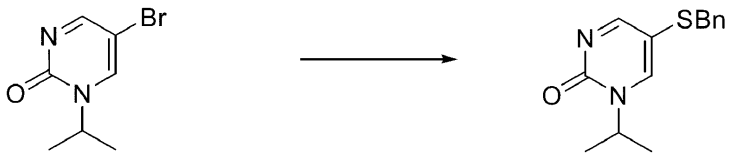
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.52 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.99 (pd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 1.40 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 6H).

LCMS: m/z 217.0 (MBr^{79}+H)$^+$ (ES^+)。

【０４３８】

ステップＢ：５－（ベンジルチオ）－１－イソプロピルピリミジン－２（１Ｈ）－オン

【化２７３】



ジオキサン（２５ｍＬ）中の５－ブロモ１－イソプロピルピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１．２１７ｇ、５．０５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．８ｍｌ、１０．３１ｍｍｏｌ）およびベンジルメルカプタン（０．６ｍｌ、５．０７ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素で１５分間パージした後、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（０．２３３ｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）およびＸａｎｔｐｈｏｓ（０．２９４ｇ、０．５０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で２２時間加熱し、その後、真空濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と飽和水性$NaHCO_3$（２０ｍＬ）に分配させた。水層をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬで３回）で抽出させ、ひとまとめにした有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、（$MgSO_4$）で乾燥させて真空濃縮し、粗生成物を褐色油状物として与えた（２．３ｇ）。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（ドライロード）（４０ｇカートリッジ、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（１．４９ｇ、９９％）を褐色油状物として与えた。

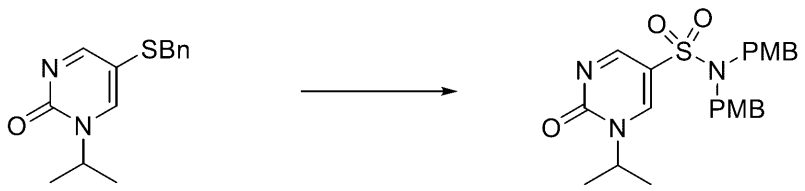
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.46 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 7.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 4.84 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

LCMS; m/z 261.1 (M+H)$^+$ (ES^+)。

【０４３９】

ステップＣ：１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－スルホンアミド

【化２７４】



０℃のＤＣＭ（１５ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）中の５－（ベンジルチオ）－１－イソプロピルピリミジン－２（１Ｈ）－オン（１．０１２ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）の懸濁液

を、SO_2Cl_2（２ｍｌ、２３．８６ｍｍｏｌ）の滴加で処理した。得られた黄色懸濁液を０℃で１時間撹拌した。氷／水（２０ｍＬ）のスラリーを添加して、有機相を回収し、保持した。水相をＤＣＭ（１０ｍＬで２回）で抽出し、ひとまとめにした有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、真空濃縮して、粗製の塩化スルホニル中間体を淡黄色液体として与え（１．０２４ｇ）、さらに精製せずに使用した。０℃のＤＣＭ（２０ｍＬ）中のビス（４－メトキシベンジル）アミン（１．００７ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）およびEt_3N（０．６ｍｌ、４．３０ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の粗製の塩化スルホニル中間体の溶液で処理した。得られた溶液を室温まで昇温させて１時間撹拌し、その後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）および飽和水性NH_4Cl（２０ｍＬ）で希釈した。有機相を回収し、飽和水性NH_4Cl（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）、真空濃縮し、粗生成物を有機油状物として与えた（２．０ｇ）。粗生成物をＴＢＭＥ（３０ｍＬ）で研和し、濾過してＴＢＭＥですすぎ、真空乾燥させて粗生成物を与えて、シリカゲルのクロマトグラフィー（２４ｇカートリッジ、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（０．９４１ｇ、４４％）を粘性赤橙色油状物として与えた。

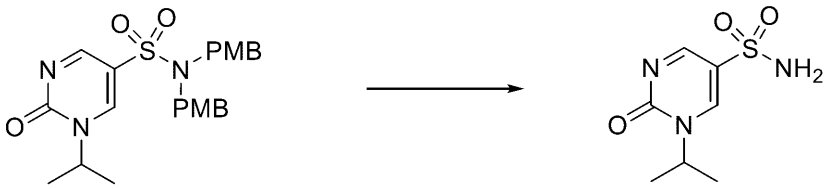
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 4H), 6.85 - 6.82 (m, 4H), 4.88 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

LCMS: m/z 458.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４４０】

ステップＤ：１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－スルホンアミド

【化２７５】



１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－スルホンアミド（０．９４１ｇ、１．６２５ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（１５ｍｌ、１９５ｍｍｏｌ）で処理し、得られた溶液を室温で６４時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮し、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（ドライロード）（１２ｇカートリッジ、０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（０．３５０ｇ、９４％）を黄褐色固体として与えた。

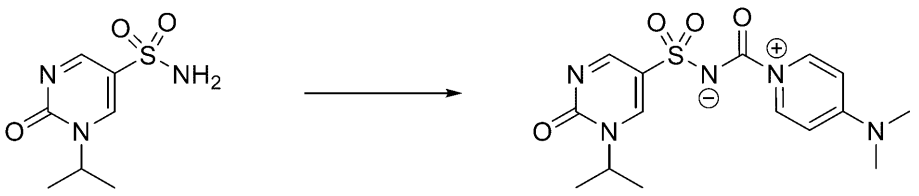
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.77 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

LCMS; m/z 218.1 $(M+H)^+$ (ES^+); 215.8 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４４１】

ステップＥ：（４－（ジメチルアミノ）ピリジン－１－イウム－１－カルボニル）（（１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－イル）スルホニル）アミド

【化２７６】



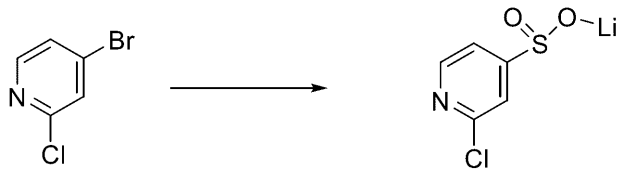
無水ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－スルホンアミド（０．１５０ｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（０．１６９ｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、室温で１０分間撹拌した後、炭酸ジフェニル（０．１６３ｇ、０．７６１ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応物を１８時間撹拌し、ＴＢＭＥ（２０ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）で希釈して、沈殿物を濾過により回収し、粗製の物質を次のステップで使用した。

【０４４２】

中間体Ｐ１４０：１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミド

ステップＡ：リチウム　２－クロロピリジン－４－スルフィナート

【化２７７】

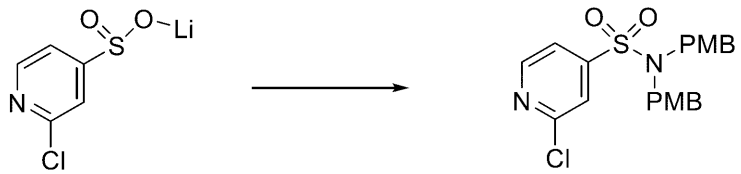


－７８℃の無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－クロロピリジン（５．８ｍｌ、５２．３ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素下、２．５Ｍ　ＢｕＬｉ（ヘキサン中）（２２ｍｌ、５５．０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を－７８℃で１０分間撹拌し、その後、SO_2ガスをその溶液に２０分間バブリングした。反応物を室温まで昇温させ、その後、真空濃縮した。残渣をＴＢＭＥ（１００ｍＬ）で研和した。得られた固体を濾過し、ＴＢＭＥですすいで真空乾燥させ、表題化合物（８．８０ｇ、９２％）を暗紫色固体として与え、粗製の物質を次のステップで使用した。

【０４４３】

ステップＢ：２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－４－スルホンアミド

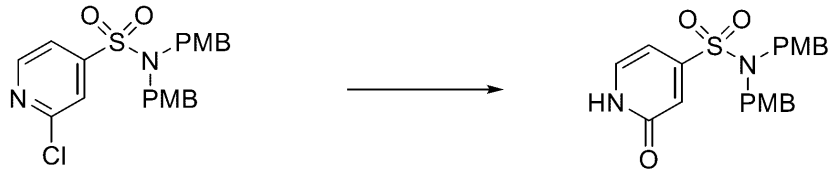
【化２７８】



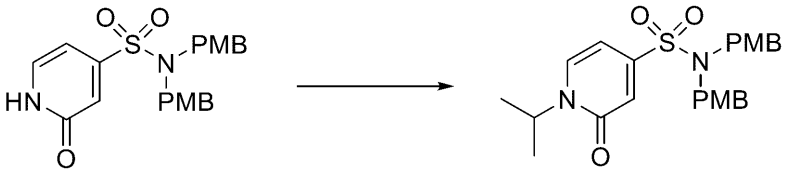
０℃のＤＣＭ（１００ｍＬ）中のリチウム　２－クロロピリジン－４－スルフィナート（６．５５ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ＮＣＳ（４．８６２ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）で一度に処理した。得られた懸濁液を０℃で２時間撹拌し、水（５０ｍＬ）でクエンチして、有機相を回収した。水相をＤＣＭ（５０ｍＬで２回）で抽出し、ひとまとめにした有機抽出物を水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）真空濃縮し、粗製の塩化スルホニル中間体を与えた。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の塩化スルホニル中間体の溶液を、ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のビス（４－メトキシベンジル）アミン（９．４２ｇ、３６．６ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１５．９２ｍｌ、１１４ｍｍｏｌ）の懸濁液に０℃で滴加した。反応混合物を室温まで昇温させて、１６時間撹拌し、その後、水（１００ｍＬ）を添加した。有機層を回収し、水層をＤＣＭ（５０ｍＬで２回）で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を水（１００ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ（ａｑ）（１００ｍＬで２回）、水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）真空濃縮し、粗生成物を与えて、シリカゲルのクロマトグラフィー（ドライロード）（８０ｇカートリッジ、０－５０％　ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（０．６７７ｇ、４％）を赤橙色固体として与えた。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.51 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1

H), 7.30 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 4H), 6.81 - 6.75 (m, 4H), 4.38 (s, 4H), 3.78 (s, 6H)。
LCMS: m/z 433 ($MCl^{35}+H)^+$ (ES^+)。
【０４４４】
ステップＣ：Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミド
【化２７９】



エタン－１，２－ジオール（５ｍｌ、０．７５９ｍｍｏｌ）中の２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－４－スルホンアミド（０．３６５ｇ、０．７５９ｍｍｏｌ）の懸濁液を、２Ｍ　ＫＯＨ（ａｑ）（１．９ｍｌ、３．８０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた懸濁液を１４０℃で７２時間撹拌し、室温まで放冷して、その後、飽和水性NH_4Cl（３０ｍＬ）および$EtOAc$（２０ｍＬ）で希釈した。有機相を回収して、水層を$EtOAc$（２０ｍＬで２回）で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、真空濃縮して、粗生成物を黄色固体として与えた（５１０ｍｇ）。粗生成物を、シリカゲルのクロマトグラフィー（ドライロード）（１２ｇカートリッジ、０－１００％　$EtOAc$／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（０．４３７ｇ、６８％）を淡黄色固体として与えた。
LCMS: m/z 437.3 $(M+Na)^+$ (ES^+); 413.1 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０４４５】
ステップＤ：１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミド
【化２８０】



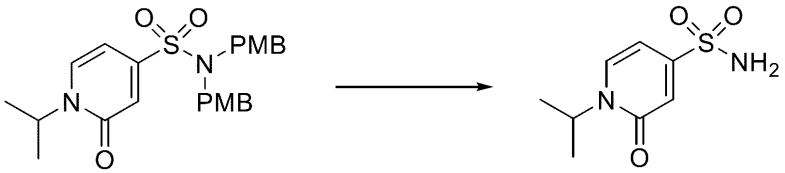
０℃のＤＭＥ：ＤＭＦ（７．５ｍＬ、４：１）中のＮ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミド（０．４３７ｇ、０．９４９ｍｍｏｌ）および臭化リチウム（０．１７１ｇ、１．９３０ｍｍｏｌ）の懸濁液を、ＮａＨで一度に処理した。得られた懸濁液を０℃で１５分間撹拌し、２－ヨードプロパン（０．１９４ｍｌ、１．８９８ｍｍｏｌ）で処理して、６５℃まで６５時間加熱した。さらなる臭化リチウム（０．１７１ｇ、１．９３０ｍｍｏｌ）と、続いてＮａＨ（０．０５３ｇ、１．３２８ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を６５℃で１０分間撹拌した。その後、さらなる２－ヨードプロパン（０．１９４ｍｌ、１．８９８ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を６５℃で１８時間撹拌した。$EtOAc$（１０ｍＬ）および飽和水性NH_4Cl（５ｍＬ）を添加して、有機層を回収した。水層を$EtOAc$（１０ｍＬで２回）で抽出し、ひとまとめにした有機抽出物を２０％ｖ／ｖブライン（１０ｍＬで３回）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）真空濃縮し、粗生成物を黄色油状物として与えた。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（ドライロード）（１２ｇカートリッジ、０－１００％　$EtOAc$／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（０．３８５ｇ、７７％）を淡黄色油状物として与えた。
^1H NMR (DMSO-d6) δ 8.06 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz

, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 4H), 6.82 - 6.78 (m, 4H), 6.39 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.99 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.71 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。
LCMS; m/z 479.3 $(M+Na)^+$ (ES^+)。

【０４４６】

ステップＥ：１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミド

【化２８１】



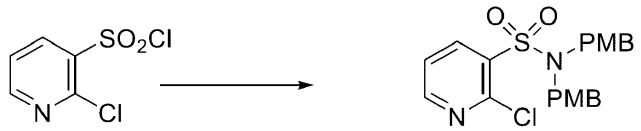
１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミド（０．３７５ｇ、０．７１５ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（２ｍｌ、２６．０ｍｍｏｌ）で処理して、得られた赤色溶液を室温で１７時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、ＤＣＭと共沸混合し（５ｍＬで２回）、粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（ドライロード）（４ｇカートリッジ、０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（０．１６０ｇ、１００％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.09 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (br s, 2H), 5.32 (sept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。
LCMS: m/z 217.3 $(M+H)^+$ (ES^+); 215.1 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４４７】

中間体Ｐ１４１：１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド

【化２８２】

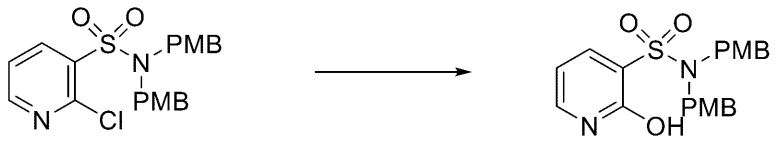


無水ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のビス（４－メトキシベンジル）アミン（３．７８ｇ、１４．４１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．４９ｍｌ、１７．８ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（３５ｍＬ）中の２－クロロピリジン－３－スルホニルクロリド（３．００ｇ、１３．７２ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で添加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌し、その後、室温まで昇温させた。１９時間後に、反応混合物をさらなるＤＣＭ（１５０ｍＬ）で希釈し、飽和水性NH_4Cl（５０ｍＬで２回）、水（５０ｍＬ）、およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄して、$MgSO_4$で脱水し、濾過して真空濃縮し、粗生成物を淡赤橙色固体として与えた。粗生成物をＴＢＭＥ（５０ｍＬ）で研和し、濾過してＴＢＭＥですすぎ（４０ｍＬで２回）、表題化合物（５．１０ｇ、８０％）をクリーム色固体として与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.61 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 4H), 6.86 - 6.78 (m, 4H), 4.37 (s, 4H), 3.72 (s, 6H)。
LCMS: m/z 433.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４４８】

ステップＢ：２－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド

【化２８３】



２Ｍ ＫＯＨ（ａｑ）（２．１５ｍｌ、４．３０ｍｍｏｌ）を、エタン－１，２－ジオール（１０ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド（０．５０ｇ、１．０７４ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加した。反応混合物を１４０℃で６６時間撹拌し、室温まで冷却して、飽和水性ＮＨ４Ｃｌ（１０ｍＬ）で中和した。その後、混合物をＤＣＭ（４０ｍＬで５回）で抽出し、ひとまとめにした有機物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４で脱水し、濾過して真空濃縮し、クリーム色固体を与えて、ＴＢＭＥ（１５ｍＬ）で研和し、表題化合物（０．３８ｇ、８４％）を淡いクリーム色固体として与えた。

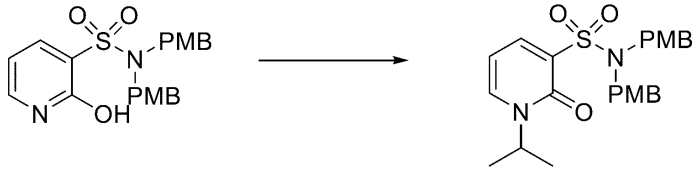
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 12.29 (br s, 1H), 8.03 (dd, J=7.2, 2.2, 1H), 7.70 (dd, J=6.3, 2.2, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 4H), 6.82 - 6.77 (m, 4H), 6.29 (dd, J=7.2, 6.3, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。

LCMS: m/z 437.4 $(M+Na)^+$ (ES^+)。

【０４４９】

ステップＣ：１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化２８４】



水素化ナトリウム（鉱油中の６０％分散液）（０．０２６ｇ、０．６４５ｍｍｏｌ）を、０℃で無水ＤＭＥ／無水ＤＭＦ混合物（３ｍＬ、４：１）中の２－ヒドロキシ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド（０．２６ｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）および臭化リチウム（０．１０９ｇ、１．２３０ｍｍｏｌ）の混合物に添加した。反応混合物を室温で１５分間撹拌した後、２－ヨードプロパン（０．０７ｍｌ、０．７４ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を６０℃で２７時間撹拌した。反応物を飽和水性ＮＨ４Ｃｌ（５ｍＬ）でクエンチして、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（１５ｍＬ）およびブライン（１５ｍＬで３回）で洗浄し、ＭｇＳＯ４で脱水し、濾過して真空濃縮し、粗生成物を黄色油状物として与えた。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（２４ｇカートリッジ、０－１００％ ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（０．２５ｇ、８８％）を無色油状物として与えた。

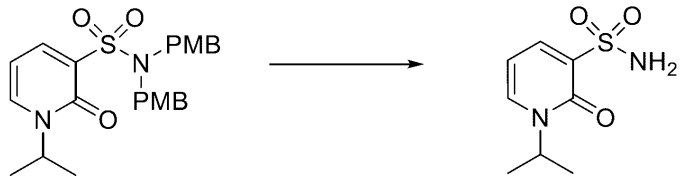
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.06 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 4H), 6.77 - 6.72 (m, 4H), 6.26 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.21 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 4H), 3.76 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

LCMS: m/z 479.4 $(M+Na)^+$ (ES^+)。

【０４５０】

ステップＤ：１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化２８５】



ＴＦＡ（０．４３ｍｌ、５．６４ｍｍｏｌ）を、 室温で無水ＤＣＭ（３ｍＬ）中の１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（０．２７ｇ、０．５９１ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を６６時間撹拌して、真空濃縮し、その後、ＤＣＭ（５ｍＬ）に再溶解して、シリカに予め吸着させ、シリカゲルのクロマトグラフィー（１２ｇカートリッジ、０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（０．１１ｇ、８２％）を淡褐色固体として与えた。

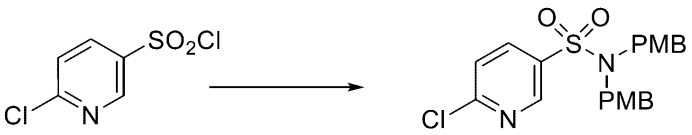
LCMS: m/z 217.1 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４５１】

中間体Ｐ１４２：（Ｒ）－１－（２－ヒドロキシプロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：６－クロロ－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド

【化２８６】



ビス（４－メトキシベンジル）アミン（３．７１ｇ、１４．４１ｍｍｏｌ）を、０℃で無水ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－クロロピリジン－５－スルホニルクロリド（３．００ｇ、１３．７２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．４９ｍｌ、１７．８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を０℃で１５分間、その後、室温で２０時間撹拌した。反応混合物をさらなるＤＣＭ（１５０ｍＬ）で希釈し、飽和水性NH_4Cl（４０ｍＬで３回）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄して、$MgSO_4$で脱水し、濾過して真空濃縮し、粗生成物をクリーム色の固体として与えた。ＴＢＭＥ（７０ｍＬ）での研和および濾過による固体の回収、続くＴＢＭＥ（４０ｍＬで２回）でのすすぎにより、表題化合物（４．９７ｇ、８３％）をオフホワイト色の固体として与えた。

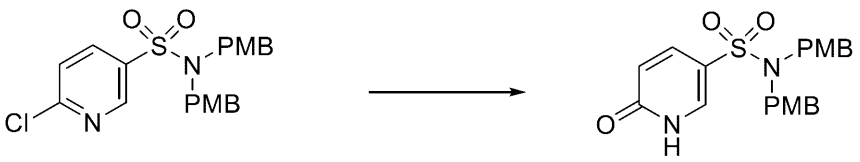
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.76 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 4H), 6.83 - 6.76 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。

LCMS: m/z 433.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４５２】

ステップＢ：Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化２８７】



エタン－１，２－ジオール（９０ｍｌ、９．４０ｍｍｏｌ）中の６－クロロ－Ｎ，Ｎ－

ビス（４－メトキシベンジル）ピリジン－３－スルホンアミド（４．０７ｇ、９．４０ｍｍｏｌ）の懸濁液を、２Ｍ　ＫＯＨ（ａｑ）（２３．５０ｍｌ、４７．０ｍｍｏｌ）で処理し、得られた懸濁液を１４０℃で４２時間撹拌した。その後、反応混合物を水（２００ｍＬ）およびＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈した。ブライン（５ｍＬ）を添加して、有機層を回収した。水層をＤＣＭで抽出し（１００ｍＬで５回）、ひとまとめにした有機抽出物を水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）真空濃縮し、表題化合物（２．７６４ｇ、６１％）を白色固体として与えた。

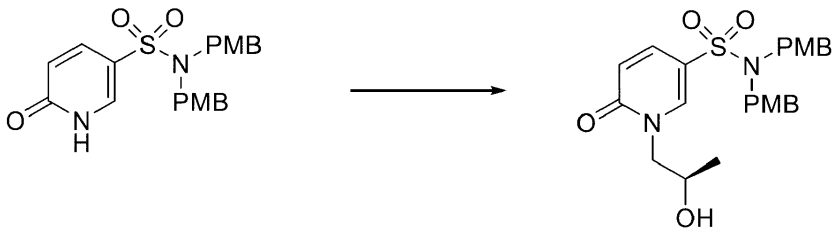
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 4H), 6.84 - 6.79 (m, 4H), 6.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.71 (s, 6H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 415.4 $(M+H)^+$ (ES^+); 413.3 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４５３】

ステップＣ：（Ｒ）－１－（２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化２８８】



０℃のＤＭＥ：ＤＭＦ（２ｍＬ、４：１）混合物中のＮ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（０．２０６ｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）および臭化リチウム（０．０７６ｇ、０．８５５ｍｍｏｌ）の混合物を、ＮａＨ（０．０２６ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を０℃で１０分間、その後、室温で１０分間撹拌した。（Ｒ）－２－メチルオキシラン（０．３ｍｌ、４．２４ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を３０℃まで加熱し、１６時間撹拌した。さらなる（Ｒ）－２－メチルオキシラン（０．３ｍｌ、４．２４ｍｍｏｌ）を添加して、反応物を３０℃で６時間撹拌した。さらなる臭化リチウム（０．０７６ｇ、０．８５５ｍｍｏｌ）と、次にＮａＨ（０．０２６ｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を３０℃で５分間撹拌した。さらなる（Ｒ）－２－メチルオキシラン（０．３ｍｌ、４．２４ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。飽和水性NH_4Cl（４ｍＬ）を、次にＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を添加した。有機層を回収して、水層をＥｔＯＡｃで抽出した（５ｍＬで２回）。ひとまとめにした有機抽出物を水（５ｍＬで２回）、ブライン（５ｍＬで２回）で洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）、濾過して真空濃縮し、粗生成物を与え、シリカゲルのクロマトグラフィー（ドライロード）（４ｇカートリッジ、５０－１００％ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（０．１８９ｇ、８９％）を白色固体として与えた。

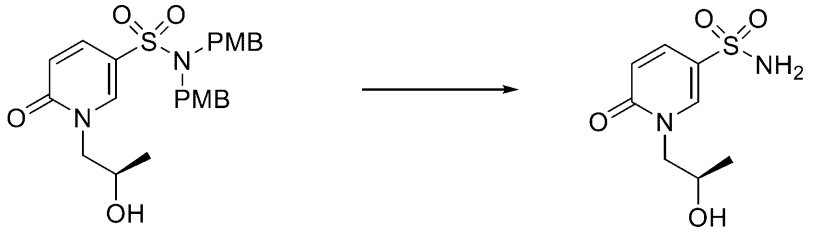
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 4H), 6.83 - 6.80 (m, 4H), 6.55 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.62 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 473.4 $(M+H)^+$ (ES^+); 471.3 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４５４】

ステップＤ：（Ｒ）－１－（２－ヒドロキシプロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化２８９】



（Ｒ）－１－（２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（０．１８２ｇ、０．３６６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍｌ、１５．５４ｍｍｏｌ）に懸濁させ、その後、ＴＦＡ（１ｍｌ、１２．９８ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を室温で２４時間撹拌した。ＤＣＭを蒸発させて、反応混合物を室温で２４時間、その後、４０℃で２１時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮して、ＤＣＭ（５ｍＬで３回）と共沸混合して、粗生成物を褐色泡状物として与えた（０．２４１ｇ）。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー（ドライロード）（１２ｇカートリッジ、０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、表題化合物（０．０４９ｇ、５６％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

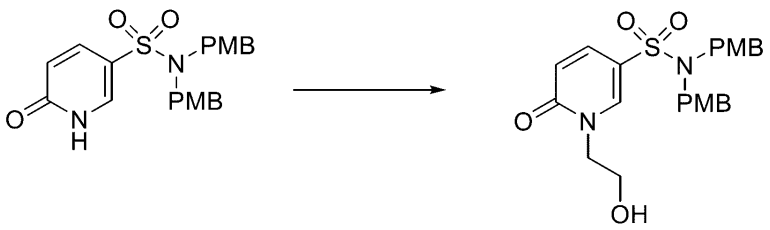
LCMS: m/z 233.0 $(M+H)^+$ (ES^+); 230.9 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４５５】

中間体Ｐ１４３：１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

ステップＡ：１－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

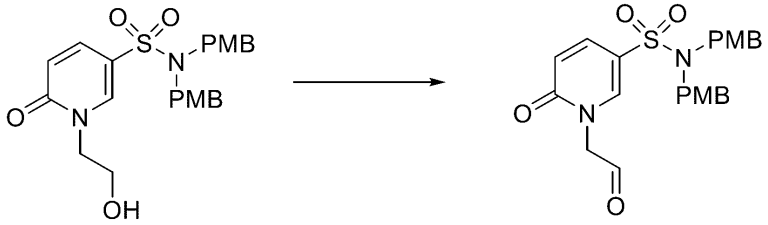
【化２９０】



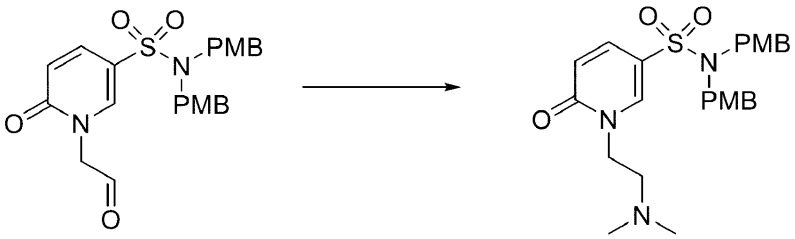
室温のＤＭＥ：ＤＭＦ（２ｍＬ、４：１）中のＮ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１４２のステップＢ）（０．１５ｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）および臭化リチウム（０．０６３ｇ、０．７０９ｍｍｏｌ）の混合物を、水素化ナトリウム（０．０２１ｇ、０．５３２ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を１０分間撹拌し、２－ブロモエタノール（０．０３０ｍｌ、０．４２６ｍｍｏｌ）で処理し、その後、５０℃で６９時間撹拌した。反応物を飽和水性NH_4Cl（２ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を回収し、水（５ｍＬで２回）およびブライン（５ｍＬで２回）で洗浄して、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過して真空濃縮し、粗生成物を与えて、シリカゲルのクロマトグラフィー（ドライロード）（４ｇカートリッジ、５０－１００％　ＥｔＯＡｃ／イソヘキサン）により精製して、表題化合物（０．１２４ｇ、７５％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 4H), 6.84 - 6.80 (m, 4H), 6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.95 (t, J =

5.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.62 (app. q, J = 5.3 Hz, 2H)。
LCMS: m/z 459.4 $(M+H)^+$ (ES^+)。
【０４５６】
ステップＢ：Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１－（２－オキソエチル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド
【化２９１】



ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（０．１７７ｇ、０．３６３ｍｍｏｌ）の溶液を、デス・マーチン・ペルヨージナン（０．１８ｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）で処理して、室温で１時間撹拌した。さらなるデス・マーチン・ペルヨージナン（０．０９ｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を０．５時間撹拌した。飽和水性$NaHCO_3$（５ｍＬ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）を添加して、反応混合物を力強く１０分間撹拌した。有機層を回収して、水層をＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出した。ひとまとめにした有機抽出物を飽和水性チオ硫酸ナトリウム（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で洗浄して、乾燥させて（$MgSO_4$）、濾過して真空濃縮し、表題化合物を黄色油状物として与えた（１８３ｍｇ、９４％）。
^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.65 (s, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 4H), 6.86 - 6.82 (m, 4H), 6.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.80 (s, 6H)。
【０４５７】
ステップＣ：１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド
【化２９２】



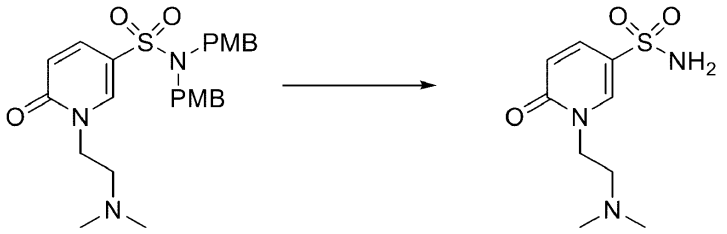
１，２－ジクロロエタン（３ｍｌ、３８．１ｍｍｏｌ）中のＮ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１－（２－オキソエチル）－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（０．１８３ｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）の溶液を、２Ｍ ジメチルアミン（ＴＨＦ中）（０．３５ｍｌ、０．７００ｍｍｏｌ）で処理した。得られた黄色／緑色溶液を３０分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．１５ｇ、０．７０８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、その後、飽和水性$NaHCO_3$（５ｍＬ）を添加して、有機層を回収した。水層をＤＣＭ（５ｍＬで２回）で抽出して、ひとまとめにした有機抽出物を水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）、濾過して真空濃縮し、粗生成物を黄色油状物として与えた（１９６ｍｇ）。粗生成物をＭｅＯＨ中のＳＣＸ（１．８ｇ）のカラムに負荷した。カラムをＭｅＯＨで洗

浄し、その後、生成物をＭｅＯＨ中の０．７Ｍアンモニウムで溶出した。得られた混合物を真空濃縮して、表題化合物（０．１６２ｇ、９６％）を透明黄色油状物として与えた。^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 4H), 6.85 - 6.79 (m, 4H), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.51 - 2.45 (m, 2H), 2.15 (s, 6H)。２．５１－２．４５の多重線がＤＭＳＯ－ｄ６溶媒シグナルにより不明瞭である。

【０４５８】

ステップＤ：１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化２９３】



ＤＣＭ（３ｍｌ、４６．６ｍｍｏｌ）中の１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，Ｎ－ビス（４－メトキシベンジル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（０．１５９ｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温でＴＦＡ（０．２５ｍｌ、３．２４ｍｍｏｌ）の滴加により処理し、反応混合物を１６時間撹拌した。さらなるＴＦＡ（０．２５ｍｌ、３．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２時間撹拌し、その後、真空濃縮した。残渣をＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）に溶解した。反応混合物を４時間撹拌し、その後、真空濃縮した。残渣をＴＦＡ（２ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）で処理した。反応混合物を室温で２４時間撹拌し、その後、４０℃まで１８時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、粗生成物をＤＣＭ中のＳＣＸ（１．９ｇ）のカラムに負荷した。カラムをＤＣＭで洗浄し、その後、生成物をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：１）中の０．７Ｍアンモニアで溶出した。得られた混合物を真空濃縮して、表題化合物（０．０３８ｇ、３５％）を淡褐色固体として与えた。

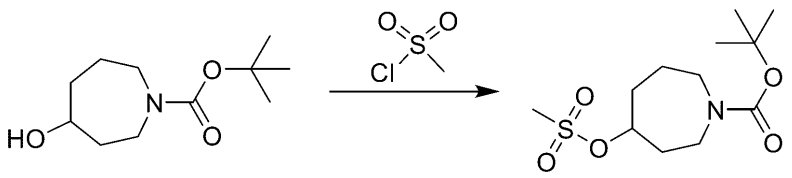
LCMS: m/z 246.1 $(M+H)^+$ (ES^+); 244.0 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４５９】

中間体Ｐ１４４：１－エチルアゼパン－４－スルホンアミド

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（メチルスルホニル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート

【化２９４】



ジクロロメタン（７０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシアゼパン－１－カルボキシラート（３．０ｇ、１４．０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．２ｍＬ、１８．０ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液に、塩化メタンスルホニル（１．２ｍＬ、１５．０ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、その後、水を添加した。有機層を分離し、その後、水で２回、ブラインで１回洗浄して、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空濃縮し、表題化合物（３．８７ｇ、９５％）を与えた。

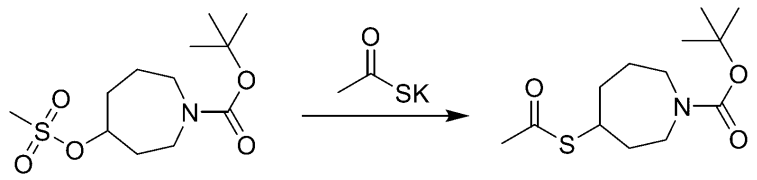
^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.97 - 4.76 (m, 1 H), 3.62 - 3.24 (m, 4 H), 3.00 (s, 3 H), 2

.14 - 1.83 (m, 4 H), 1.68 (q, 2 H), 1.45 (s, 9 H)。

【０４６０】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（アセチルチオ）アゼパン－１－カルボキシラート

【化２９５】



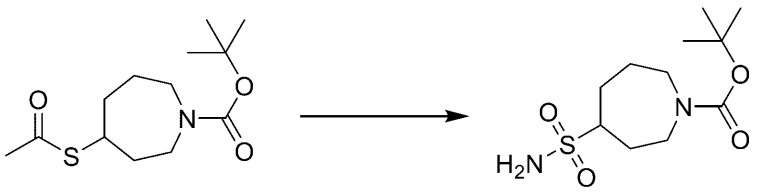
ジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）およびアセトニトリル（１３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（メチルスルホニル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート（３．８７ｇ、１３．２ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、チオ酢酸カリウム（４．５２ｇ、３９．６ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を９０℃まで５０分間加熱し、その後、室温まで冷却した。その懸濁液に、ブラインおよび酢酸エチルを添加した。有機層を分離し、その後、ブラインで３回洗浄して、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空濃縮した。粗生成物を、ヘプタンおよび酢酸エチルを溶離液として使用した順相フラッシュカラムクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（２．３ｇ、６４％）。

LC-MS: m/z 174.4 $(M + H - C_5H_9O_2)^+$ (ES^+)。

【０４６１】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル４－スルファモイルアゼパン－１－カルボキシラート

【化２９６】



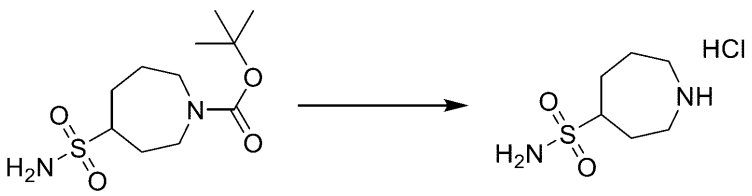
水（８．０ｍｌ）および酢酸（８０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（アセチルチオ）アゼパン－１－カルボキシラート（２．２ｇ、８．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｎ－クロロスクシンイミド（３．２ｇ、２４．１ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、その後、水中のアンモニア溶液（２５ｗｔ％，５００ｍＬ）に滴加して、アイスバスで冷却した。濃塩酸を添加することにより、混合物をｐＨ９に調整し、その後、酢酸エチルで２回抽出した。有機層をひとまとめにして、硫酸ナトリウムで脱水して濾過し、その後、真空濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタンおよびメタノールを溶離液として使用した順相フラッシュカラムクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（２５０ｍｇ、１１％）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.47 (s, 2 H), 3.71 - 3.46 (m, 2 H), 3.48 - 3.35 (m, 1 H), 3.36 - 3.16 (m, 1 H), 2.97 (dt, 1 H), 2.55 - 2.36 (m, 2 H), 2.07 - 1.96 (m, 1 H), 1.94 - 1.80 (m, 1 H), 1.70 - 1.60 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H)。

【０４６２】

ステップＤ：アゼパン－４－スルホンアミド塩酸

【化２９７】



ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－スルファモイルアゼパン－１－

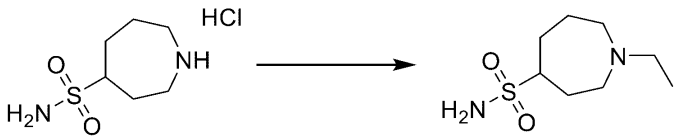
カルボキシラート（２５２ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ジオキサン中の４Ｍ塩酸（５．０ｍＬ、１８．１ｍｍｏｌ、２０．０当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、その後、真空濃縮して、表題化合物を与えた（１９４ｍｇ、定量的収率）。

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 3.47 (ddd, 1 H), 3.29 - 3.16 (m, 4 H), 2.57 - 2.34 (m, 2 H), 2.31 - 2.08 (m, 2 H), 2.06 - 1.80 (m, 2 H)。

【０４６３】

ステップＥ：１－エチルアゼパン－４－スルホンアミド

【化２９８】



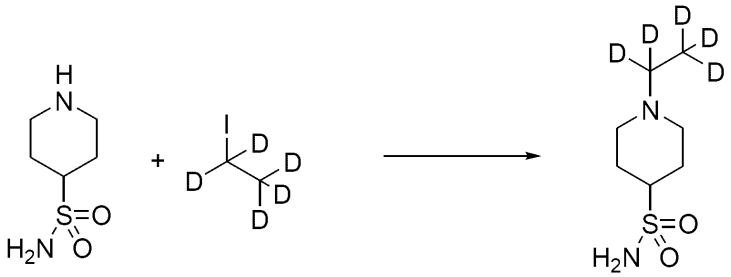
アセトニトリル（１０ｍＬ）中のアゼパン－４－スルホンアミド塩酸塩（９７ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１．０当量）の懸濁液に、アセトアルデヒド（２８μＬ、０．５ｍｍｏｌ、１．１当量）、トリエチルアミン（６９μＬ、０．５ｍｍｏｌ、１．１当量）、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１２０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．２５当量）を添加した。その懸濁液を室温で一晩撹拌し、その後、真空濃縮した。粗生成物をメタノールに溶解し、Ａｇｉｌｉｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、順相フラッシュカラムクロマトグラフィーに供して、表題化合物を与えた（２９ｍｇ、３１％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6.69 (s, 2 H), 3.07 - 2.93 (m, 1 H), 2.81 - 2.51 (m, 4 H), 2.22 - 2.00 (m, 2 H), 1.91 - 1.42 (m, 6 H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

【０４６４】

中間体Ｐ１４５：１－（エチル－ｄ５）ピペリジン－４－スルホンアミド

【化２９９】



アセトニトリル（３０ｍＬ）中のピペリジン－４－スルホンアミド塩酸塩（７３３ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ、１当量）およびK_2CO_3（２．０２ｇ、１４．６ｍｍｏｌ、４当量）の溶液に、１－ヨードエタン－１，１，２，２，２－ｄ５（５８８ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ、１当量）を添加して、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。混合物を真空濃縮した。残渣をメタノールに懸濁させ、Ａｇｉｌｉｅｎｔ　ｈｙｄｒｏｍａｔｒｉｘ（高純度不活性珪藻土吸着剤）にコーティングし、その後、ジクロロメタンおよびメタノール中の３．５Ｍアンモニア混合物（３．５Ｍ）を用いた順相フラッシュクロマトグラフィーに供して、表題化合物（６３ｍｇ、９％）をオフホワイト色固体として与えた。

LCMS: m/z 198 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４６５】

実施例の調製

実施例１：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－メチルピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３００】



ＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－メチルピペリジン－４－スルホンアミド（５５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の冷却溶液（０℃）に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を４０分間かけて室温まで昇温させ、その後、ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１；６８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、得られた沈殿物を濾過により単離して、ＴＨＦ（１ｍＬ）で洗浄した。固体をＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）で１時間研和し、濾過して真空乾燥させ、表題化合物（１７ｍｇ；１３％）を白色固体として与えた。

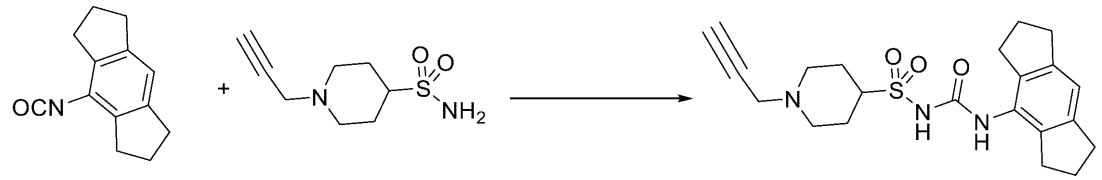
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1 H), 4.58 (br s, 2 H), 3.2 (m, 1 H), 3.02 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.3 (s, 3 H) および 1.82-2.1 (m, 10 H)。

LCMS: m/z 378 $(M+H)^+$ (ES^+); 376 $(M-H)^-$ (ES^-) 。

【０４６６】

実施例２：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３０１】



ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３；６４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の冷却溶液（０℃）に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を添加した。アイスバスを取り外し、反応混合物を、室温まで４０分間昇温させながら撹拌した。ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１；６９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）の溶液を添加して、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、水（２ｍＬ）を添加した。懸濁液を脱脂綿で濾過し、次に逆相カラムクロマトグラフィー（「実験方法」、「精製方法１」参照）による精製に供して、表題化合物（９５ｍｇ；７５％）を白色固体として与えた。

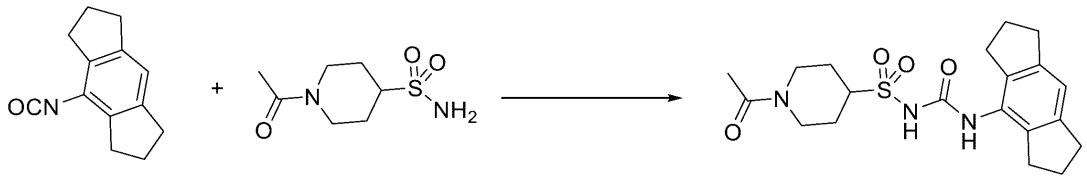
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.02 (m, 2 H), 2.82 (m, 10 H), 2.63 (s, 1 H), 2.27 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.88 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 402 $(M+H)^+$ (ES^+); 400 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４６７】

実施例３：１－アセチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３０２】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－アセチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ７）から、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（７３％）を白色固体として与えた。

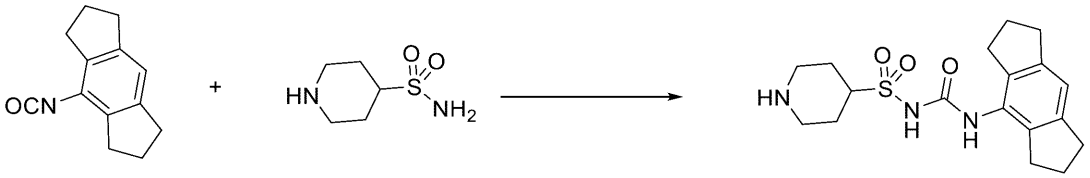
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.84 (s, 1 H), 4.6 (m, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.64 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.6-1.85 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+); 404 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４６８】

実施例４：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３０３】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）から、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、脱保護された表題化合物（１１％）を白色固体として与えた。

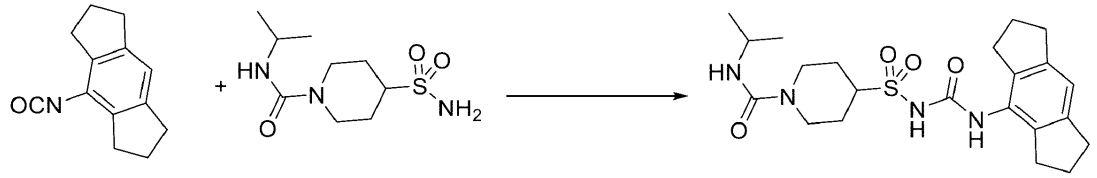
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1 H), 4.6 (br s, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.21 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.86 (m, 4 H)。

LCMS: m/z 364 $(M+H)^+$ (ES^+); 362 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４６９】

実施例５：４－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）－Ｎ－イソプロピルピペリジン－１－カルボキサミドカリウム塩

【化３０４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびＮ－イソ－プロピル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド（中間体Ｐ５）から、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３９％）を白色固体として与えた。

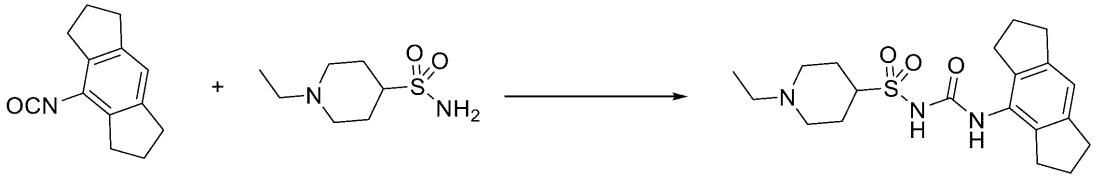
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.84 (s, 1 H), 4.14 (m, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.53 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.05 (m, 6 H), 1.7 (m, 2 H) および 1.12 (d, 6 H)。

LCMS: m/z 449 $(M+H)^+$ (ES^+); 447 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４７０】

実施例６：１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３０５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６）から、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１４％）を白色固体として与えた。

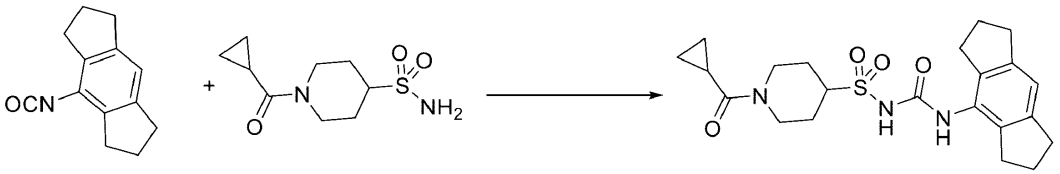
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1 H), 4.6 (br s, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.55 (q, 2 H), 2.17 (m, 4 H), 1.85-2.08 (m, 6 H) および 1.16 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+); 390 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４７１】

実施例７：１－（シクロプロパンカルボニル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３０６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（シクロプロパンカルボニル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ８）から、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（７２％）を白色固体として与えた。

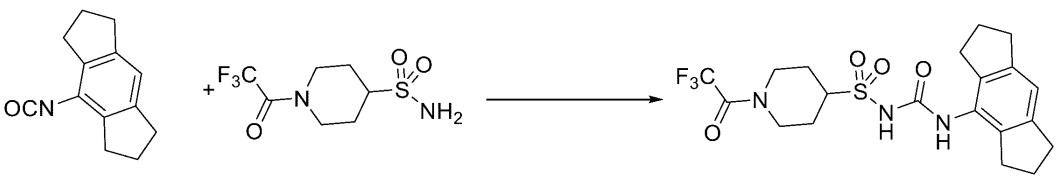
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.84 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.64 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 2.02 (m, 6 H), 1.8-1.94 (m, 2 H) および 0.92 (m, 4 H)。

LCMS: m/z 432 $(M+H)^+$ (ES^+); 430 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４７２】

実施例８：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３０７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体

Ａ１）および１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４）から、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１９％）を白色固体として与えた。

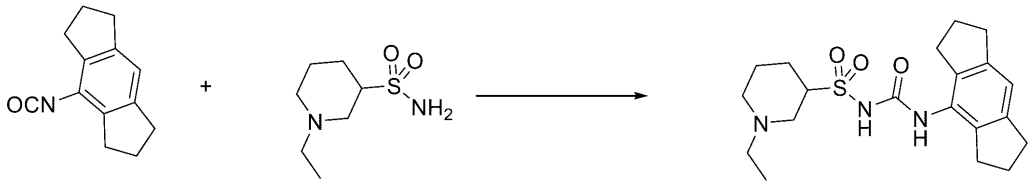
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.84 (s, 1 H), 4.51 (m, 2 H), 4.09 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.12 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.8 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 460 $(M+H)^+$ (ES^+); 458 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４７３】

実施例９：１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３０８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－エチルピペリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１５）から、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２３％）を白色固体として与えた。

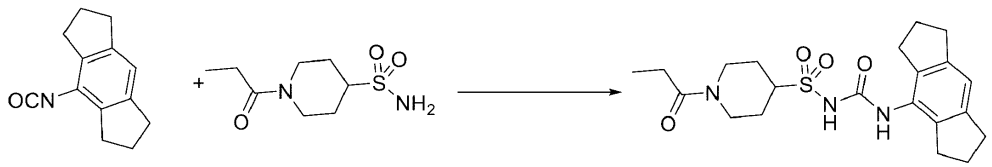
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.55 (q, 2 H), 2.23 (m, 2 H), 2.03 (m, 6 H), 1.83 (m, 1 H), 1.63 (m, 2 H) および 1.16 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+); 390 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４７４】

実施例１０：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－プロピオニルピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３０９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－プロピオニルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１０）から、１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９）について記載された通り調製して、表題化合物（３２％）を白色固体として与えた。

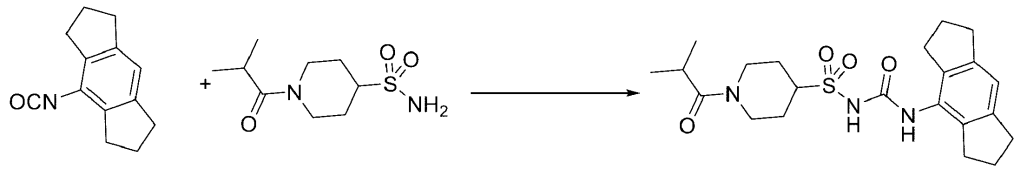
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.09 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.65 (m, 1 H), 2.42 (q, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.7 (m, 2 H) および 1.12 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 420 $(M+H)^+$ (ES^+); 418 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４７５】

実施例１１：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソブチリルピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３１０】

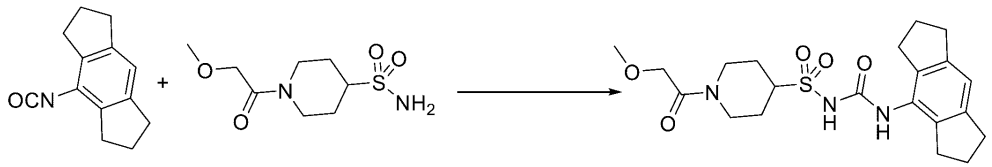


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－イソブチリルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１１）から、１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９）について記載された通り調製して、表題化合物（９％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.83 (s, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 2.96 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.65 (m, 1 H), 2.17 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.7 (m, 2 H) および 1.09 (t, 6 H)。
LCMS: m/z 434 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４７６】

実施例１２：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３１１】

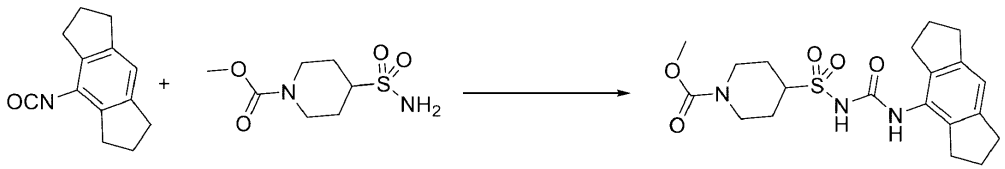


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１２）から、１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９）について記載された通り調製して、表題化合物（５％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.91 (s, 1 H), 4.19 (q, 2 H), 4.0 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.23-3.03 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.7 (m, 1 H), 2.19 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.77 (m, 2 H)。
LCMS: m/z 436 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４７７】

実施例１３：メチル４－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）ピペリジン－１－カルボキシラートカリウム塩

【化３１２】



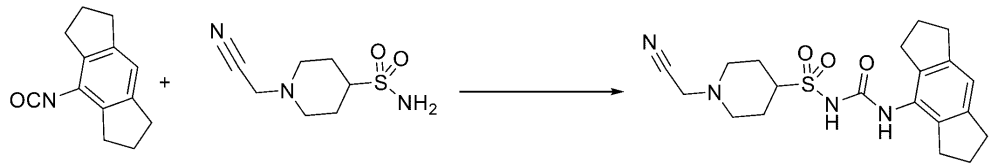
４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびメチル４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキシラート（中間体Ｐ１３）から、１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセ

ン－４－イル）カルバモイル）－ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９）について記載された通り調製して、表題化合物（３２％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.85 (s, 1 H), 4.2 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.55 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.03 (m, 6 H) および 1.7 (m, 2 H)。
LCMS: m/z 422 $(M+H)^+$ (ES^+); 420 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４７８】

実施例１４：１－（シアノメチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３１３】

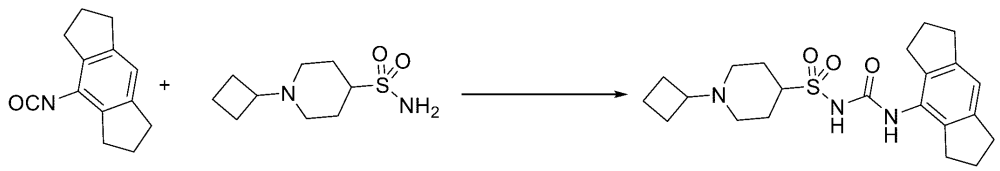


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（シアノメチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ９）から、１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９）について記載された通り調製して、表題化合物（５１％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.87 (s, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 3.38 (m, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.3 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 2.02 (m, 5 H) および 1.88 (m, 2 H)。
LCMS: m/z 403 $(M+H)^+$ (ES^+); 401 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４７９】

実施例１５：１－シクロブチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３１４】

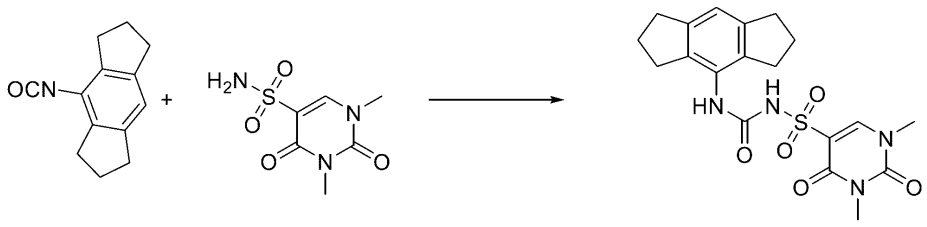


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－シクロブチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４）から、１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９）について記載された通り調製して、表題化合物（２０％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.87 (s, 1 H), 5.2 (s, 1 H), 3.47 (q, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.18-1.97 (m, 6 H), 1.97-1.82 (m, 4 H), 1.72 (m, 2 H) および 1.35 (m, 4 H).
LCMS: m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+); 416 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４８０】

実施例１６：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１，３－ジメチル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－スルホンアミドカリウム塩

【化３１５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１，２，３，４－テトラヒドロ－１，３－ジメチル－２，４－ジオキソ－ピリミジン－５－スルホナートから、１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９）について記載された通り調製して、表題化合物（５０％）を白色固体として与えた。

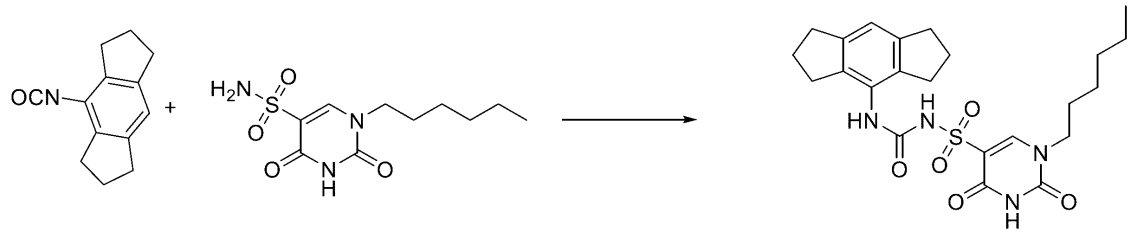
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.22 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.8 (t, 4 H), 2.75 (t, 4 H) および 2.0 (m, 4 H)。

LCMS: m/z 419 $(M+H)^+$ (ES^+); 417 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４８１】

実施例１７：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－ヘキシル－２，４－ジオキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリミジン－５－スルホンアミドカリウム塩

【化３１６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－ヘキシル－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，４－ジオキソ－ピリミジン－５－スルホンアミドから、１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９）について記載された通り調製して、表題化合物（３０％）を白色固体として与えた。

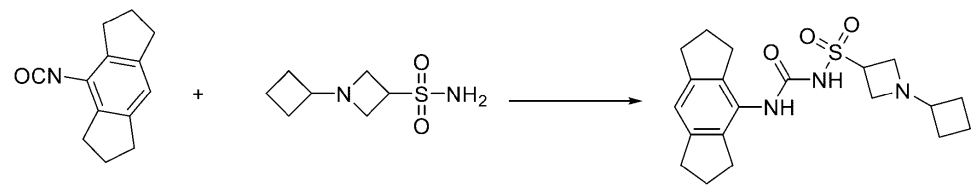
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.19 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.78 (t, 2 H), 2.8 (t, 4 H), 2.7 (t, 4 H), 1.98 (m, 4 H), 1.67 (m, 2 H), 1.29 (m, 6 H) および 0.88 (t, 3 H)

LCMS: m/z 475 $(M+H)^+$ (ES^+); 473 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４８２】

実施例１８：１－シクロブチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３１７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－シクロブチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ７９）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２５％）を白色固体として与えた。

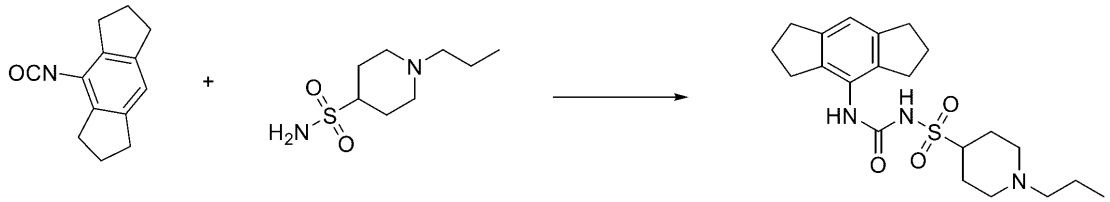
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.34 (t, 1H), 3.63 (dd, 4H), 2.81 (m, 11H), 2.02 (m, 4H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H)。

LCMS: m/z 390 $(M+H)^+$ (ES^+); 388 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４８３】

実施例１９：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－プロピルピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３１８】



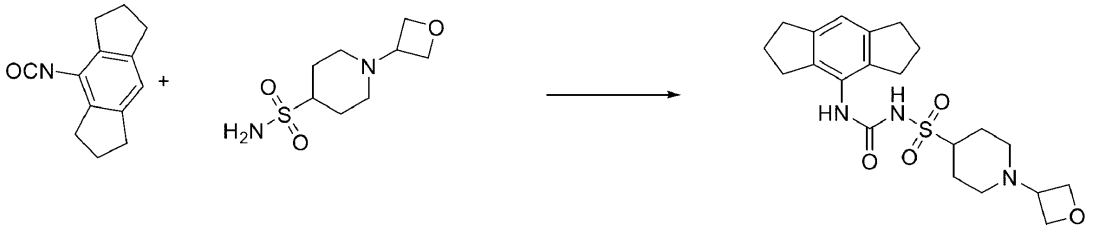
４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－プロピルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１６）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２％）を白色固体として与えた。

LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+); 404 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４８４】

実施例２０：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３１９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１７）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１２％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.62 (m, 4 H), 3.47 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.18 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.87 (m, 4 H)。

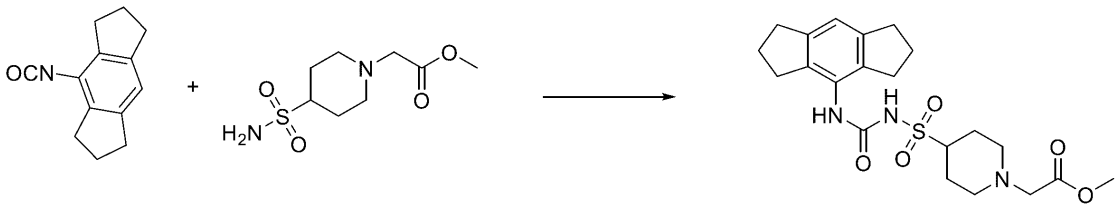
LCMS: m/z 420 $(M+H)^+$ (ES^+); 418 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４８５】

実施例２１：メチル　２－（４－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－

ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）ピペリジン－１－イル）アセタートカリウム塩

【化３２０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびメチル　２－（４－スルファモイルピペリジン－１－イル）アセタート（中間体Ｐ１８）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４６％）を白色固体として与えた。

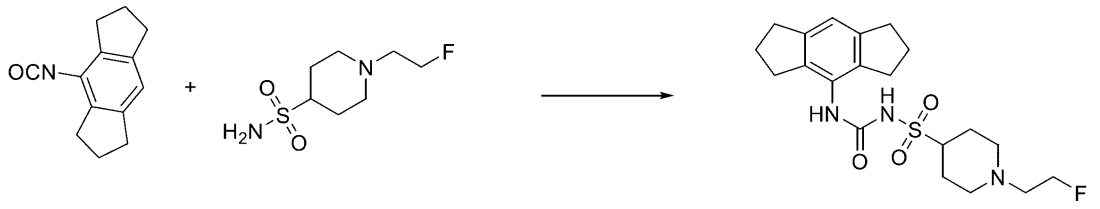
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.3 (m, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.22 (m, 2 H) および 2.03 (m, 8 H).

LCMS: m/z 436 $(M+H)^+$ (ES^+); 434 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４８６】

実施例２２：１－（２－フルオロエチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３２１】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－４－スルホンアミドを用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１４％）を白色固体として与えた。

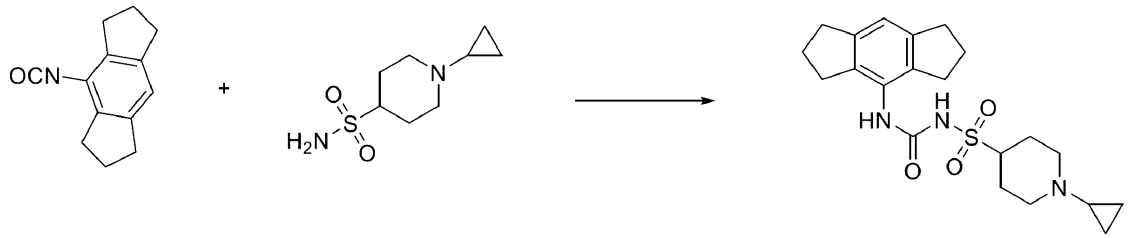
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.65 (m, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 3.08 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.74 (m, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.13 (m, 4 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.9 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 410 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４８７】

実施例２３：１－シクロプロピル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３２２】



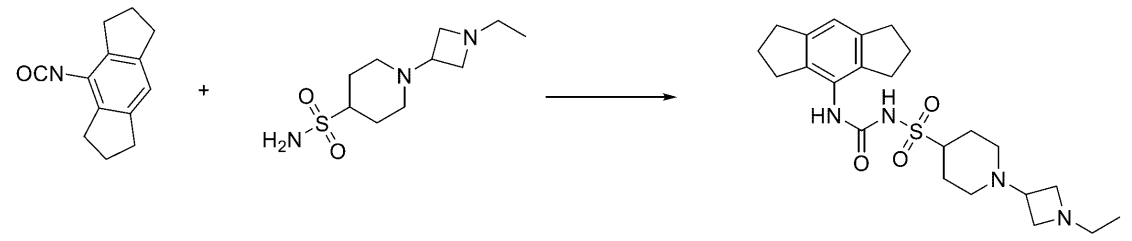
４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－シクロプロピルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１９）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１７％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.43 (m, 1 H), 3.15 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.25 (m, 2 H), 2.04 (m, 6 H), 1.82 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H) および 0.44 (m, 4 H). LCMS: m/z 404 $(M+H)^+$ (ES^+); 402 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４８８】

実施例２４：１－（１－エチルアゼチジン－３－イル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３２３】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（１－エチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ２０）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３４％）を白色固体として与えた。

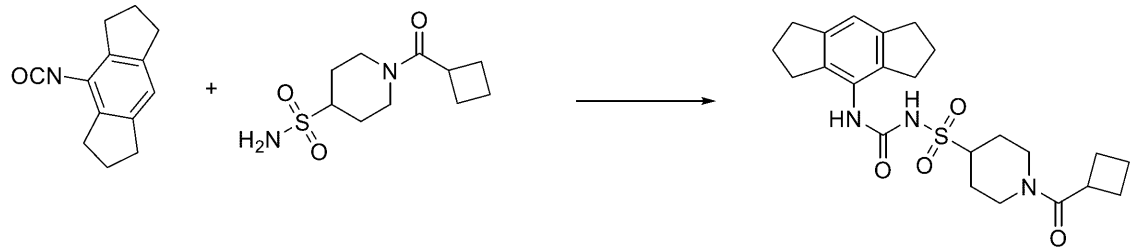
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.33 (m, 1 H), 3.05 (m, 3), 2.82 (m, 10 H), 2.63 (m, 2 H), 2.14 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.83 (m, 4 H), および 1.01 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 447 $(M+H)^+$ (ES^+); 445 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４８９】

実施例２５：１－（シクロブタンカルボニル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３２４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（シクロブタンカルボニル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ２１）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２９％）を白色固体として与えた。

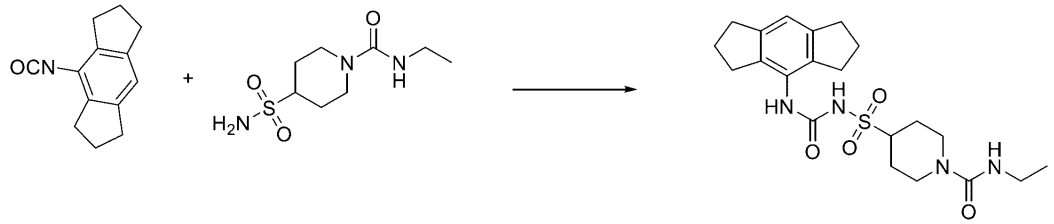
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.40 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.63 (m, 1 H), 2.2 (m, 6 H), 2.02 (m, 6 H), 1.83 (m, 1 H) および 1.67 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 446 $(M+H)^+$ (ES^+); 444 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４９０】

実施例２６：Ｎ－エチル－４－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）ピペリジン－１－カルボキサミドカリウム塩

【化３２５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびＮ－エチル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド（中間体Ｐ２２）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（５％）を白色固体として与えた。

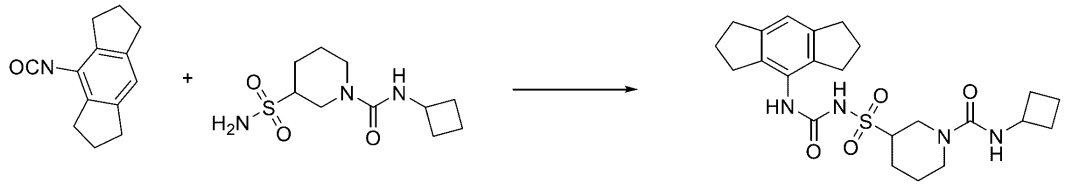
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.13 (m, 2 H), 3.56 (m, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 2.82 (m, 10 H), 2.02 (m, 6 H), 1.7 (m, 2 H) および 1.1 (t, 3 H).

LCMS: m/z 435 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４９１】

実施例２７：Ｎ－シクロブチル－３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）ピペリジン－１－カルボキサミドカリウム塩

【化３２６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびＮ－シクロブチル－３－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミドを用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１１％）を白色固体として与えた。

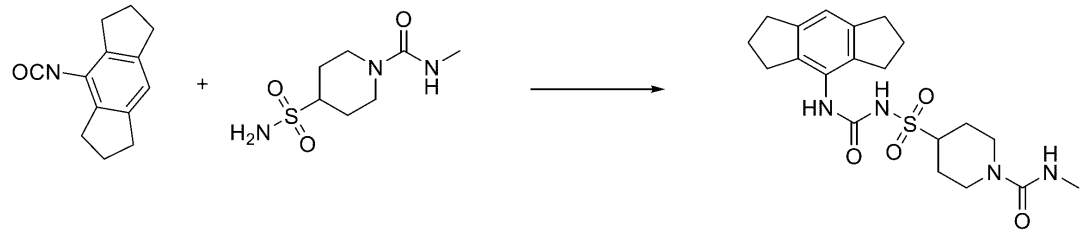
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 4.03 (m, 2 H), 3.46 (m, 1 H), 2.99 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.65 (m, 2 H), 2.27 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H), 1.8 (m, 4 H), 1.6 (m, 2 H), 1.44 (m, 1 H)。

LCMS: m/z 461 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４９２】

実施例２８：４－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミドカリウム塩

【化３２７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびＮ－メチル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド（中間体Ｐ２３）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（９％）を白色固体として与えた。

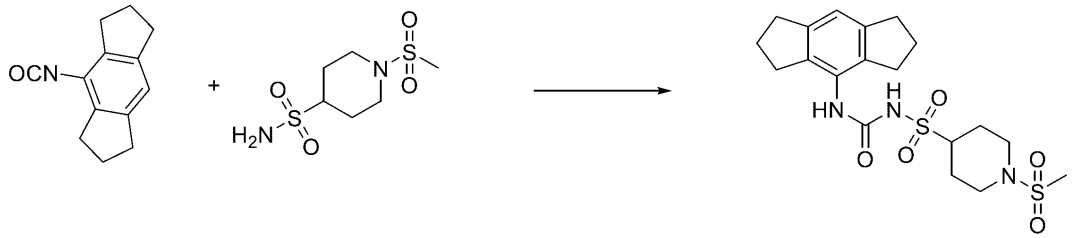
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.11 (m, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.82 (m, 9 H), 2.73 (m, 1 H), 2.7 (s, 3 H), 2.02 (m, 6 H) および 1.7 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 421 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４９３】

実施例２９：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３２８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ２４）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３３％）を白色固体として与えた。

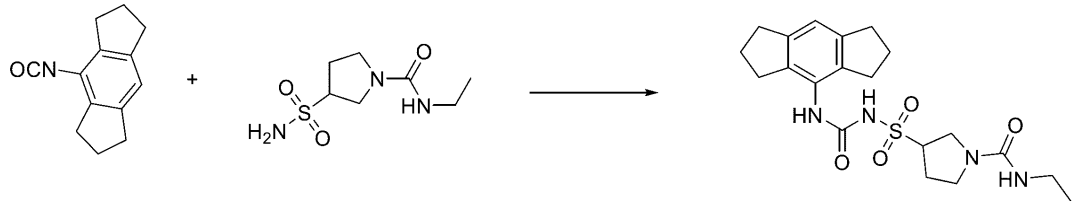
^{1}H NMR (CD_3OD) 回転異性体混合物δ 6.86 (s, 1 H), 3.92 (m, 2 H, 回転異性体 a), 3.82 (m, 2 H, 回転異性体 b), 3.55 (m, 1 H), 3.0 (m, 1 H) 2.82 (m, 12 H), 2.22 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.87 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 442 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４９４】

実施例３０：Ｎ－エチル－３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）ピロリジン－１－カルボキサミドカリウム塩

【化３２９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびＮ－エチル－３－スルファモイルピロリジン－１－カルボキサミド（中間体Ｐ２５）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４８％）を白色固体として与えた。

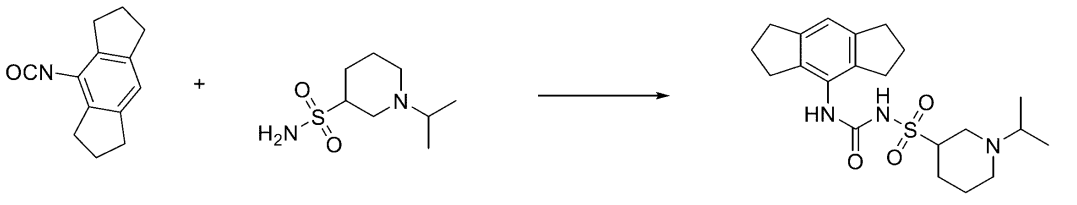
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 3.63 (m, 3 H), 3.18 (m, 2 H), 2.82 (m, 10 H), 2.39 (m, 1 H), 2.23 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.08 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 421 $(M+H)^+$ (ES^+); 419 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４９５】

実施例３１：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３３０】

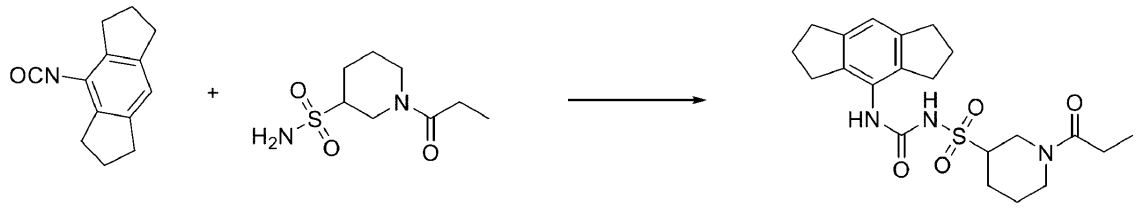


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－イソプロピルピペリジン－３－スルホンアミドを用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１８％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.89 (s, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.8 (m, 8 H), 2.7 (m, 2 H), 2.45 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H), 1.86 (m, 1 H), 1.67 (m, 2 H) および 1.17 (d, 6 H)。
LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０４９６】

実施例３２：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－プロピオニルピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３３１】

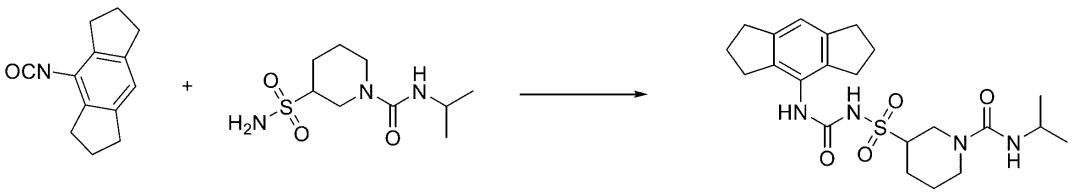


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－プロピオニルピペリジン－３－スルホンアミドを用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２７％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD)回転異性体混合物δ 6.87 (s, 1 H), 4.96 (m, 1 H, 回転異性体 a), 4.4 (m, 1 H, 回転異性体 b), 4.28 (m, 1 H, 回転異性体 a), 3.87 (m, 1 H, 回転異性体 b), 3.52 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.64 (m, 1 H), 2.42 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H), 1.85 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H) および 1.1 (t, 3 H)。
LCMS: m/z 420 $(M+H)^+$ (ES^+); 418 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０４９７】

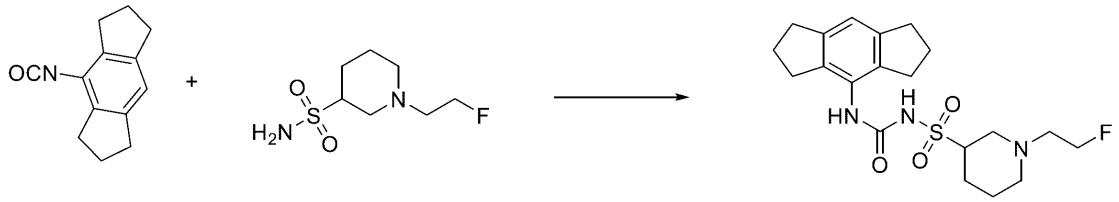
実施例３３：３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）－Ｎ－イソ－プロピルピペリジン－１－カルボキサミドカリウム塩

【化３３２】

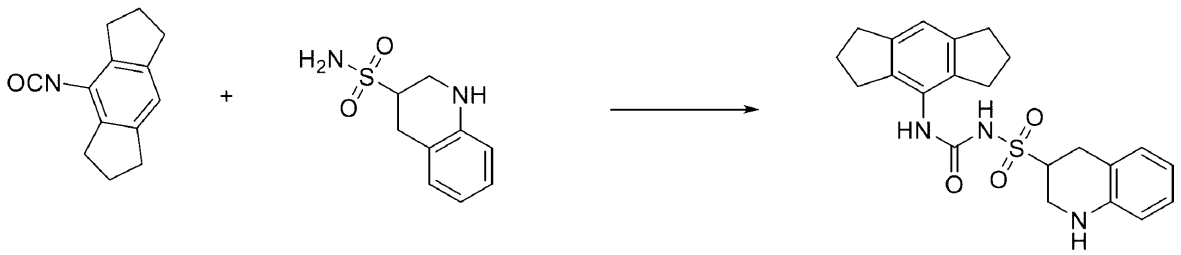


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびＮ－イソプロピル－３－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド（中間体Ｐ２６）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（５５％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.0 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.42 (m, 1 H), 2.82 (m, 9 H), 2.68 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H), 1.79

(m, 2 H), 1.45 (m, 1 H) および 1.1 (d, 6 H)。
LCMS: m/z 449 $(M+H)^+$ (ES^+); 447 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０４９８】
実施例３４：１－（２－フルオロエチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩
【化３３３】

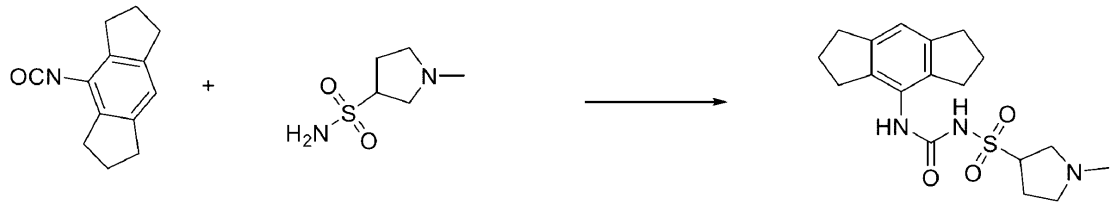


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－フルオロエチル）ピペリジン－３－スルホンアミドを用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.84 (m, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.41 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.69 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.02 (m, 5 H), 1.79 (m, 1 H) および 1.61 (m, 2 H)。
LCMS: m/z 410 $(M+H)^+$ (ES^+); 408 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０４９９】
実施例３５：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－３－スルホンアミドカリウム塩
【化３３４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－３－スルホンアミドを用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１３％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.92 (m, 3 H), 6.58 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.11 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H) および 2.02 (m, 4 H)。
LCMS: m/z 412 $(M+H)^+$ (ES^+)。
【０５００】
実施例３６：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－メチルピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３３５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－メチル－ピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ２７）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１９％）を白色固体として与えた。

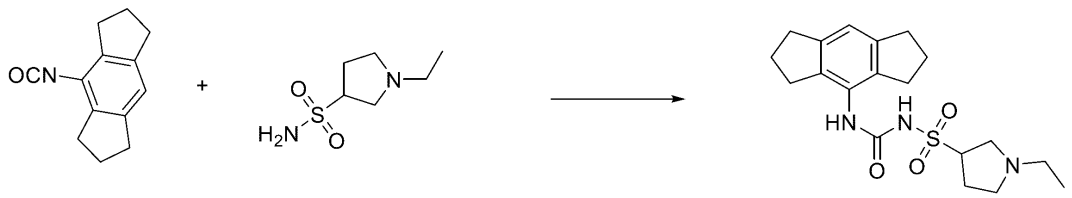
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 2.82 (m, 9 H), 2.62 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.33 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H) および 2.02 (m, 4 H).

LCMS: m/z 364 $(M+H)^+$ (ES^+); 362 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５０１】

実施例３７：１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３３６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－エチル－ピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ２８）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３０％）を白色固体として与えた。

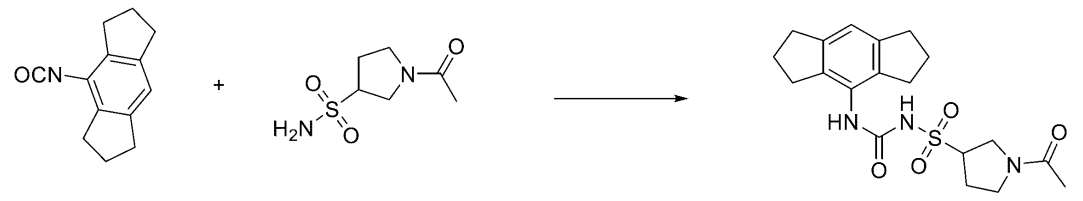
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.0 (m, 2 H), 2.82 (m, 10 H), 2.7 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.18 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 378 $(M+H)^+$ (ES^+); 376 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５０２】

実施例３８：１－アセチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３３７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体

Ａ１）および１－アセチル－ピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ２９）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２１％）を白色固体として与えた。

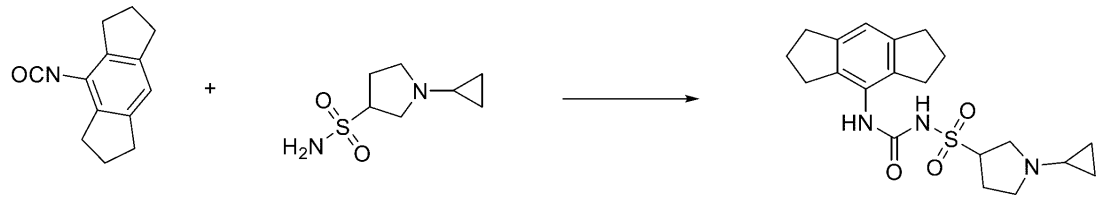
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 3.9 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.38 (m, 2 H) および 2.02 (m, 7 H)。

LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+); 390 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５０３】

実施例３９：１－シクロプロピル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３３８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－シクロプロピル－ピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３０）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３０％）を白色固体として与えた。

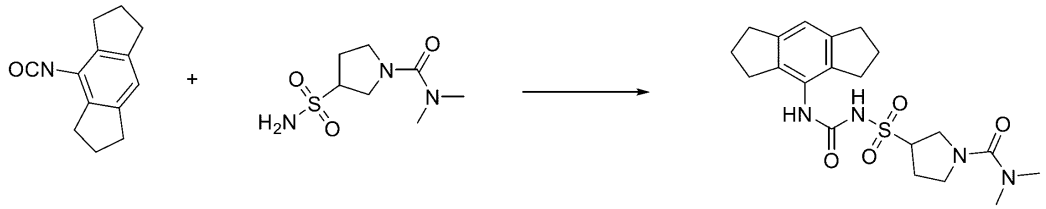
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.22 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.29 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H), 1.81 (m, 1 H) および 1.45 (m, 4 H)。

LCMS: m/z 390 $(M+H)^+$ (ES^+); 388 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５０４】

実施例４０：３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピロリジン－１－カルボキサミド

【化３３９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびＮ，Ｎ－ジメチル－３－スルファモイルピロリジン－１－カルボキサミド（中間体Ｐ３１）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物を白色固体として与えた。

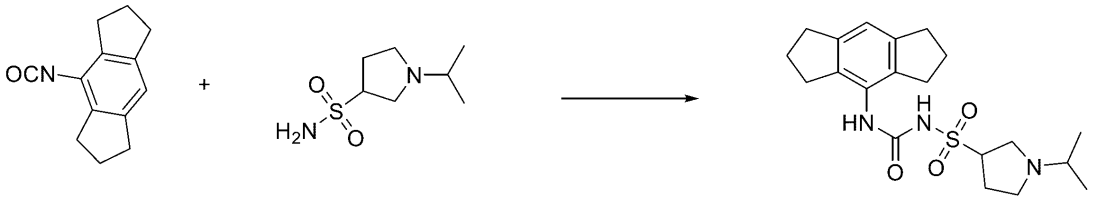
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.64 (m, 2 H), 3.44 (m, 1 H), 2.86 (s, 6 H), 2.82 (m, 8 H), 2.34 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H) および 2.02 (m, 4 H)。

LCMS: m/z 421 $(M+H)^+$ (ES^+); 419 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５０５】

実施例４１：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピルピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３４０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－イソプロピルピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３２）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３６％）を白色固体として与えた。

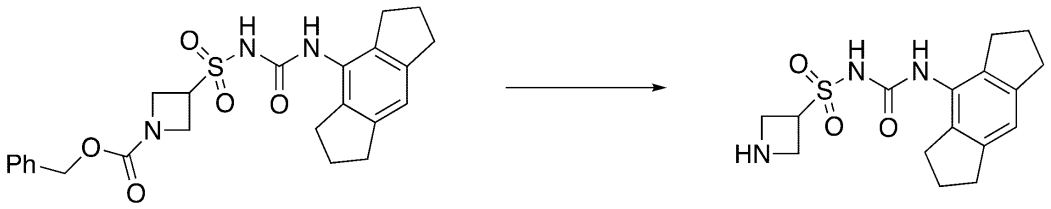
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.72 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.19 (d, 6 H)。

LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+); 390 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５０６】

実施例４２：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化３４１】



メタノール中のベンジル　３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－カルボキシラートカリウム塩（実施例７１）の溶液に、Ｐｄ／Ｃを添加して、反応物を水素雰囲気下で６５℃に加熱した。冷却して混合物を濾過し、逆相クロマトグラフィー（「実験方法」、「精製方法１」参照）により精製して、表題化合物（２８％）を白色固体として与えた。

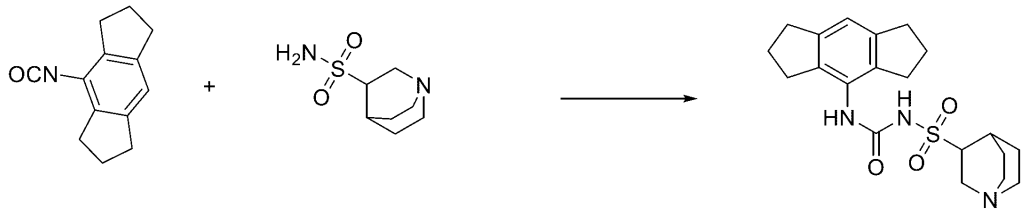
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.84 (s, 1 H), 4.8 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.04 (m, 1 H), 3.7 (m, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 2.8 (m, 8 H) および 2.02 (m, 4 H)。

LCMS: m/z 337 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０５０７】

実施例４３：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）キヌクリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３４２】

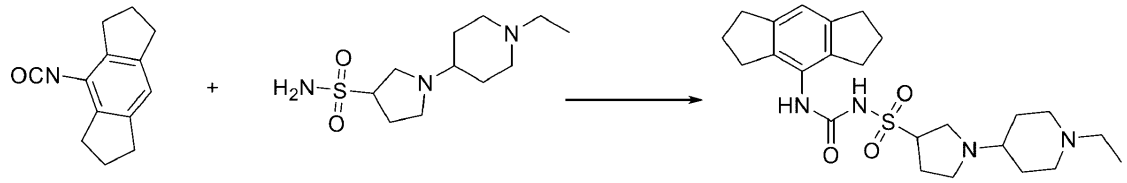


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびキヌクリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３４）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（７％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 3.08 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.41 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1,77 (m, 2 H) および 1.48 (m, 1 H)。
LCMS: m/z 390 $(M+H)^+$ (ES^+); 388 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５０８】

実施例４４：１－（１－エチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３４３】

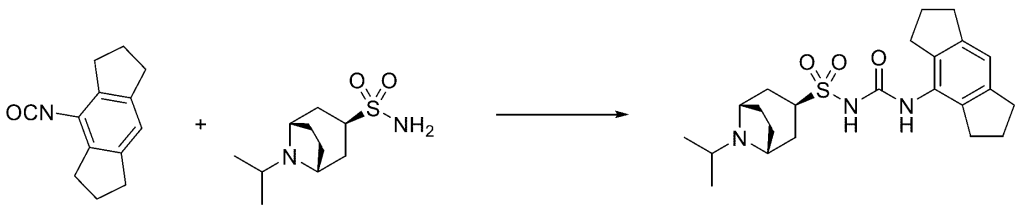


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（１－エチルピペリジン－４－イル）ピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３５）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２９％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.72 (m, 1 H), 3.2 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.93 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.71 (m, 2 H), 2.6 (m, 2 H), 2.48 (m, 1 H), 2.23 (m, 4 H), 2.02 (m, 4 H), 1.65 (m, 2 H) および 1.18 (t, 3 H)。
LCMS: m/z 461 $(M+H)^+$ (ES^+); 459 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５０９】

実施例４５：（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－８－イソプロピル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３４４】

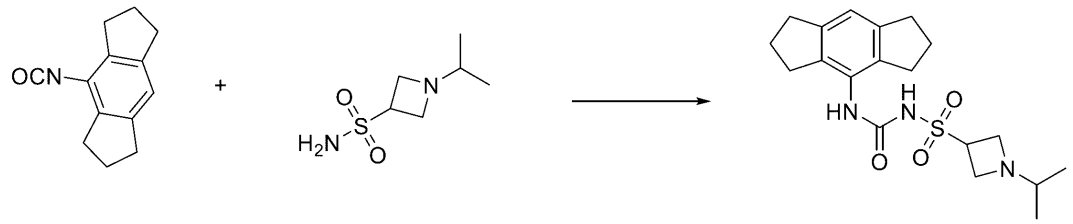


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－８－イソプロピル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３６）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１２％）を白色固体として与えた。
1H NMR (CD3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.68 (m, 1 H), 2.22 (m, 10 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.38 (d, 6 H)。
LCMS: m/z 432 (M+H)+ (ES+); 430 (M-H)- (ES-)。

【０５１０】

実施例４６：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３４５】

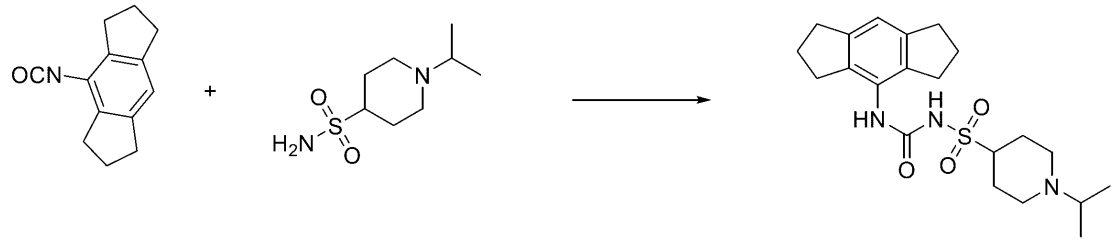


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３７）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（５７％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 3.88 (m, 4 H), 2.82 (m, 9 H), 2.02 (m, 4 H), および 1.03 (d, 6 H)。
LCMS: m/z 378 $(M+H)^+$ (ES^+); 376 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５１１】

実施例４７：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピルピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３４６】

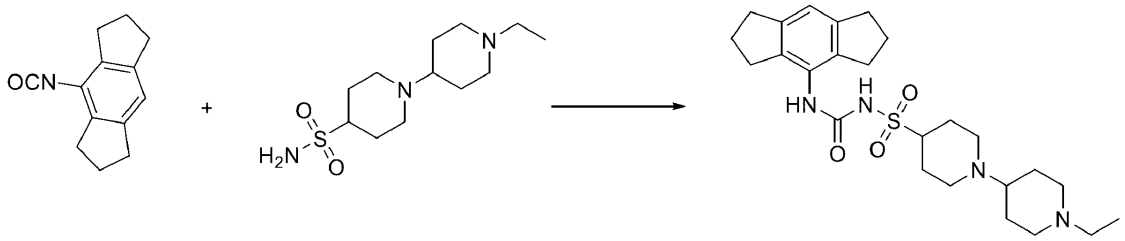


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－イソプロピルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１３８）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（５９％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.03 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.72 (m, 1 H), 2.18 (m, 5 H), 2.02 (m, 4 H), 1.88 (m, 2 H) および 1.07 (d, 6 H)。
LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+); 404 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５１２】

実施例４８：１’－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３４７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１’－エチル－［１，４’－ビピペリジン］－４－スルホンアミド（中間体Ｐ３８）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２２％）を白色固体として与えた。

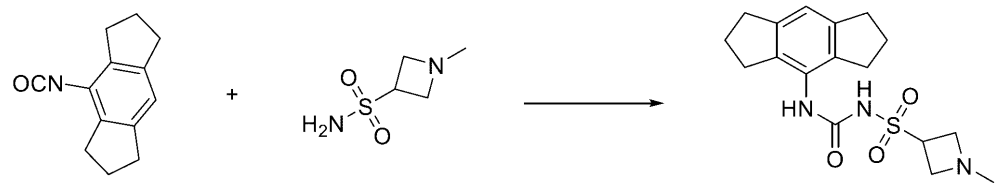
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 3.19 (m, 4 H), 2.82 (m, 8 H), 2.7 (m, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 2.38 (m, 4 H), 2.18 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.93 (m, 4 H), 1.7 (m, 2 H) および 1.18 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 475 $(M+H)^+$ (ES^+); 473 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５１３】

実施例４９：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－メチルアゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３４８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－メチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ３９）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１３％）を白色固体として与えた。

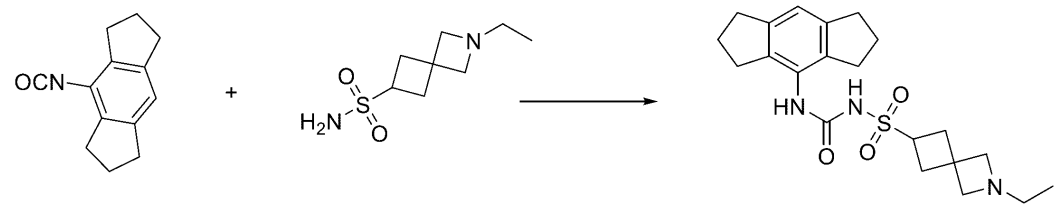
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.18 (m, 4 H), 2.82 (m, 8 H), 2.77 (s, 3 H) および 2.02 (m, 4 H)。

LCMS: m/z 350 $(M+H)^+$ (ES^+); 348 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５１４】

実施例５０：２－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミドカリウム塩

【化３４９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および２－エチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミド（中間体Ｐ４０）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３５％）を白色固体として与えた。

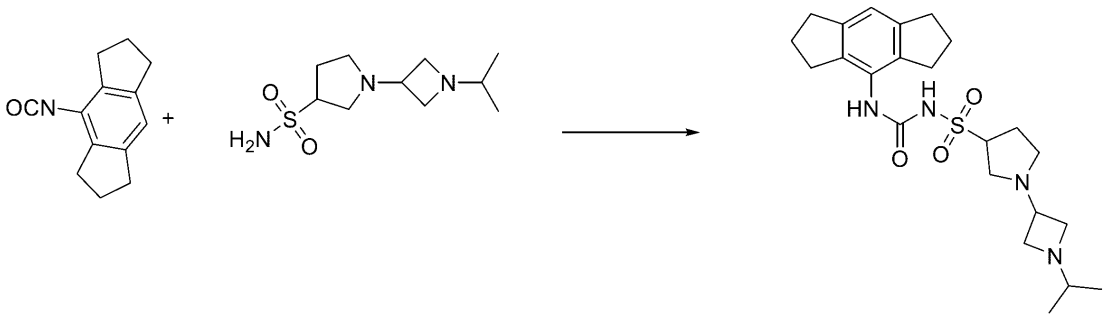
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.61 (m, 4 H), 2.82 (m, 8 H), 2.73 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.53 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.03 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 404 $(M+H)^+$ (ES^+); 402 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５１５】

実施例５１：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）ピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３５０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（１－イソプロピル－アゼチジン－３－イル）ピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ４１）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２１％）を白色固体として与えた。

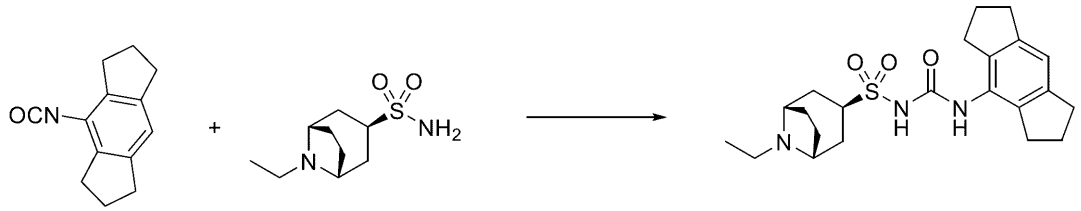
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 3.72 (m, 2 H), 3.35 (m, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.8 (m, 1 H), 2.63 (m, 2 H), 2.33 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.03 (d, 6 H)。

LCMS: m/z 447 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０５１６】

実施例５２：（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－８－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３５１】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－８－エチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ４２）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１２％）を白色固体として与えた。

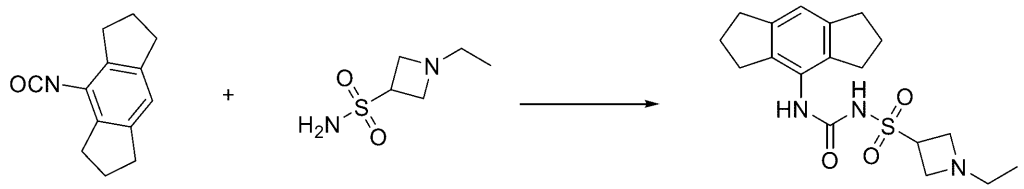
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 3.64 (m, 2 H), 2.82 (m, 10 H), 2.5 (m, 3 H), 2.29 (m, 3 H), 2.02 (m, 6 H) および 1.12 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+); 416 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５１７】

実施例５３：１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３５２】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－エチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ４３）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１８％）を白色固体として与えた。

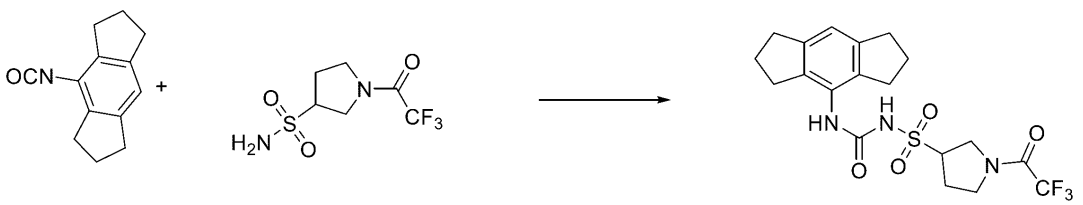
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.68 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H) および 1.01 (t, 3 H)。

LCMS: m/z 364 $(M+H)^+$ (ES^+); 362 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５１８】

実施例５４：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３５３】



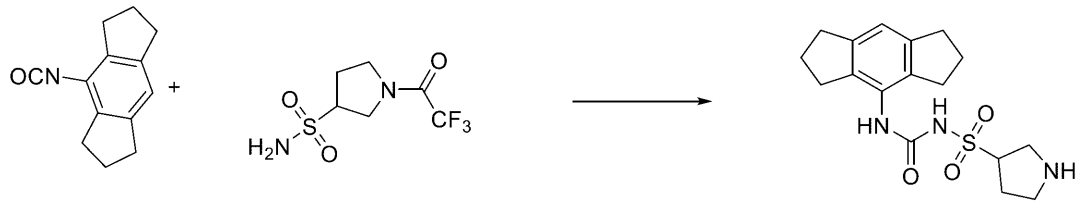
４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピロリジン－３－スルホンアミ

ド（中間体Ｐ４４）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１５％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.96 (s, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.85 (m, 2 H), 3.58 (m, 1 H), 2.8 (m, 8 H), 2.5 (m, 2 H) および 2.04 (m, 4 H)。
LCMS: m/z 446 $(M+H)^+$ (ES^+); 444 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５１９】

実施例５５：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイルピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３５４】

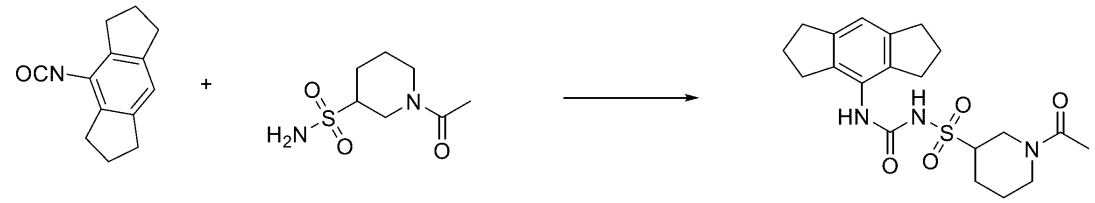


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ４４）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、脱保護された表題化合物（５％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.45 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), および 2.02 (m, 4 H)。
LCMS: m/z 350 $(M+H)^+$ (ES^+); 348 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５２０】

実施例５６：１－アセチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３５５】

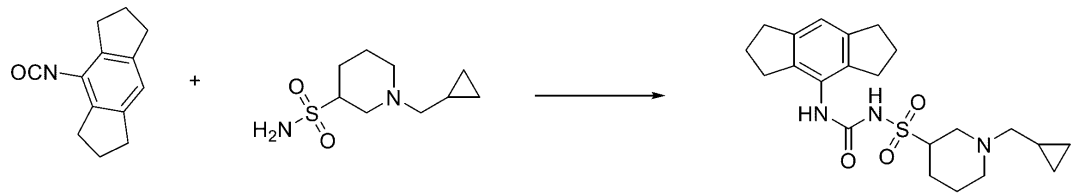


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－アセチル－ピペリジン－３－スルホンアミドを用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３３％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) 回転異性体混合物δ 6.87 (s, 1 H), 4.96 (m, 1 H, 回転異性体), 4.32 (m, 1 H, 回転異性体), 4.25 (m, 1 H, 回転異性体), 3.85 (m, 1 H, 回転異性体), 3.55 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 2.82 (m, 8 H), 2.69 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H, 回転異性体), 2.09 (s, 3 H, 回転異性体), 2.02 (m, 4 H), 1.85 (m, 2 H), 1.5 (m, 1 H)。
LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+); 404 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５２１】

実施例５７：１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３５６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（シクロプロピルメチル）ピペリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ４５）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２１％）を白色固体として与えた。

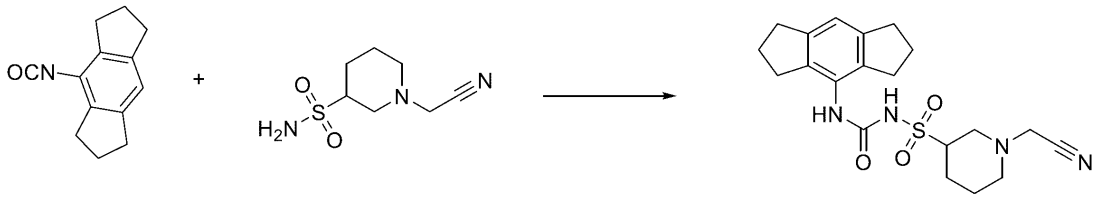
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.72 (m, 2 H), 3.06 (m, 1 H), 2.8 (m, 8 H), 2.5 (m, 3 H), 2.22 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.85 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 0.6 (m, 2 H) および 0.21 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+); 416 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５２２】

実施例５８：１－（シアノメチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３５７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（シアノメチル）ピペリジン－３－スルホンアミドを用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４１％）を白色固体として与えた。

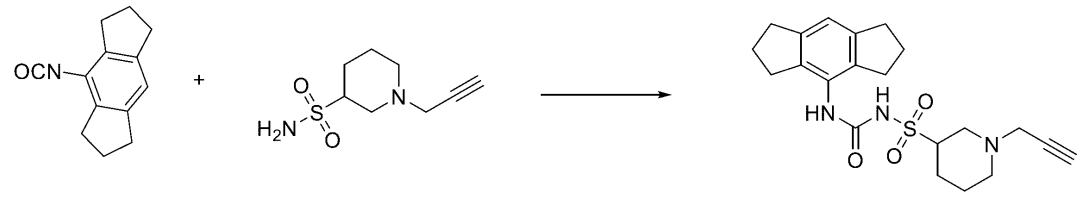
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 3.6 (m, 1 H), 3.29 (m, 2 H), 2.82 (m, 8 H), 2.47 (t, 1 H), 2.21 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.84 (m, 1 H) および 1.58 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 403 $(M+H)^+$ (ES^+); 401 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５２３】

実施例５９：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３５８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－３－スルホンアミドを用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４４％）を白色固体として与えた。

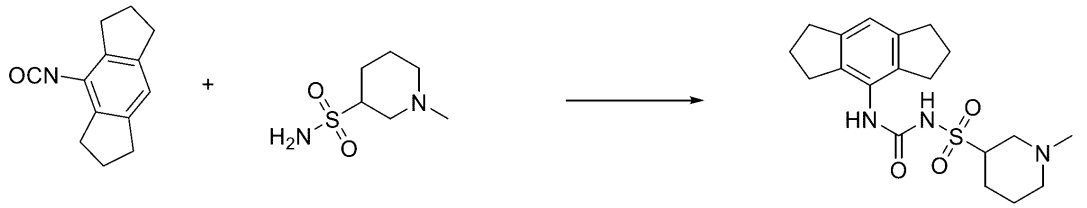
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 2.82 (m, 8 H), 2.65 (m, 1 H), 2.42 (t, 1 H), 2.2 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.82 (m, 1 H) および 1.58 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 402 $(M+H)^+$ (ES^+); 400 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５２４】

実施例６０：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－メチルピペリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３５９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－メチルピペリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ４６）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１１％）を白色固体として与えた。

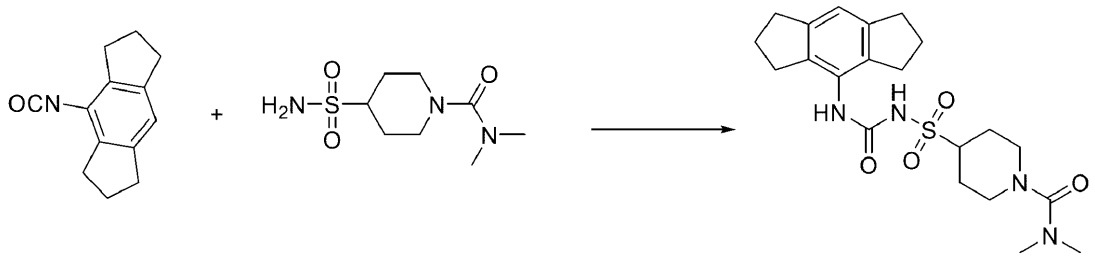
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.88 (s, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 2.82 (m, 9 H), 2.43 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.2 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 1.9 (m, 1 H), および 1.64 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 378 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０５２５】

実施例６１：４－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－１－カルボキサミド

【化３６０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびＮ，Ｎ－ジメチル－４－スルファモイルピペリジン－１－カルボキサミド（中間体Ｐ４８）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４６％）を白色固体として与えた。

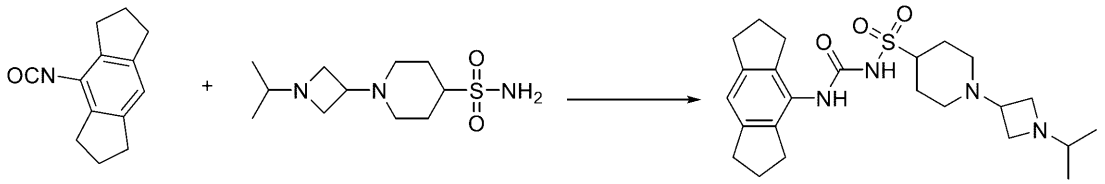
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6.86 (s, 1 H), 3.78 (m, 2 H), 3.50 (m, 1 H), 2.82 (m, 10 H), 2.80 (s, 6 H), 2.05 (m, 6 H) および 1.8 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 435 $(M+H)^+$ (ES^+); 433 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５２６】

実施例６２：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３６１】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ４９）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３７％）を白色固体として与えた。

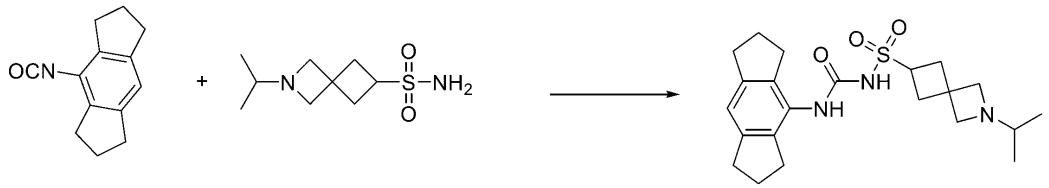
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.75 (t, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.99 - 2.69 (m, 12H), 2.13 (d, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.95 - 1.76 (m, 4H), 1.05 (d, 6H).

LCMS: m/z 461 (M+H)+ (ES+); 459 (M-H)- (ES-)。

【０５２７】

実施例６３：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－２－イソプロピル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミドカリウム塩

【化３６２】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および２－イソプロピル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミド（中間体Ｐ５０）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４１％）を白色固体として与えた。

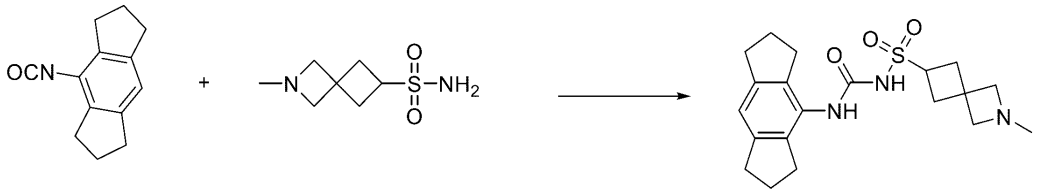
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.89 (s, 1H), 4.28 - 3.80 (m, 5H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.81 (dt, 8H), 2.73 - 2.55 (m, 4H), 2.04 (q, 4H), 1.14 (d, 6H)。

LCMS: m/z 418 (M+H)+ (ES+); 416 (M-H)- (ES-)。

【０５２８】

実施例６４：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミドカリウム塩

【化３６３】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および２－メチル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－スルホンアミド（中間体Ｐ５１）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１４％）を白色固体として与えた。

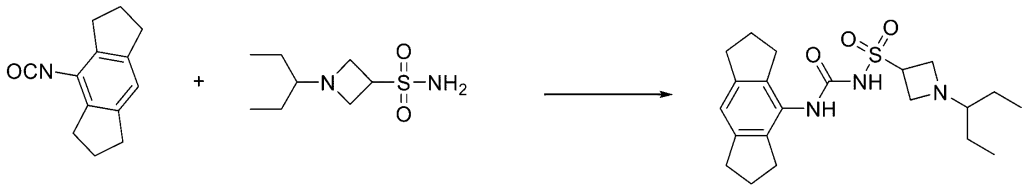
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.04 (m, 5H), 2.96 - 2.72 (m, 11H), 2.72 - 2.55 (m, 4H), 2.02 (m, 4H)。

LCMS: m/z 390 (M+H)+ (ES+); 388 (M-H)- (ES-)。

【０５２９】

実施例６５：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（ペンタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３６４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（ペンタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ５２）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３１％）を白色固体として与えた。

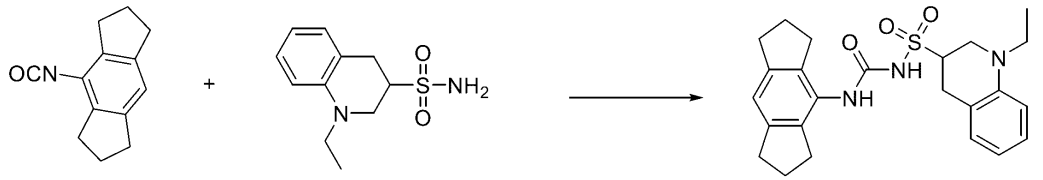
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1 H), 4.31 (m, 1H), 4.16 (m, 4H), 2.82 (m, 9H), 2.04 (q, 4H), 1.78 - 1.41 (m, 4H), 0.92 (t, 6H)。

LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+); 404 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５３０】

実施例６６：１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３６５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ５３）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３３％）を白色固体として与えた。

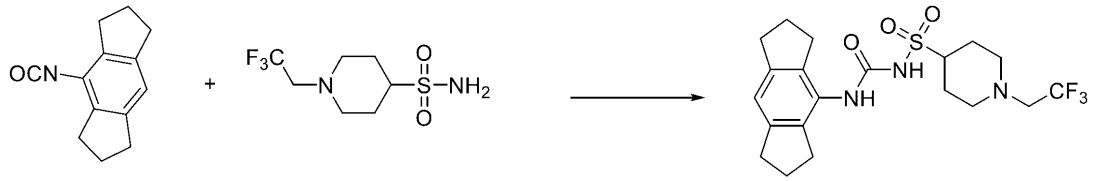
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.95 (m, 3H), 6.81 - 6.51 (m, 2H), 3.76 - 3.41 (m, 2H), 3.21 - 3.01 (m, 2H), 2.83 (m, 10H), 2.29 - 1.91 (m, 5H), 1.15 (t, 3H)。

LCMS: m/z 440 $(M+H)^+$ (ES^+); 438 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５３１】

実施例６７：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３６６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ５４）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４９％）を白色固体として与えた。

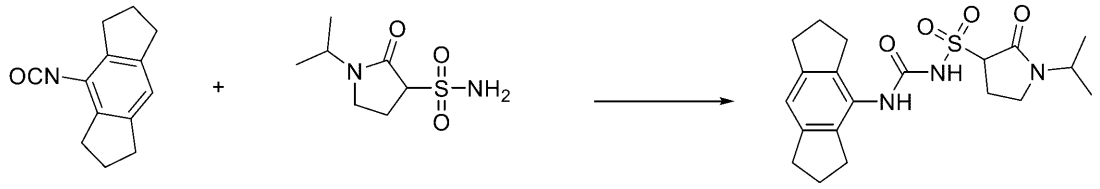
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.96 (s, 1H), 3.66 - 3.39 (m, 1H), 3.09 (dt, 5H), 2.82 (dt, 9H), 2.44 (t, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.90 (dd, 2H)。

LCMS: m/z 446 $(M+H)^+$ (ES^+); 444 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５３２】

実施例６８：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－２－オキソピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３６７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－イソプロピル－２－オキソピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ６４）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（６４％）を白色固体として与えた。

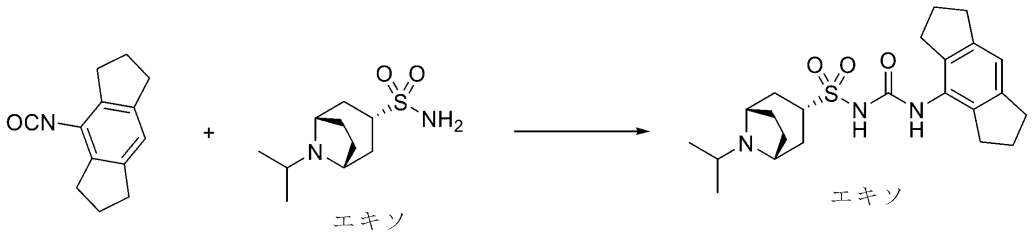
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.47 - 4.13 (m, 2H), 3.52 (dt, 1H) 3.32 (dt, 1H), 2.82 (q, 8H), 2.68 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 1H), 2.15 - 1.89 (m, 4H), 1.15 (d, 6H)。

LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+); 404 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５３３】

実施例６９：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－８－イソプロピル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミドエキソ異性体カリウム塩

【化３６８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－８－イソプロピル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ５５）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４０％）を白色固体として与えた。

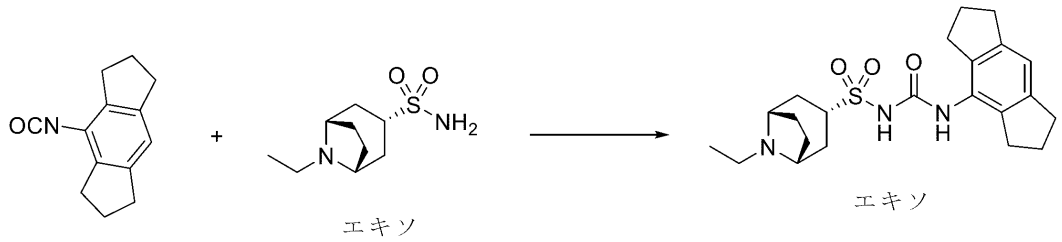
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.95 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.85 (dt, 9H), 2.59 (s, 1H), 2.47 - 2.16 (m, 5H), 2.06 (m, 6H), 1.41 (d, 6H)。

LCMS: m/z 432 $(M+H)^+$ (ES^+); 430 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５３４】

実施例７０：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－８－エチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミドエキソ異性体カリウム塩

【化３６９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および（１Ｒ＊，３Ｓ＊，５Ｓ＊）－８－エチル－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ５６）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２３％）を白色固体として与えた。

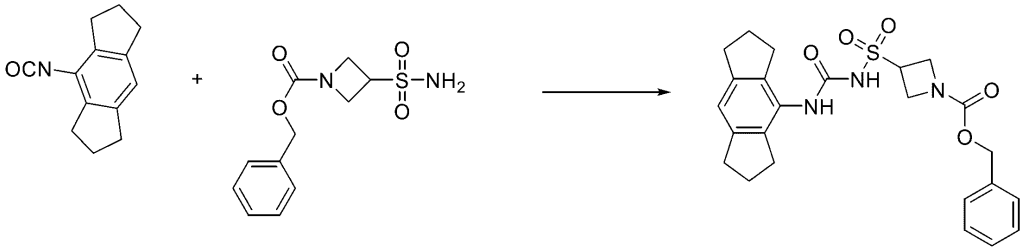
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.91 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.99 (d, 3H), 3.84 - 3.64 (m, 1H), 3.47 (dt, 2H), 3.04 (q, 2H), 2.85 (q, 9H), 2.65 - 2.40 (m, 1H), 2.40 - 1.65 (m, 9H)。

LCMS: m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+); 416 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５３５】

実施例７１：ベンジル　３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－カルボキシラートカリウム塩

【化３７０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびベンジル　３－スルファモイルアゼチジン－１－カルボキシラート（中間体Ｐ４７）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４１％）を白色固体として与えた。

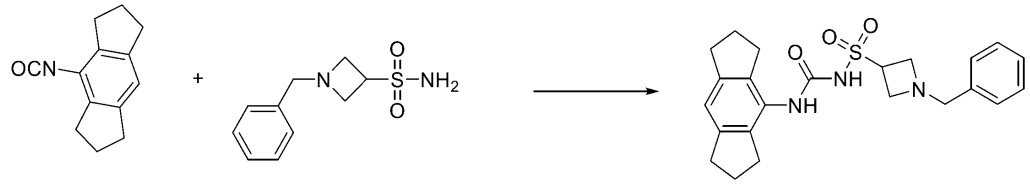
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.51 - 7.15 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.31 (m, 4H), 2.80 (dt, 9H), 2.03 (m, 4H)。

LCMS: m/z 470 $(M+H)^+$ (ES^+); 468 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５３６】

実施例７２：１－ベンジル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３７１】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－ベンジルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ５７）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４７％）を白色固体として与えた。

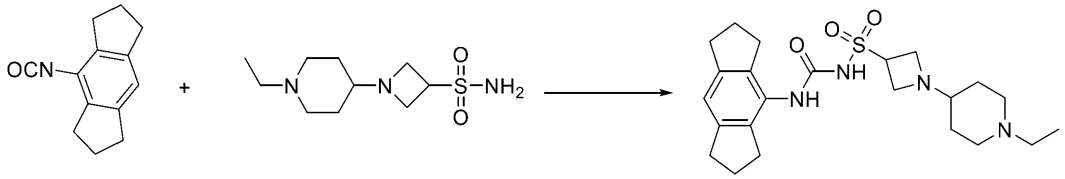
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.41 - 7.15 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.60 (d, 4H), 2.80 (dt, 8H), 2.02 (q, 4H)。

LCMS: m/z 426 $(M+H)^+$ (ES^+); 424 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５３７】

実施例７３：１－（１－エチルピペリジン－４－イル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３７２】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（１－エチルピペリジン－４－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ５８）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（５９％）を白色固体として与えた。

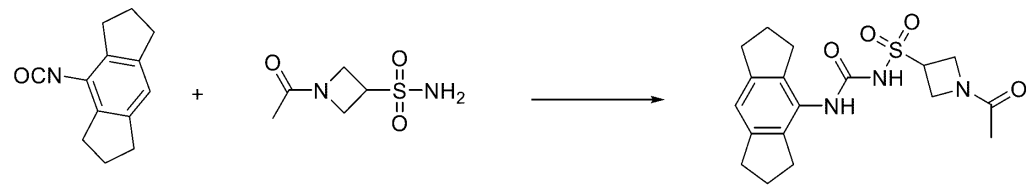
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.31 (q, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.00 (d, 2H), 2.83 (q, 9H), 2.51 (q, 2H), 2.25 - 1.93 (m, 6H), 1.81 (d, 2H), 1.34 (q, 2H), 1.12 (t, 3H)。

LCMS: m/z 447 $(M+H)^+$ (ES^+); 445 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５３８】

実施例７４：１－アセチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３７３】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－アセチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ５９）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（５％）を白色固体として与えた。

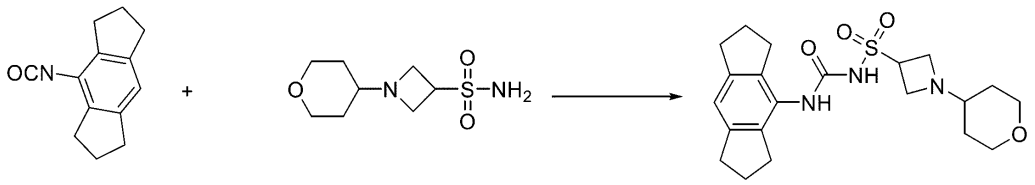
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 2H), 4.32 - 4.07 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.02 (m, 4H), 1.87 (d, 3H)。

LCMS: m/z 378 $(M+H)^+$ (ES^+); 376 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５３９】

実施例７５：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３７４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ６０）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２９％）を白色固体として与えた。

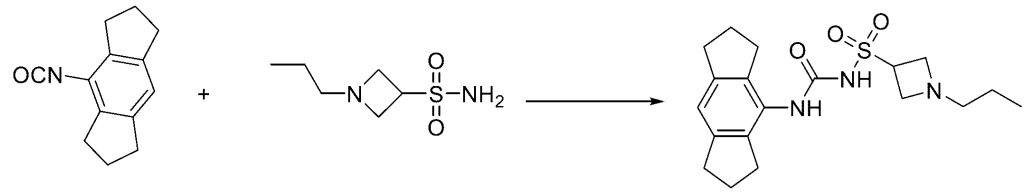
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.92 (ddd, 2H), 3.74 - 3.48 (m, 4H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.45 (dt, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.70 (dt, 2H), 1.24 (dd, 2H)。

LCMS: m/z 420 $(M+H)^+$ (ES^+); 418 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５４０】

実施例７６：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－プロピルアゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３７５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－プロピルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ６１）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３０％）を白色固体として与えた。

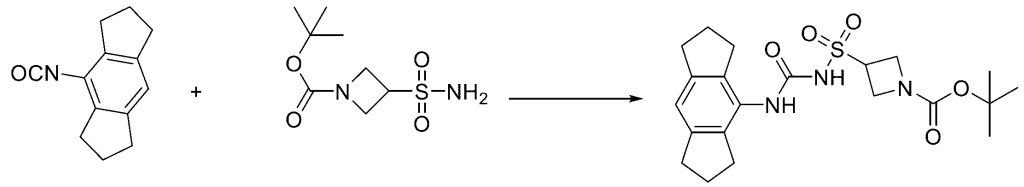
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.91 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (d, 4H), 3.17 - 3.01 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 2.04 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)。

LCMS: m/z 378 $(M+H)^+$ (ES^+); 376 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５４１】

実施例７７：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－カルボキシラートカリウム塩

【化３７６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびｔｅｒｔ－ブチル　３－スルファモイルアゼチジン－１－カルボキシラート（中間体Ｐ６２）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（９％）を白色固体として与えた。

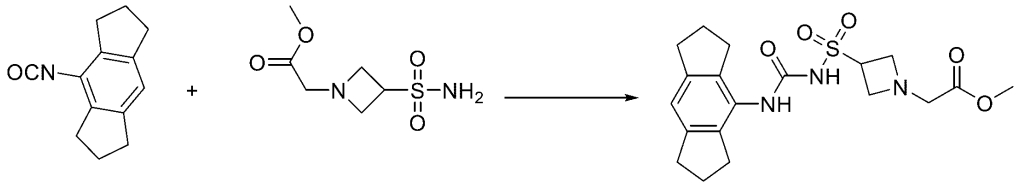
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.93 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.33 - 4.03 (m, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.04 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

LCMS: m/z 434 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５４２】

実施例７８：メチル　２－（３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－イル）アセタートカリウム塩

【化３７７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびメチル　２－（３－スルファモイルアゼチジン－１－イル）アセタート（中間体Ｐ６３）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４３％）を白色固体として与えた。

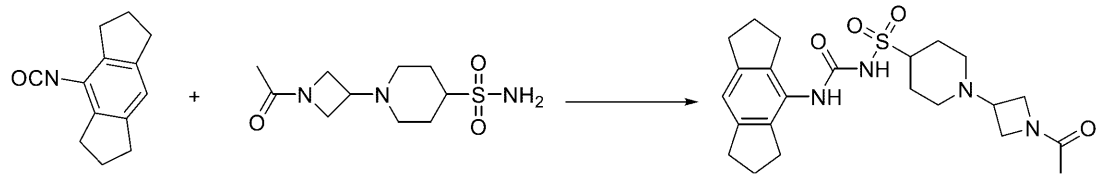
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (dd, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

LCMS: m/z 408 $(M+H)^+$ (ES^+); 406 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５４３】

実施例７９：１－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３７８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミ

ド（中間体Ｐ６５）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２０％）を白色固体として与えた。

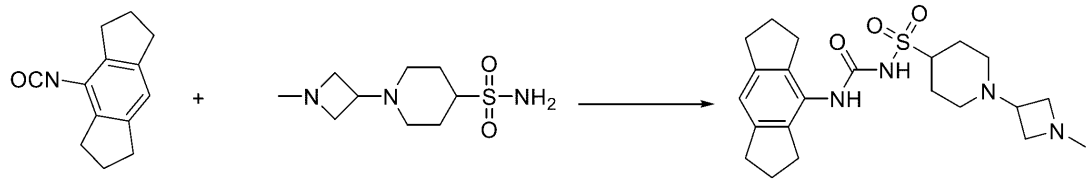
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.20 (q, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.84 (m, 10H), 2.17 (d, 2H), 2.04 (m, 5H), 1.97 - 1.78 (m, 4H)。

LCMS: m/z 461 $(M+H)^+$ (ES^+); 459 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５４４】

実施例８０：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化３７９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６６）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２９％）を白色固体として与えた。

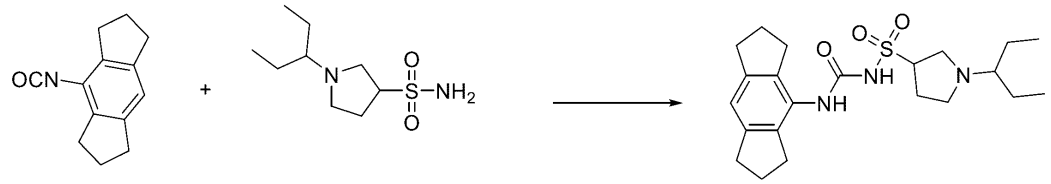
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.00 (dq, 3H), 2.83 (m, 11H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (m, 4H), 1.89 (q, 4H)。

LCMS: m/z 433 $(M+H)^+$ (ES^+); 431 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５４５】

実施例８１：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（ペンタン－３－イル）ピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３８０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（ペンタン－３－イル）ピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ６７）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３３％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.62-2.18 (m, 5H), 2.03 (m, 4H), 1.86 - 1.48 (m, 4H), 0.94 (td, 6H)。

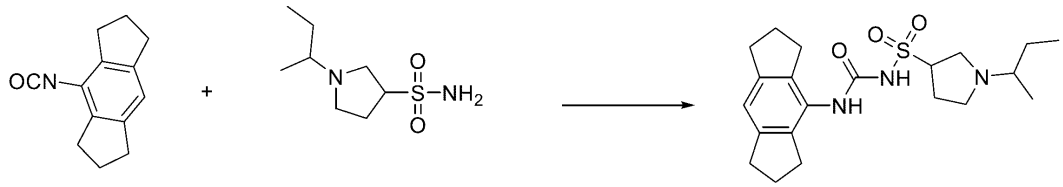
LCMS: m/z 420 $(M+H)^+$ (ES^+); 418 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５４６】

実施例８２：１－（ｓｅｃ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒド

ロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３８１】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（ｓｅｃ－ブチル）ピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ６８）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３４％）を白色固体として与えた。

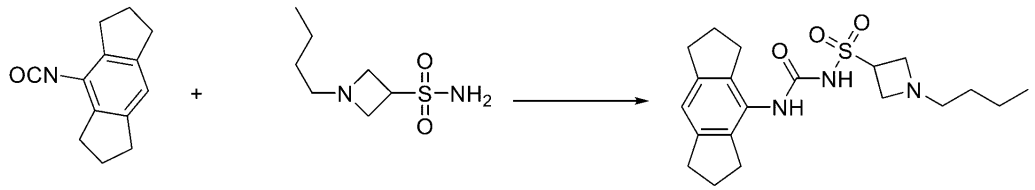
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.90 (s, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.62 - 3.40 (m, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.84 (q, 10H), 2.35 (dd, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.85 (d, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.10 - 0.82 (m, 3H)。

LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+); 404 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５４７】

実施例８３：１－ブチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３８２】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－ブチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ６９）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（４３％）を白色固体として与えた。

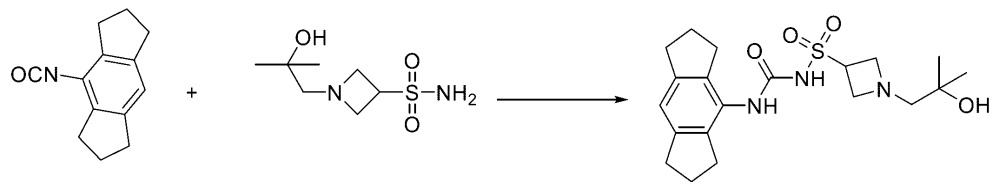
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1 H), 4.36 (m, 1H), 3.93 - 3.59 (m, 4H), 2.81 (q, 8H), 2.66 (t, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.48 - 1.16 (m, 4H), 0.93 (t, 3H)。

LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+); 390 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５４８】

実施例８４：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３８３】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ７０）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（５４％）を白色固体として与えた。

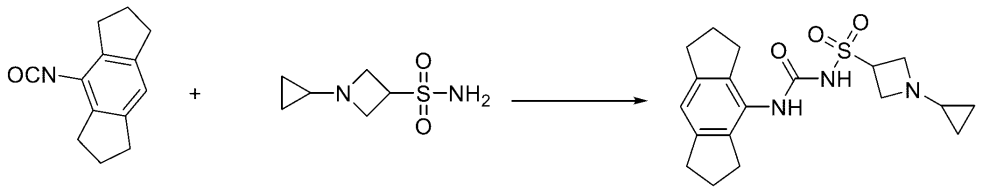
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 2.57 (s, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.15 (s, 6H)。

LCMS: m/z 408 $(M+H)^+$ (ES^+); 406 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５４９】

実施例８５：１－シクロプロピル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３８４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－シクロプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ７１）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（２７％）を白色固体として与えた。

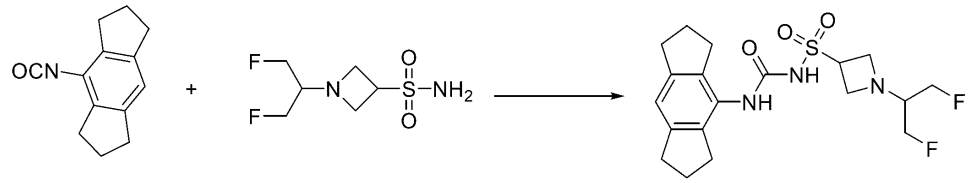
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.67 (m, 4 H), 2.81 (m, 8 H), 2.02 (m, 5 H), 0.43 (m, 2H), 0.33 (m, 2 H)。

LCMS: m/z 376 $(M+H)^+$ (ES^+); 374 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５５０】

実施例８６：１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３８５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（１，３－ジフルオロプロパン－２－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ７２）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（９１％）を白色固体として与えた。

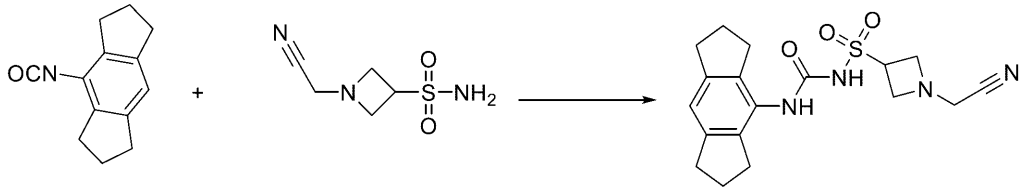
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.37 (m, 3H), 3.72 (d, 4H), 3.30 (m, 1H), 2.81 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

LCMS: m/z 414 $(M+H)^+$ (ES^+); 412 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５５１】

実施例８７：１－（シアノメチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３８６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（シアノメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ７３）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（５７％）を白色固体として与えた。

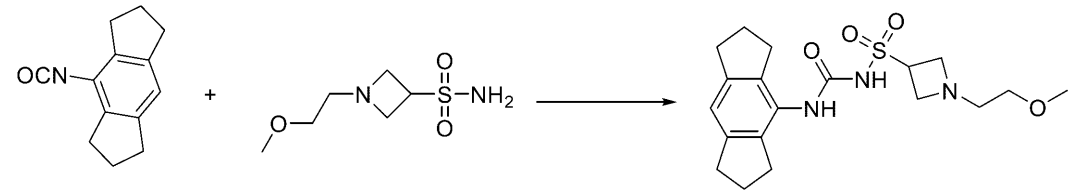
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.85 - 3.62 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H)。

LCMS: m/z 375 $(M+H)^+$ (ES^+); 373 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５５２】

実施例８８：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３８７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－メトキシエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ７４）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（３５％）を白色固体として与えた。

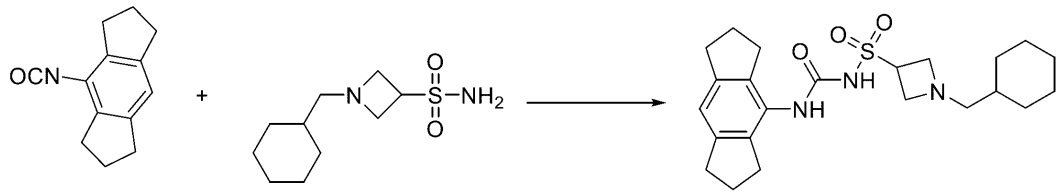
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 4H), 3.41 (t, 2H), 3.3 (s, 3H), 2.81 (m, 10H), 2.13 - 1.92 (m, 4H)。

LCMS: m/z 394 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０５５３】

実施例８９：１－（シクロヘキシルメチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３８８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（シクロヘキシルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ７５）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（７％）を白色固体として与えた。

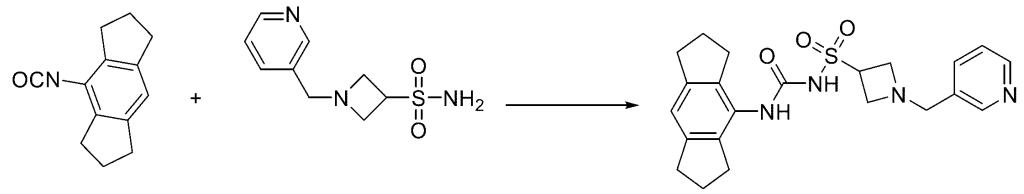
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.89 (s, 1H), 4.37 (t, 1H), 3.93-3.67 (m, 4H), 2.83 (m, 9H), 2.61 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 4H), 1.73 (d, 5H), 1.27 (d, 4H), 0.95 (d, 2H)。

LCMS: m/z 432 $(M+H)^+$ (ES^+); 430 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５５４】

実施例９０：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３８９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ７６）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（５１％）を白色固体として与えた。

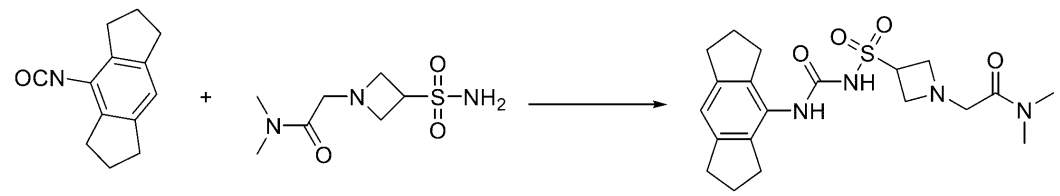
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 8.57 - 8.37 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.36 (q, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 4H), 2.96 - 2.70 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

LCMS: m/z 427 $(M+H)^+$ (ES^+); 425 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５５５】

実施例９１：２－（３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドカリウム塩

【化３９０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびＮ，Ｎ－ジメチル－２－（３－スルファモイルアゼチジン－１－イル）アセトアミド（中間体Ｐ７７）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（１５％）を白色固体として与えた。

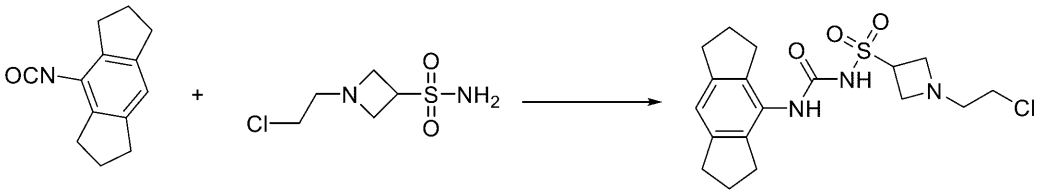
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3

.50 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.81 (m, 8H), 2.11 - 1.92 (m, 4H)。
LCMS: m/z 421 $(M+H)^+$ (ES^+); 419 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５５６】

実施例９２：１－（２－クロロエチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３９１】



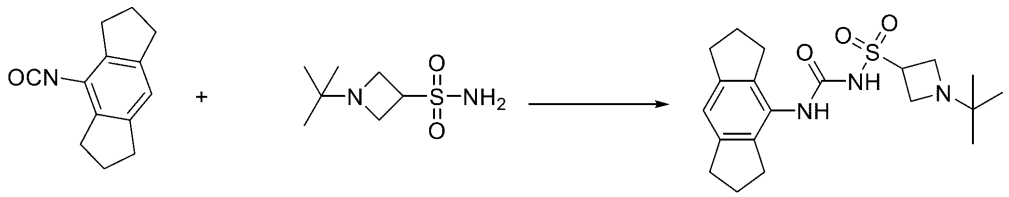
４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－クロロエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ７８）を用いて、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例２）について記載された通り調製して、表題化合物（５５％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.98 - 2.69 (m, 10H), 2.02 (m, 4H)。
LCMS: m/z 398 $(M+H)^+$ (ES^+); 396 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５５７】

実施例９３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３９２】



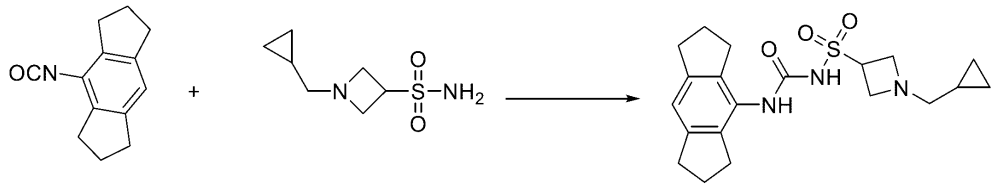
ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ８２；１０ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で４０分間撹拌した。ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１；１０ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）の溶液を添加して、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空濃縮して、ＤＭＳＯ（０．５～１ｍＬ）を添加した。混合物（固体が存在すれば脱脂綿で濾過）を、逆相カラムクロマトグラフィー（「実験方法」、「精製方法１」参照）による精製に供して、表題化合物（５ｍｇ、２５％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H), 1.01 (s, 9H)。
LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+); 390 $(M-H)^-$ (ES^-)。

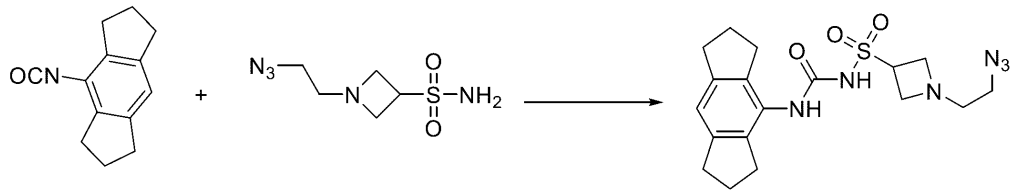
【０５５８】

実施例９４：１－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミド

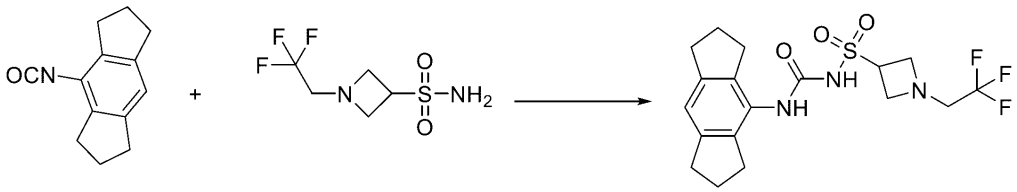
カリウム塩
【化３９３】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（シクロプロピルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ８３）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（３４％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.09 (q, 4H), 2.83 (m, 10H), 2.02 (m, 4H), 0.89 (d, 1H), 0.58 (q, 2H), 0.28 (q, 2H)。
LCMS: m/z 390 $(M+H)^+$ (ES^+); 388 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０５５９】
実施例９５：１－（２－アジドエチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩
【化３９４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－アジドエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ８５）を用いて１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（３３％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.36 (p, 1H), 3.71 (td, 2H), 3.58 (dd, 2H), 2.81 (m, 10H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.03 (m, 4H)。
LCMS: m/z 405 $(M+H)^+$ (ES^+); 403 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０５６０】
実施例９６：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩
【化３９５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２，２，２－トリフルオロエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ８６）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１１％）を白色固体として与えた。

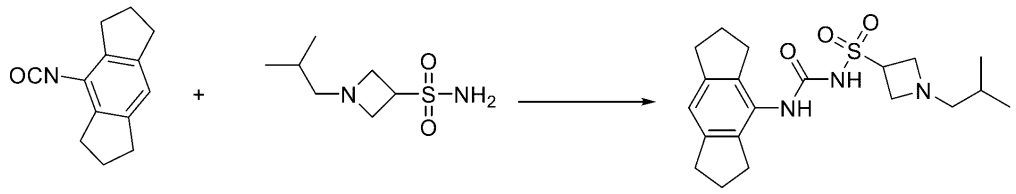
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.73 (dt, 4H), 3.16 (q, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H)。

LCMS: m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+); 416 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５６１】

実施例９７：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソブチルアゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３９６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－イソブチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ８４）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１９％）を白色固体として与えた。

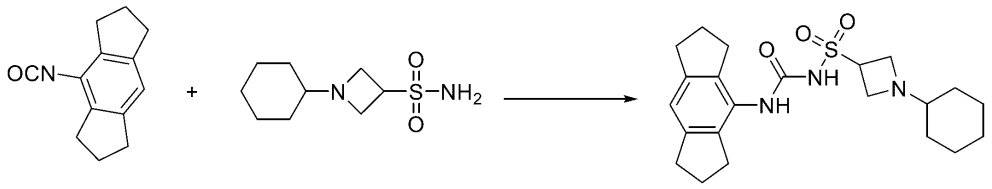
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.36 (p, 1H), 3.92 (dt, 4H), 2.92 - 2.74 (m, 8H), 2.67 (d, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.77 (dt, 1H), 0.92 (dd, 6H)。

LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+); 390 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５６２】

実施例９８：１－シクロヘキシル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３９７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－シクロヘキシルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ８８）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（９％）を白色固体として与えた。

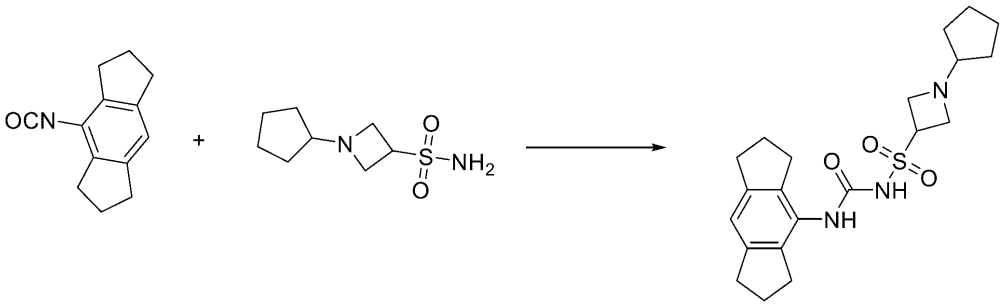
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.32 (p, 1H), 3.79 (dt, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.44 (s, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.94 - 1.54 (m, 5H), 1.41 - 0.84 (m, 5H)。

LCMS: m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+); 416 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５６３】

実施例９９：１－シクロペンチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３９８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－シクロペンチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ８９）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１０％）を白色固体として与えた。

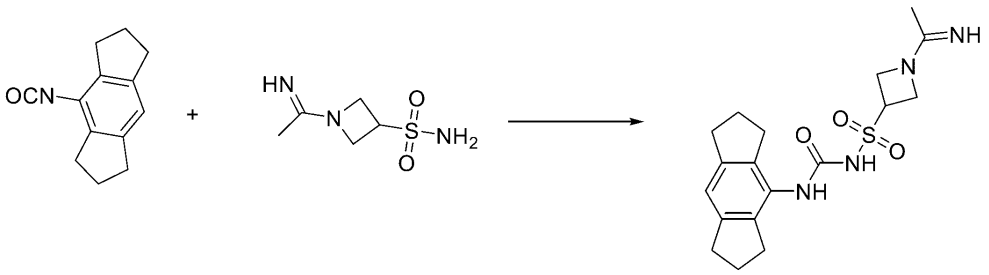
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.32 (q, 1H), 3.78 (dt, 4H), 2.82 (m, 9H), 2.02 (m, 4H), 1.94 - 1.49 (m, 6H), 1.48 - 1.24 (m, 2H)。

LCMS: m/z 404 $(M+H)^+$ (ES^+); 402 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５６４】

実施例１００：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（１－イミノエチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化３９９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２当量）および１－（１－イミノエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ９０）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（８％）を白色固体として与えた。

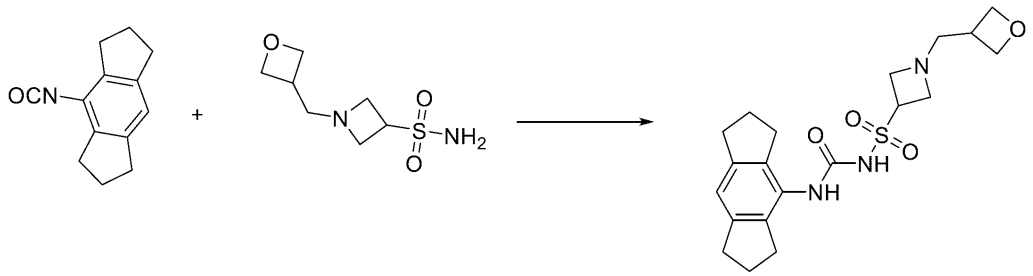
^{1}H NMR (CD_3OD) (互変異性体混合物): δ = 6.89 (s, 1H), 4.60 (q, 2H), 4.53 - 4.31 (m, 2H), 3.68 - 3.43 (m, 1H), 2.82 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (m, 4H)。

LCMS: m/z 377 $(M+H)^+$ (ES^+); 375 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５６５】

実施例１０１：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（オキセタン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４００】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（オキセタン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ９１）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（５３％）を白色固体として与えた。

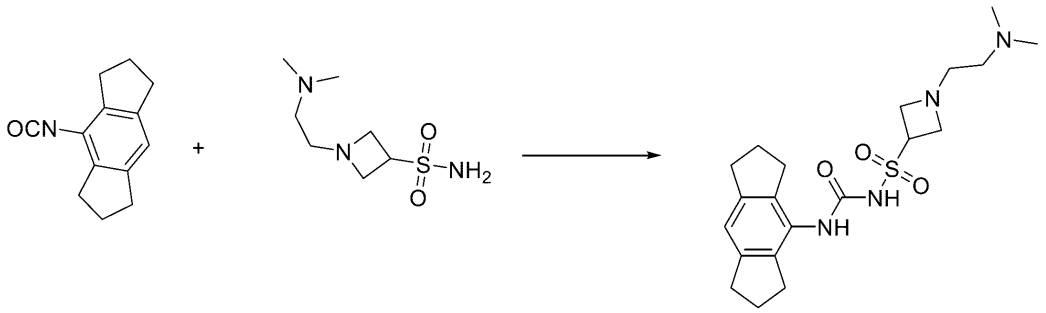
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.75 (dd, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.31 (d, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.05 (dt, 1H), 2.82 (m, 10H), 2.02 (m, 4H)。

LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+); 404 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５６６】

実施例１０２：１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４０１】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ９２）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（２０％）を白色固体として与えた。

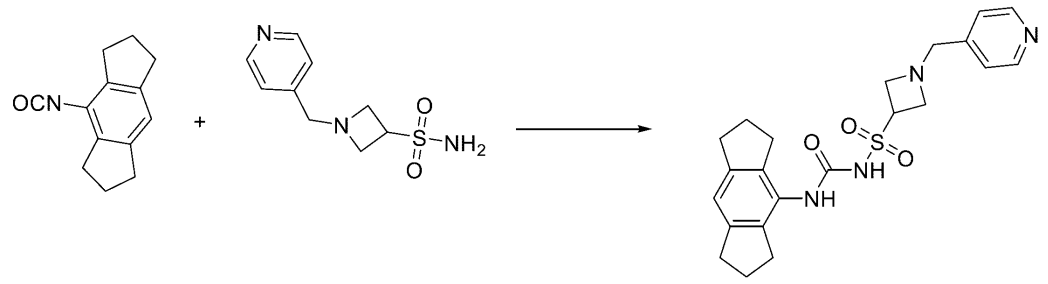
^{1}H NMR (D_2O): δ = 6.94 (s, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.55 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.72 (m, 8H), 2.60 (t, 5H), 2.54 (s, 6H), 2.05 - 1.81 (m, 3H)。

LCMS: m/z 407 $(M+H)^+$ (ES^+); 405 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５６７】

実施例１０３：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（ピリジン－４－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４０２】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（ピリジン－４－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ９３）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（６０％）を白色固体として与えた。

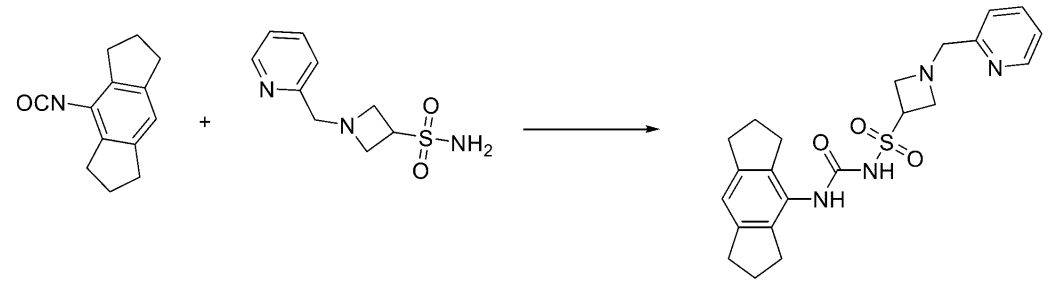
^{1}H NMR (D_2O): δ = 8.38 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.75 (t, 4H), 2.63 (t, 4H), 1.91 (m, 4H)。

LCMS: m/z 427 $(M+H)^+$ (ES^+); 425 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５６８】

実施例１０４：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（ピリジン－２－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４０３】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（ピリジン－２－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ９４）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（４７％）を白色固体として与えた。

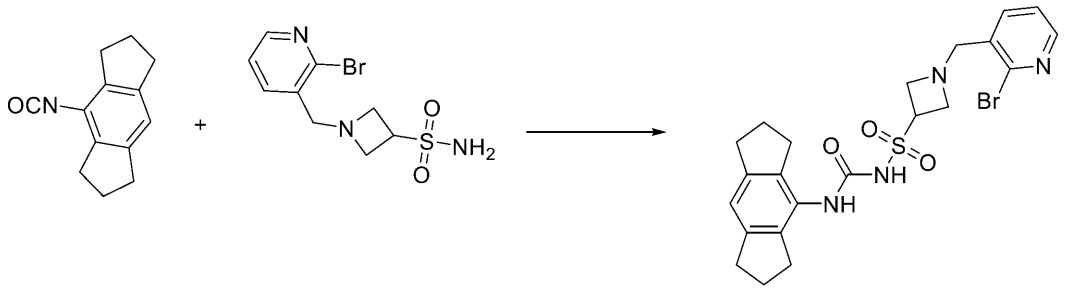
^{1}H NMR (D_2O): δ = 8.32 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.53 (dt, 4H), 2.71 (t, 4H), 2.59 (t, 4H), 1.87 (p, 4H)。

LCMS: m/z 427 $(M+H)^+$ (ES^+); 425 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５６９】

実施例１０５：１－（（２－ブロモピリジン－３－イル）メチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４０４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（（２－ブロモピリジン－３－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ９５）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（４６％）を白色固体として与えた。

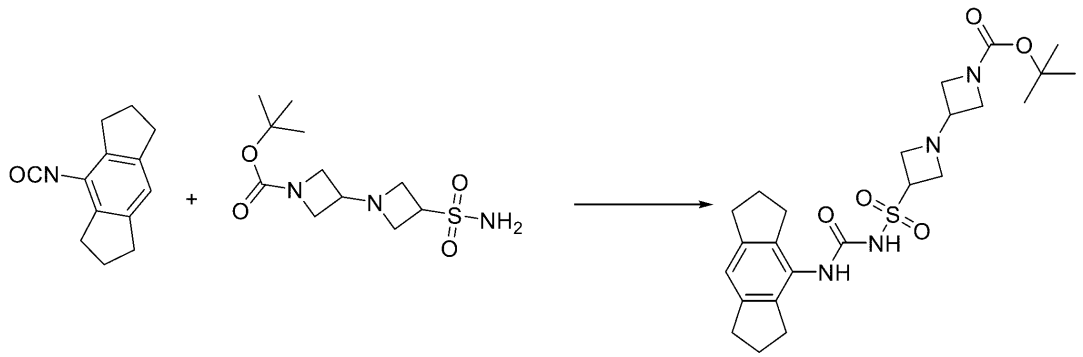
^{1}H NMR (D_2O): δ = 8.14 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.25 (p, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (dt, 4H), 2.75 (t, 4H), 2.64 (t, 4H), 1.91 (m, 4H)。

LCMS: m/z 505 $(M+H)^+$ (ES^+); 503 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５７０】

実施例１０６：ｔｅｒｔ－ブチル　３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）－［１，３’－ビアゼチジン］－１’－カルボキシラートカリウム塩

【化４０５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびｔｅｒｔ－ブチル　３－スルファモイル－［１，３’－ビアゼチジン］－１’－カルボキシラート（中間体Ｐ９６）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（３３％）を白色固体として与えた。

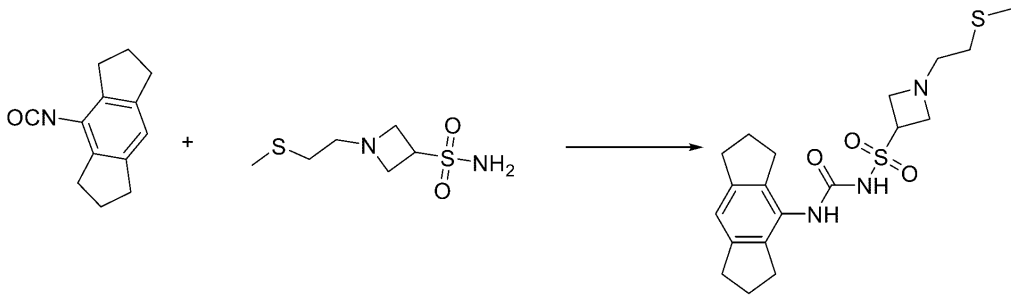
^{1}H NMR (D_2O): δ = 6.94 (s, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.86 (d, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 4H), 3.40 (m, 3H), 2.72 (t, 4H), 2.60 (t, 4H), 1.89 (m, 4H), 1.27 (d, 9H)。

LCMS: m/z 491 $(M+H)^+$ (ES^+); 489 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５７１】

実施例１０７：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－（メチルチオ）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４０６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－（メチルチオ）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ９８）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１７％）を白色固体として与えた。

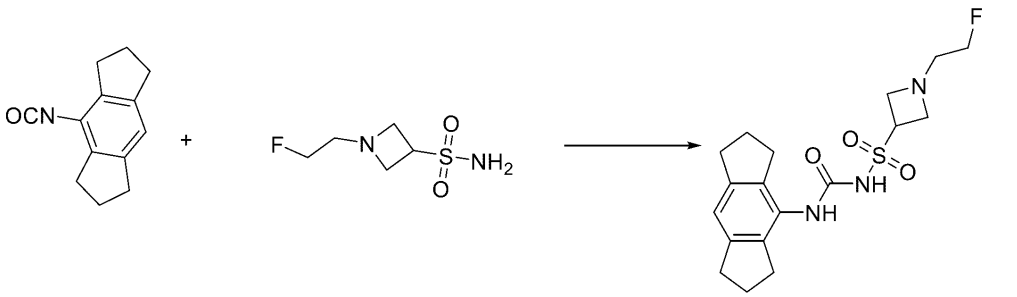
^{1}H NMR (D_2O): δ = 6.99 (s, 1H), 4.26 (p, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.78 (m, 6H), 2.66 (t, 4H), 2.46 (t, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (m, 4H).

LCMS: m/z 410 $(M+H)^+$ (ES^+); 408 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５７２】

実施例１０８：１－（２－フルオロエチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４０７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－フルオロエチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ９９）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（６１％）を白色固体として与えた。

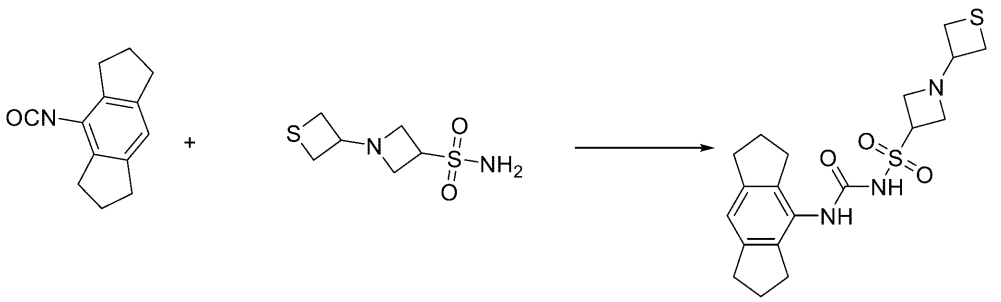
^{1}H NMR (D_2O): δ = 6.94 (s, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.26 (t, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 6H), 2.67 - 2.52 (m, 4H), 1.88 (m, 4H)。

LCMS: m/z 382 $(M+H)^+$ (ES^+); 380 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５７３】

実施例１０９：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（チオエタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４０８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（チオエタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１００）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１６％）を白色固体として与えた。

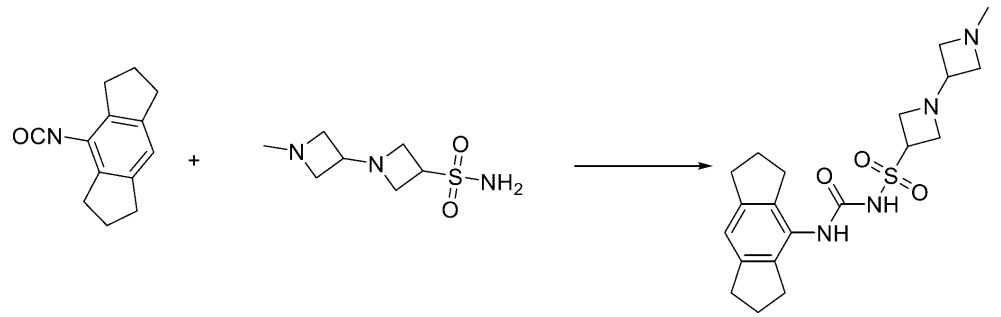
^{1}H NMR (D_2O): δ = 6.94 (s, 1H), 4.17 (p, 1H), 3.89 (t, 1H), 3.44 (p, 4H), 3.09 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.72 (t, 4H), 2.60 (t, 4H), 1.89 (m, 4H)。

LCMS: m/z 408 $(M+H)^+$ (ES^+); 406 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５７４】

実施例１１０：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１’－メチル－［１，３’－ビアゼチジン］－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４０９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１’－メチル－［１，３’－ビアゼチジン］－３－スルホンアミド（中間体Ｐ９７）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１３％）を白色固体として与えた。

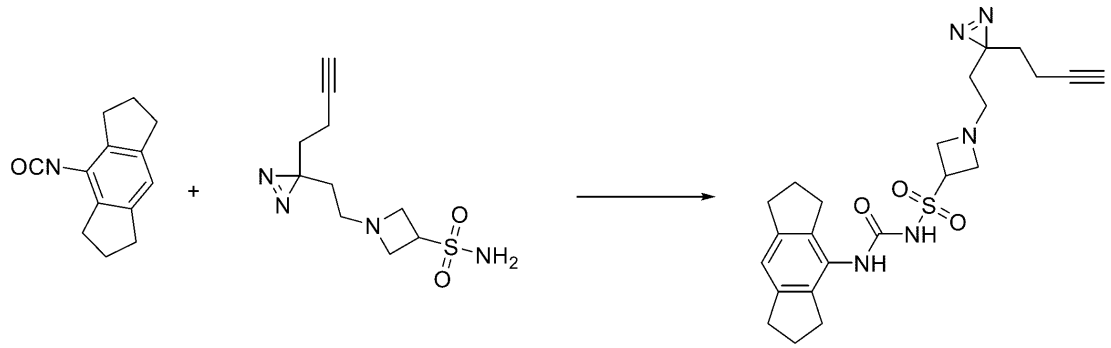
^{1}H NMR (D_2O): δ = 6.95 (s, 1H), 4.20 (p, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 2H), 3.66 - 3.36 (m, 7H), 2.72 (t, 4H), 2.61 (t, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.89 (m, 4H)。

LCMS: m/z 405 $(M+H)^+$ (ES^+); 403 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５７５】

実施例１１１：１－（２－（３－（ブタ－３－イン－１－イル）－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４１０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－（３－（ブタ－３－イン－１－イル）－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１０１）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（５８％）を白色固体として与えた（感光性）。

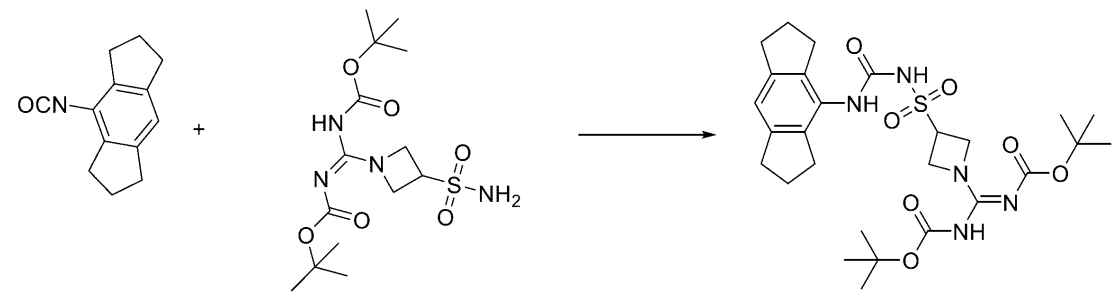
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.30 (t, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.38 (t, 2H), 2.28 (t, 1H), 2.01 (m, 6H), 1.59 (t, 2H), 1.44 (t, 2H)。

LCMS: m/z 456 $(M+H)^+$ (ES^+); 454 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５７６】

実施例１１２：ｔｅｒｔ－ブチル－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イミノ）（３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－イル）メチル）カルバマートカリウム塩

【化４１１】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびｔｅｒｔ－ブチル（Ｚ）－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）（３－スルファモイルアゼチジン－１－イル）メチレン）カルバマート（中間体Ｐ１０２）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（３１％）を白色固体として与えた。

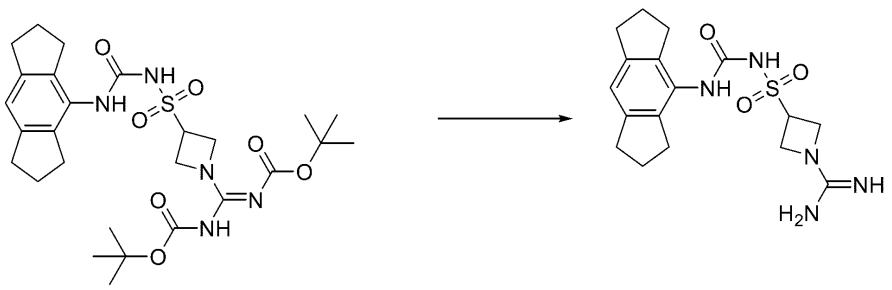
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.62 - 4.08 (m, 5H), 2.90 - 2.56 (m, 8H), 1.96 (m, 4H), 1.41 (d, 18H)。

LCMS: m/z 578 $(M+H)^+$ (ES^+); 576 $(M-H)^-$ (ES^-)。

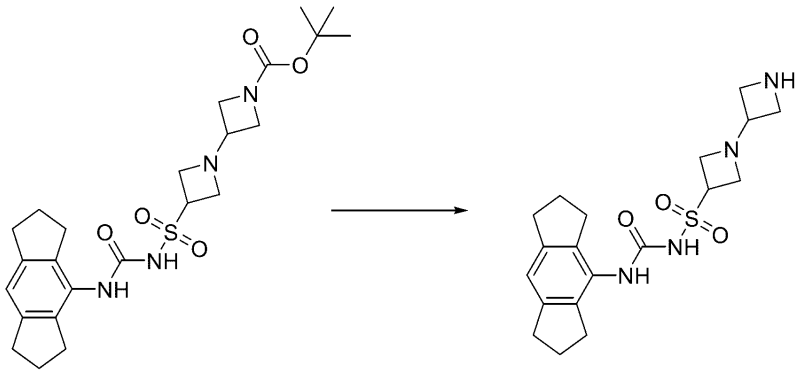
【０５７７】

実施例１１３：３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－カルボキシイミダミド

ＴＦＡ塩
【化４１２】



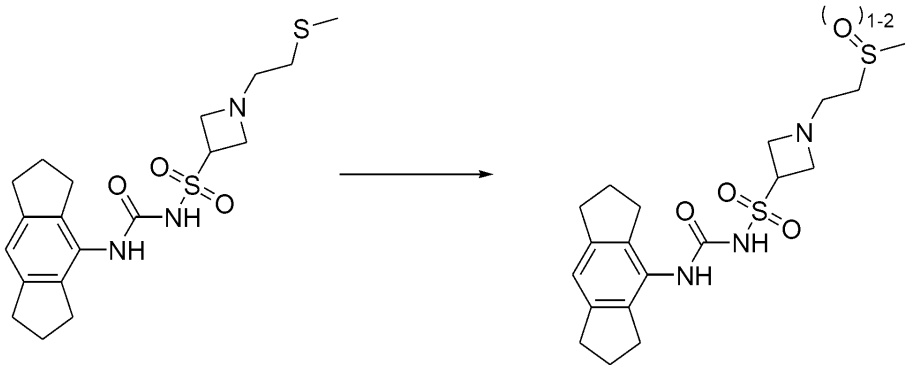
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イミノ）（３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－イル）メチル）カルバマートカリウム塩（実施例１１２；１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）で処理して、２時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮して、ＤＭＳＯ（０．５～１ｍＬ）を添加した。混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー（「実験方法」、「精製方法１」参照）による精製に供して、表題化合物（２８％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.49 - 4.24 (m, 5H), 2.82 (m, 8H), 2.02 (m, 4H)。 ^{19}F-NMR はTFAの存在を示した。
LCMS: m/z 378 $(M+H)^+$ (ES^+); 376 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０５７８】
実施例１１４：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－［１，３’－ビアゼチジン］－３－スルホンアミドＴＦＡ塩
【化４１３】



ｔｅｒｔ－ブチル ３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）－［１，３’－ビアゼチジン］－１’－カルボキシラートカリウム塩（実施例１０６）から、３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－カルボキシイミダミドＴＦＡ塩（実施例１１３）について記載された通り調製して、表題化合物（２４％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (D_2O): δ = 6.96 (s, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.67 (m, 3H), 3.54 (m, 4H), 2.73 (t, 4H), 2.62 (t, 4H), 1.91 (m, 4H)。
LCMS: m/z 391 $(M+H)^+$ (ES^+); 389 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０５７９】
実施例１１５：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－（メチルスルホニル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩およびＮ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－イ

ンダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－（メチルスルフィニル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４１４】



Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－（メチルチオ）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例１０７；２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２ｍＬ）中に溶解し、氷上で冷却した。ｍ－クロロ過安息香酸（７５ｗｔ％、１３ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）を一度に添加して、混合物を０℃で２時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮して、ＤＭＳＯ（０．５～１ｍＬ）を添加した。混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー（「実験方法」、「精製方法１」参照）による精製に供して、表題化合物（３８％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD) (スルホニル／スルフィニルの混合物、２／１比): δ = 7.01 (スルホニル) 6.95 (スルフィニル) (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.94 - 3.58 (m, 4H), 3.19 - 2.97 (m, 4H), 2.97 - 2.73 (m, 8H), 2.73 - 2.59 (m, 3H), 2.23 - 1.97 (m, 4H)。

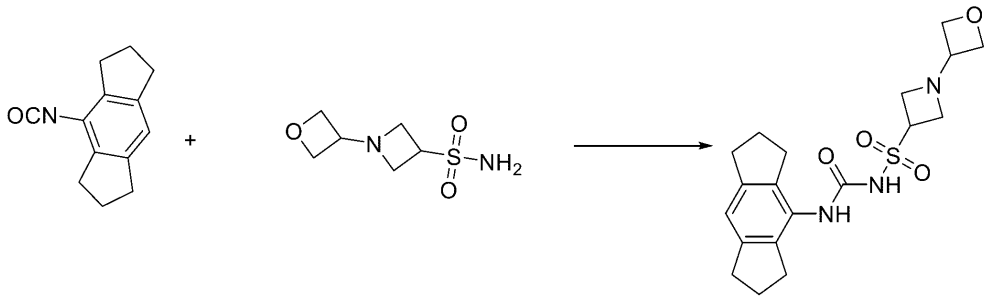
LCMS: m/z 442 $(M+H)^+$ (ES^+); 440 $(M-H)^-$ (ES^-), スルホニル。

LCMS: m/z 426 $(M+H)^+$ (ES^+); 424 $(M-H)^-$ (ES^-), スルフィニル。

【０５８０】

実施例１１６：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（オキセタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４１５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（オキセタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３１）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１％）を白色固体として与えた。

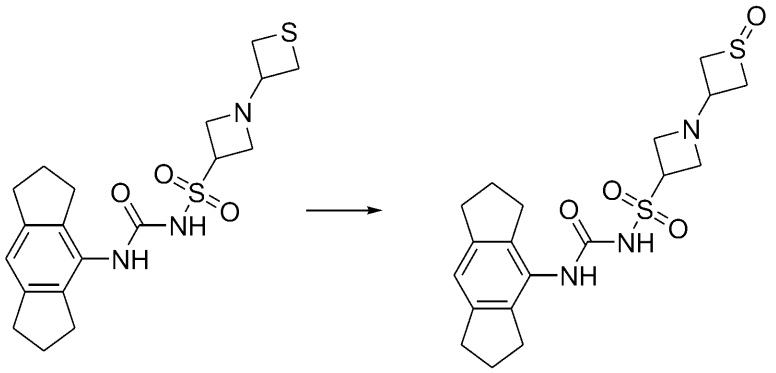
LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+); 390 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５８１】

実施例１１７：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４

－イル）カルバモイル）－１－（１－オキシドチオエタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４１６】



Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（チオエタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例１０９；２５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解し、氷上で冷却した。ｍ－クロロ過安息香酸（７５ｗｔ％、１７ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を一度に添加して、混合物を０℃で２に時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮し、ＤＭＳＯ（０．５～１ｍＬ）を添加した。混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（「実験方法」、「精製方法１」参照）による精製に供して、表題化合物（１５％）を白色固体として与えた。

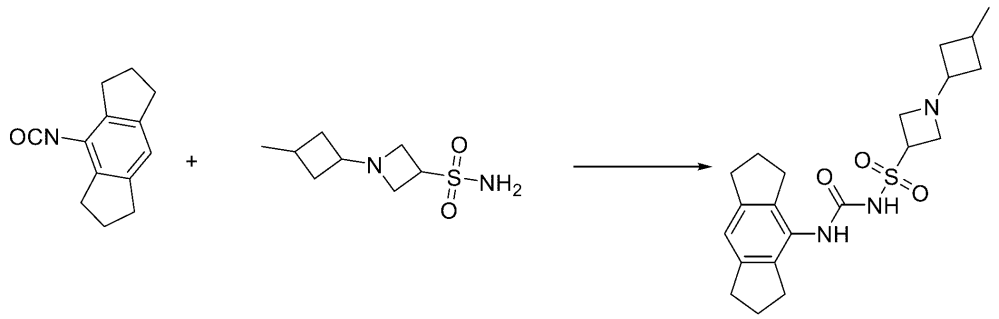
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.00 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.03 (dt, 3H), 2.95 - 2.78 (m, 8H), 2.78 - 2.66 (m, 3H), 2.06 (m, 4H)。

LCMS: m/z 424 $(M+H)^+$ (ES^+); 422 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５８２】

実施例１１８：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（３－メチルシクロブチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４１７】

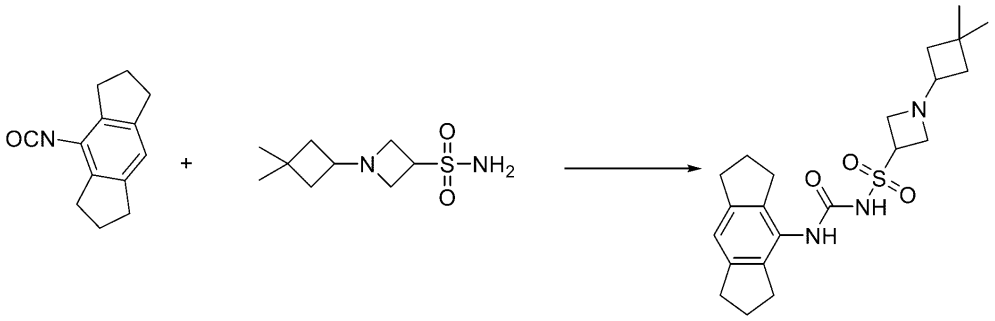


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（３－メチルシクロブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１０３）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（２２％）を白色固体として与えた。

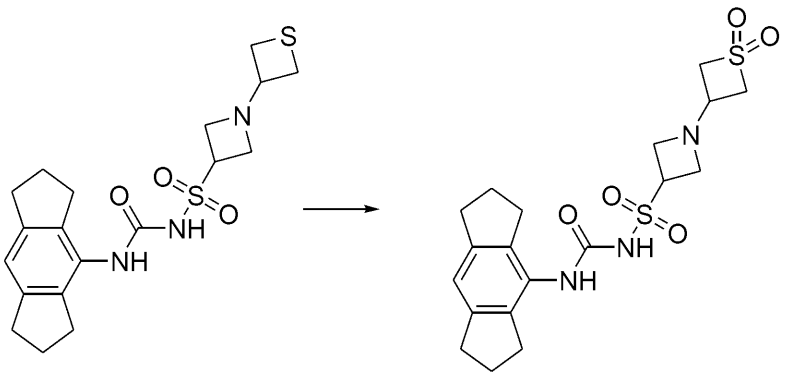
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.31 (qd, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 4H), 2.93 - 2.71 (m, 8H), 2.37 (d, 1H), 2.20 (td, 1H), 2.02 (m, 6H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.47 (dt, 1H), 1.08 (dd, 3H)。

LCMS: m/z 404 $(M+H)^+$ (ES^+); 402 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５８３】
実施例１１９：１－（３，３－ジメチルシクロブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩
【化４１８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（３，３－ジメチルシクロブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１０４）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（９％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.89 (s, 1H), 4.34 (t, 1H), 4.25 - 3.94 (m, 4H), 3.94 - 3.69 (m, 1H), 2.81 (m, 8H), 2.04 (m, 6H), 1.82 (t, 2H), 1.15 (d, 6H)。
LCMS: m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+); 416 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０５８４】
実施例１２０：１－（１，１－ジオキシドチオエタン－３－イル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩
【化４１９】



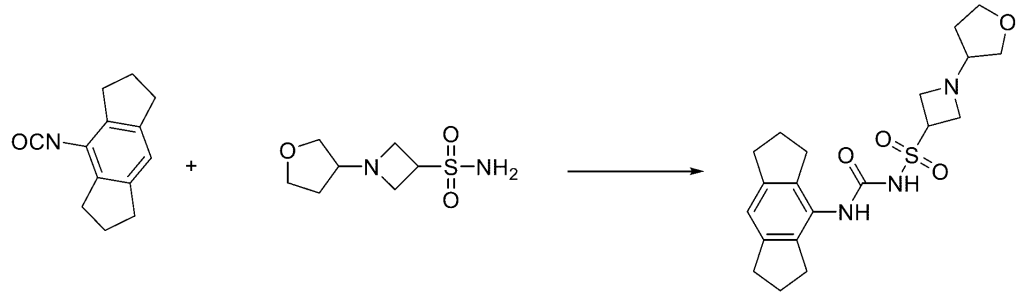
Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（チオエタン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例１０９；１８ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解して、氷上で冷却した。ｍ－クロロ過安息香酸（７５ｗｔ％、１８ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を一度に添加して、混合物を０℃で２時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮し、ＤＭＳＯ（０．５～１ｍＬ）を添加した。混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（「実験方法」、「精製方法１」参照）による精製に供して、表題化合物（４７％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.00 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.13 (dd, 1H), 2.83 (m, 12H), 2.07 (m, 4H)。

LCMS: m/z 440 $(M+H)^+$ (ES^+); 438 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５８５】

実施例１２１：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（テトラヒドロフラン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４２０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（テトラヒドロフラン－３－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１０６）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（２７％）を白色固体として与えた。

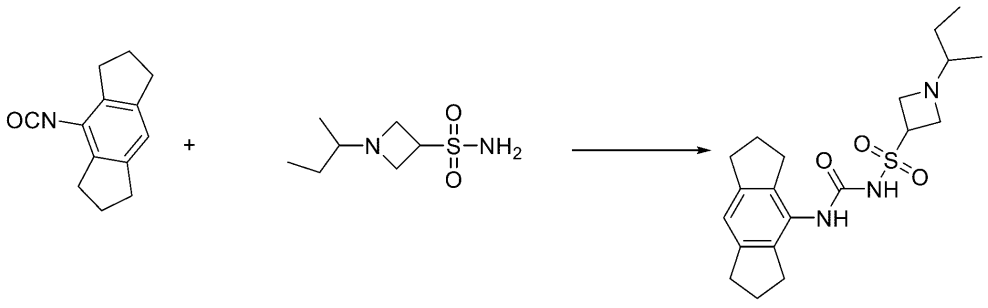
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.31 (p, 1H), 3.87 (q, 1H), 3.79 - 3.43 (m, 7H), 2.81 (m, 9H), 2.03 (m, 4H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.62 (m, 1H)。

LCMS: m/z 405 $(M+H)^+$ (ES^+); 403 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５８６】

実施例１２２：１－（ｓｅｃ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４２１】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（ｓｅｃ－ブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１０７）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（４３％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.29 (p, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.38 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.65 - 1.45 (m, 1H), 1.21 - 1.02 (m, 1H), 1.02 - 0.82 (m, 6H)。

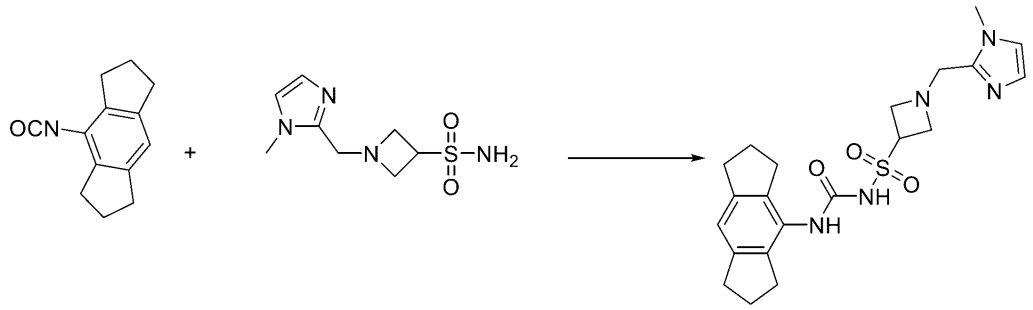
LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+); 390 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５８７】

実施例１２３：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４

－イル）カルバモイル）－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４２２】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１０８）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（４９％）を白色固体として与えた。

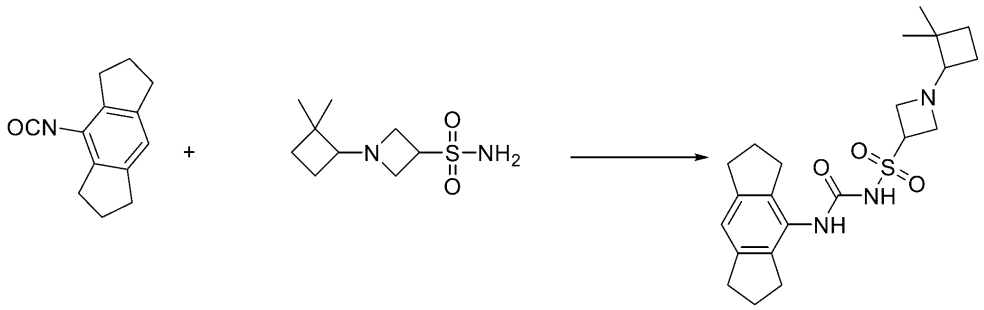
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.00 (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 4.34 (p, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 - 3.52 (m, 4H), 2.80 (m, 8H), 2.01 (m, 4H)。

LCMS: m/z 430 $(M+H)^+$ (ES^+); 428 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５８８】

実施例１２４：１－（２，２－ジメチルシクロブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４２３】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２，２－ジメチルシクロブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１０９）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１６％）を白色固体として与えた。

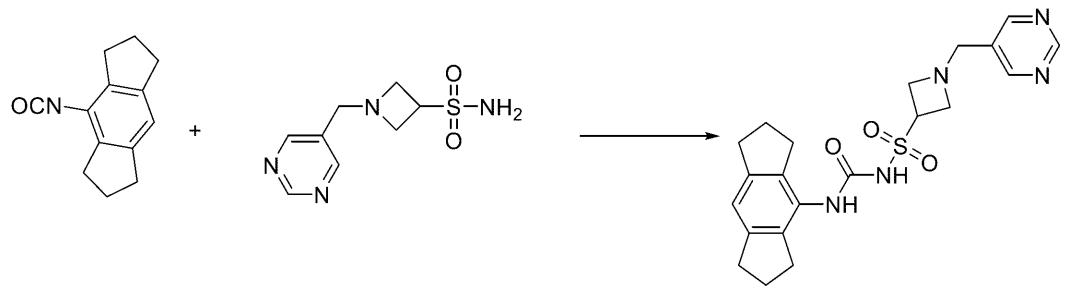
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.89 (s, 1H), 4.40 (t, 1H), 3.73 (dq, 4H), 3.02 (t, 1H), 2.83 (m, 8H), 2.04 (m, 4H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H), 1.10 (d, 6H)。

LCMS: m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+); 416 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５８９】

実施例１２５：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（ピリミジン－５－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４２４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（ピリミジン－５－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１０５）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（８％）を白色固体として与えた。

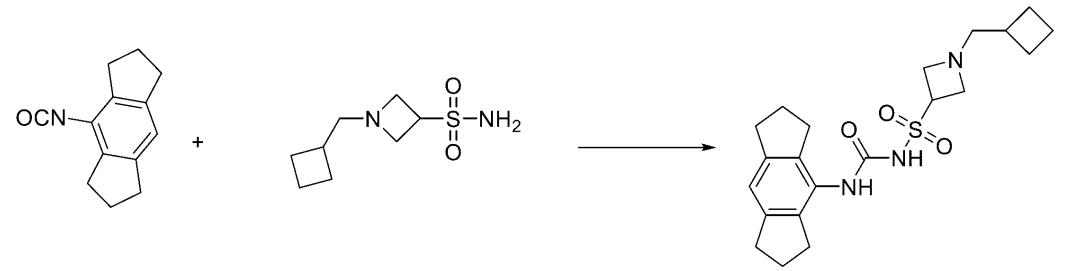
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 9.06 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.38 (t, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.74 - 3.59 (m, 4H), 2.96 - 2.73 (m, 8H), 2.03 (m, 4H)。

LCMS: m/z 428 $(M+H)^+$ (ES^+); 426 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５９０】

実施例１２６：１－（シクロブチルメチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４２５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（シクロブチルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１１１）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１４％）を白色固体として与えた。

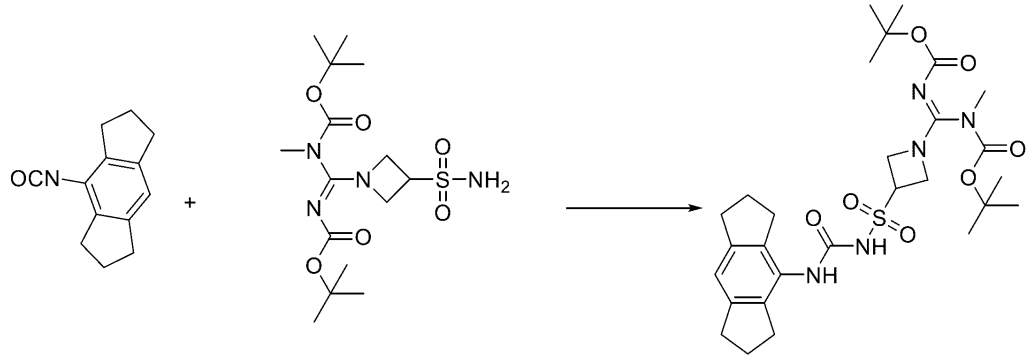
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.34 (p, 1H), 3.72 (dd, 2H), 3.62 (dd, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.65 (d, 2H), 2.40 (p, 1H), 2.02 (m, 6H), 1.95 - 1.64 (m, 4H)。

LCMS: m/z 404 $(M+H)^+$ (ES^+); 402 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５９１】

実施例１２７：ｔｅｒｔ－ブチル－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イミノ）（３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－イル）メチル）（メチル）カルバマートカリウム塩

【化４２６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）およびｔｅｒｔ－ブチル－（Ｅ）－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イミノ）（３－スルファモイルアゼチジン－１－イル）メチル）（メチル）カルバマート（中間体Ｐ１１０）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（４９％）を白色固体として与えた。

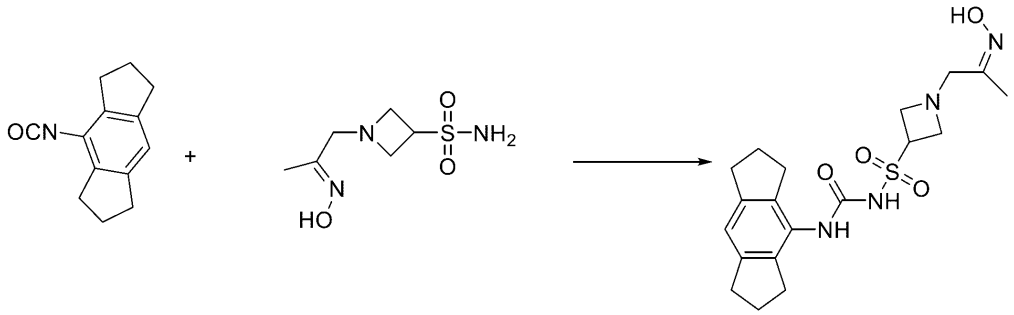
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ = 6.83 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.24 (dd, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.75 (m, 8H), 1.95 (m, 4H), 1.41 (d, 18H)。

LCMS: m/z 592 $(M+H)^+$ (ES^+); 590 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５９２】

実施例１２８：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－（ヒドロキシイミノ）プロピル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４２７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２当量）および１－（２－（ヒドロキシイミノ）プロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１１２）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（６％）を白色固体として与えた。

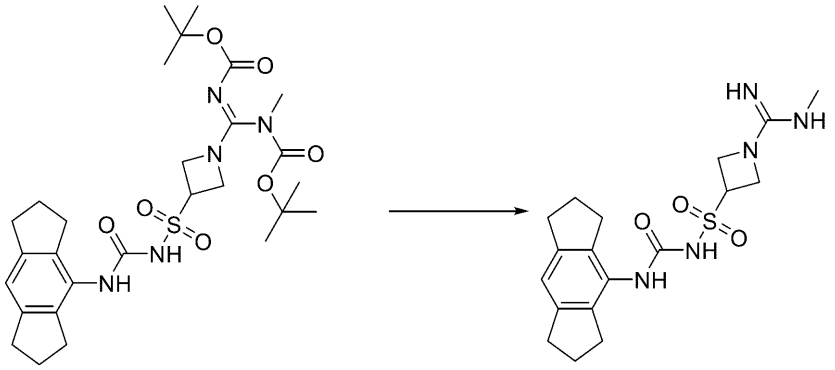
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 1H), 3.59 (dt, 4H), 3.19 (s, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.02 (m, 4H), 1.81 (s, 3H)。

LCMS: m/z 407 $(M+H)^+$ (ES^+); 405 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５９３】

実施例１２９：３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）－Ｎ－メチルアゼチジン－１－カルボキシイミダミドＴＦＡ塩

【化４２８】



ｔｅｒｔ－ブチル－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イミノ）（３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－イル）メチル）（メチル）カルバマートカリウム塩（実施例１２７）から、３－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）アゼチジン－１－カルボキシイミダミドＴＦＡ塩（実施例１１３）について記載された通り調製して、表題化合物（４８％）を白色固体として与えた。

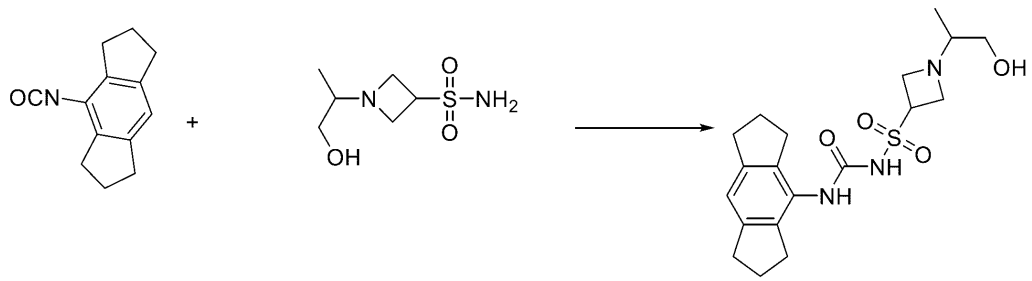
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 2.93 - 2.71 (m, 11H), 2.71 - 2.50 (m, 1H), 2.02 (m, 4H)。

LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０５９４】

実施例１３０：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４２９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２当量）および１－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１１３）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１２％）を白色固体として与えた。

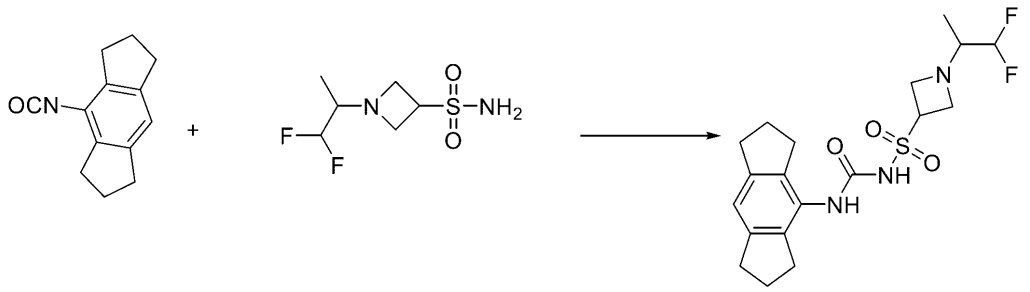
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.33 (p, 1H), 3.63 (tt, 4H), 3.43 (dd, 1H), 2.81 (m, 9H), 2.52 (q, 1H), 2.03 (m, 4H), 0.94 (d, 3H)。

LCMS: m/z 394 $(M+H)^+$ (ES^+); 392 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５９５】

実施例１３１：１－（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４３０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１１４）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（４６％）を白色固体として与えた。

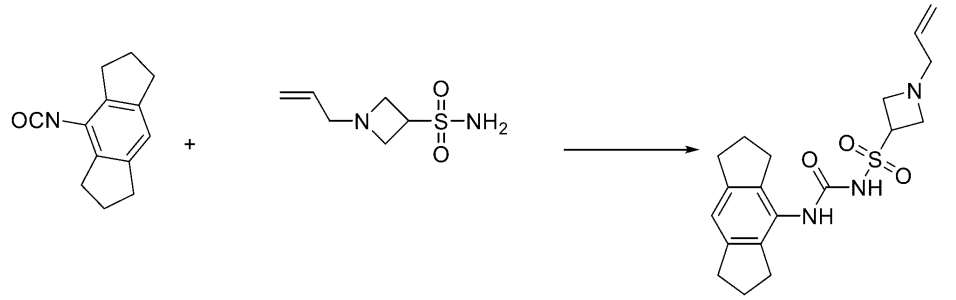
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 5.58 (td, 1H), 4.30 (p, 1H), 3.82 - 3.51 (m, 4H), 2.81 (m, 8H), 2.69 (ddd, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.00 (d, 3H)。

LCMS: m/z 414 $(M+H)^+$ (ES^+); 412 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５９６】

実施例１３２：１－アリル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４３１】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－アリルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１１５）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１５％）を白色固体として与えた。

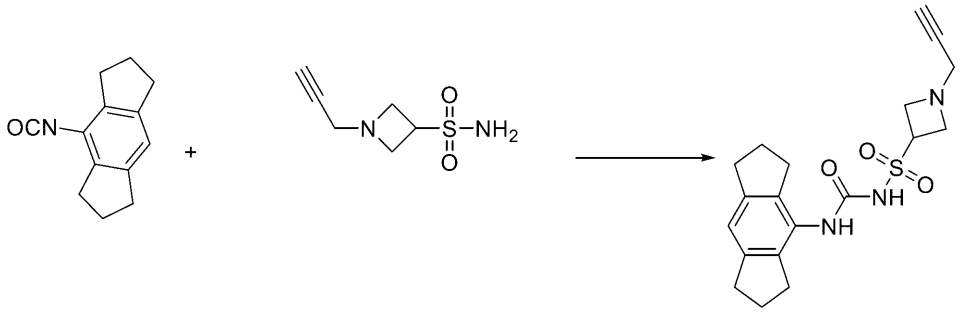
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.89 (s, 1H), 5.77 (ddt, 1H), 5.54 - 5.30 (m, 2H), 4.36 (q, 1H), 4.20 - 3.97 (m, 4H), 3.55 (d, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.17 - 1.93 (m, 4H)。

LCMS: m/z 376 $(M+H)^+$ (ES^+); 374 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５９７】

実施例１３３：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（プロパ－２－イン－１－イル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４３２】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（プロパ－２－イン－１－イル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１１６）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１４％）を白色固体として与えた。

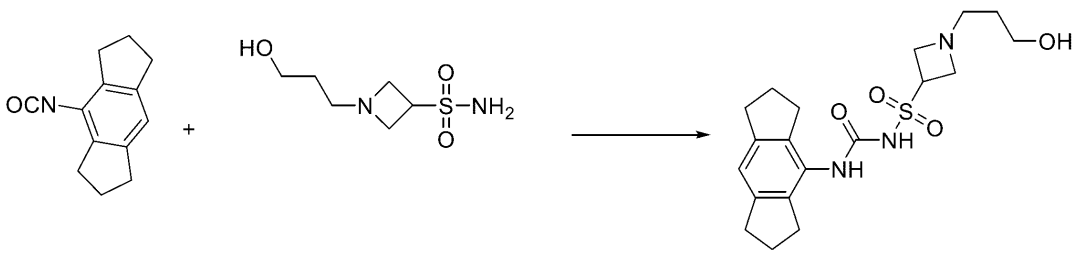
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.31 (q, 1H), 3.66 (d, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.81 (q, 8H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.02 (m, 4H)。

LCMS: m/z 374 $(M+H)^+$ (ES^+); 372 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５９８】

実施例１３４：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（３－ヒドロキシプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４３３】



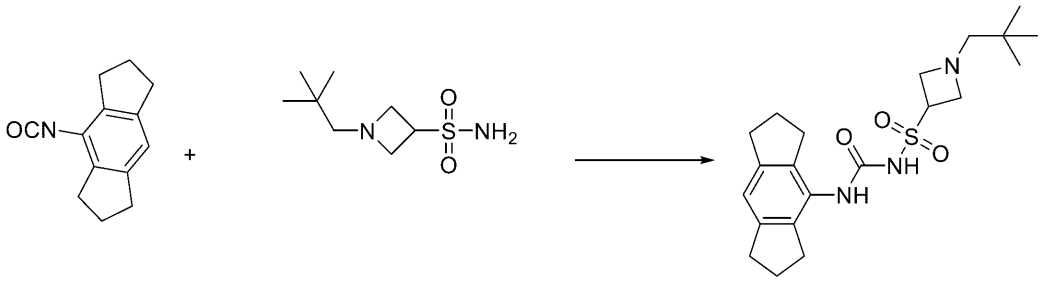
４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２当量）および１－（３－ヒドロキシプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１１７）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（３％）を白色固体として与えた。

LCMS: m/z 394 $(M+H)^+$ (ES^+); 392 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０５９９】

実施例１３５：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－ネオペンチルアゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４３４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－ネオペンチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１１８）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１２％）を白色固体として与えた。

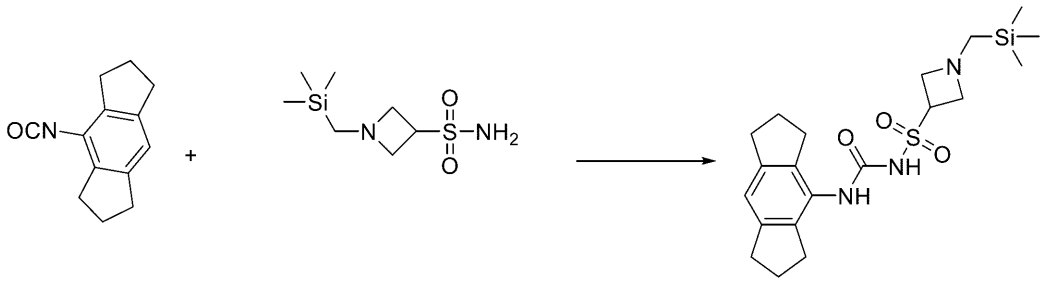
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.92 (s, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 5H), 3.06 (s, 2H), 2.79 (m, 8H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.00 (s, 9H)。

LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+); 404 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６００】

実施例１３６：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（（トリメチルシリル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４３５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（（トリメチルシリル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１１９）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（３２％）を白色固体として与えた。

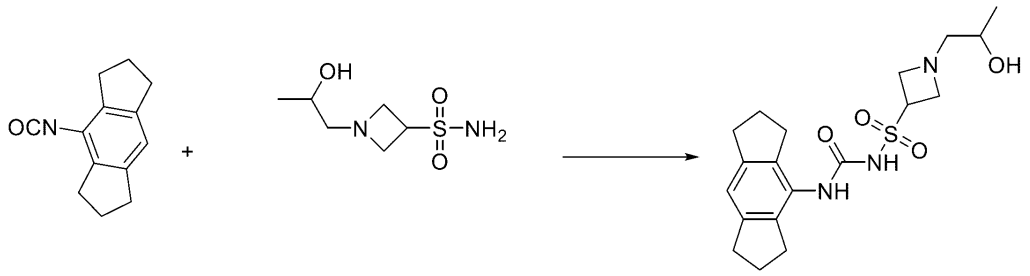
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.32 (t, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 2.81 (m, 8H), 2.33 (s, 2H), 2.02 (m, 4H), 0.08 (s, 9H)。

LCMS: m/z 422 $(M+H)^+$ (ES^+); 420 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６０１】

実施例１３７：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－ヒドロキシプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４３６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２当量）および１－（２－ヒドロキシプロピル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１２０）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１４％）を白色固体として与えた。

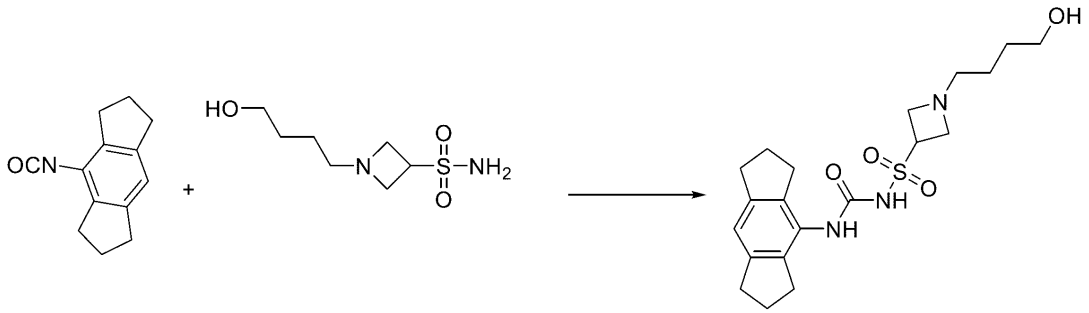
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.86 (s, 1H), 4.37 (p, 1H), 3.84 - 3.47 (m, 4H), 2.81 (m, 9H), 2.50 (d, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 4H), 1.10 (d, 3H)。

LCMS: m/z 394 $(M+H)^+$ (ES^+); 392 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６０２】

実施例１３８：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（４－ヒドロキシブチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４３７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２当量）および１－（４－ヒドロキシブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１２１）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（４％）を白色固体として与えた。

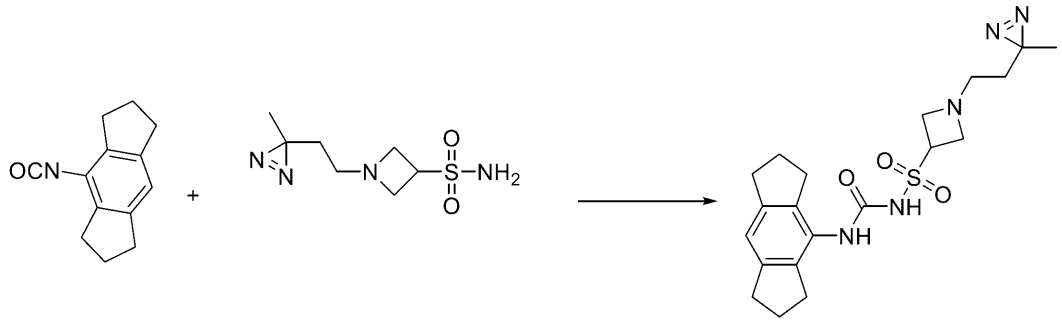
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 4H), 2.82 (m, 8H), 2.57 (t, 2H), 2.15 - 1.91 (m, 4H), 1.50 (m, 4H)。

LCMS: m/z 408 $(M+H)^+$ (ES^+); 406 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６０３】

実施例１３９：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－（３－メチル－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４３８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－（３－メチル－３Ｈ－ジアジリン－３－イル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１２２）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（３％）を白色固体として与えた。

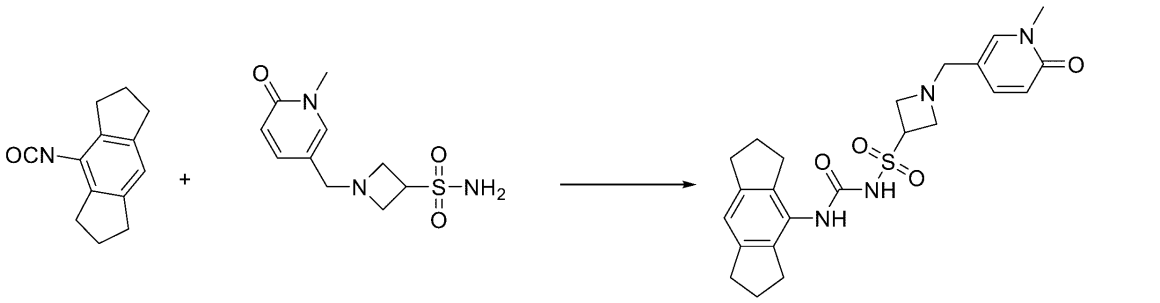
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.33 (p, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.46 (t, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.35 (t, 2H), 1.00 (s, 3H)。

LCMS: m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+); 416 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６０４】

実施例１４０：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４３９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１２３）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１６％）を白色固体として与えた。

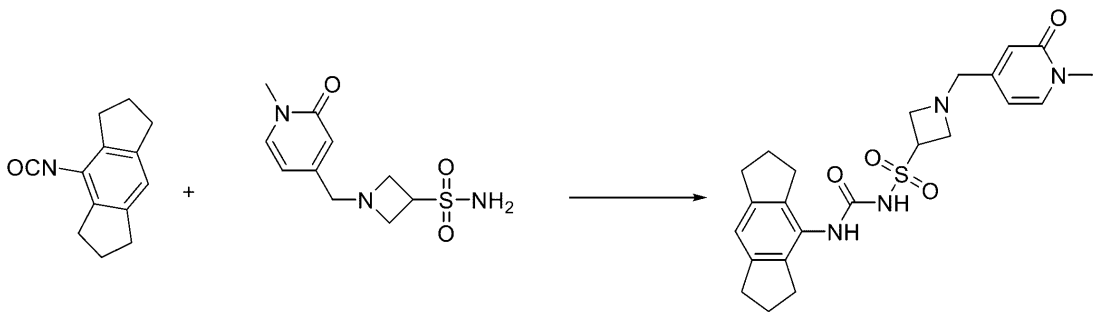
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.59 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.32 (p, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 3H), 3.53 (d, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.80 (m, 8H), 2.01 (m, 4H)。

LCMS: m/z 457 $(M+H)^+$ (ES^+); 455 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６０５】

実施例１４１：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４４０】

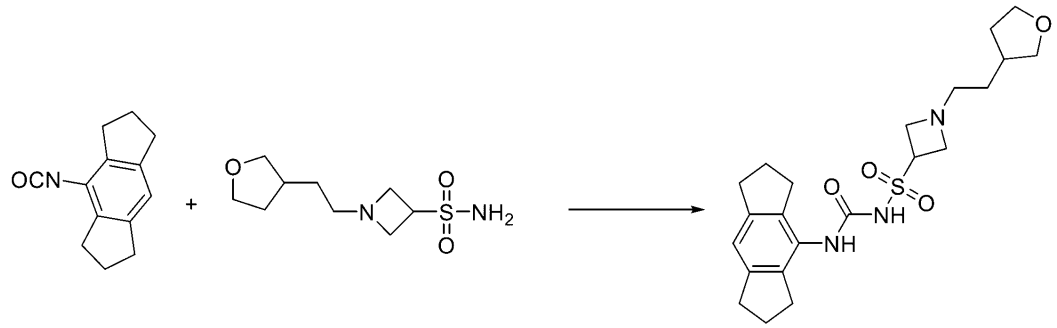


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１２４）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（１３％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 7.56 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.55 - 6.42 (m, 1H), 6.34 (dd, 1H), 4.37 (p, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.59 (t, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.93 - 2.73 (m, 8H), 2.01 (m, 4H)。
LCMS: m/z 457 $(M+H)^+$ (ES^+); 455 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６０６】

実施例１４２：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－（テトラヒドロフラン－３－イル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４４１】

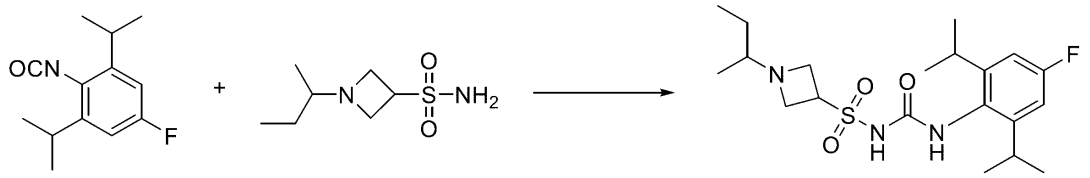


４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－（テトラヒドロフラン－３－イル）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１２５）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（２６％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 4H), 3.55 (dd, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.71 - 2.49 (m, 2H), 2.17 (td, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 5H), 1.62 - 1.37 (m, 3H)。
LCMS: m/z 434 $(M+H)^+$ (ES^+); 432 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６０７】

実施例１４３：１－（ｓｅｃ－ブチル）－Ｎ－（（４－フルオロ－２，６－ｄｉイソプロピルフェニル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化４４２】



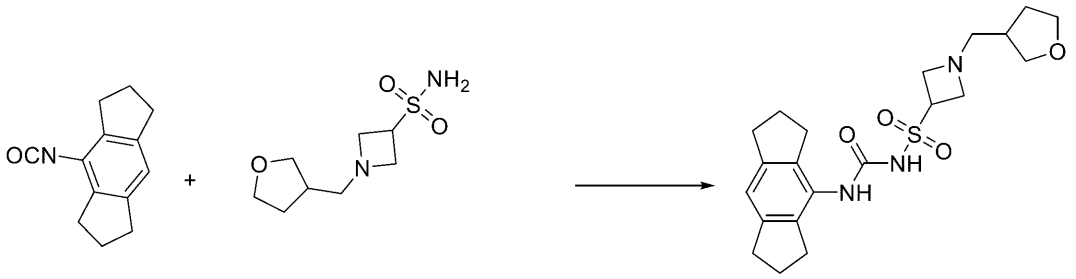
５－フルオロ－２－イソシアナト－１，３－ジイソプロピルベンゼン（中間体Ａ３）および１－（ｓｅｃ－ブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１０７）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（２６％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.82 (d, 2H), 4.27 (p, 1H), 3.89 (p, 4H), 3.22 (q, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 1.61 (m, 1H), 1.18 (d, 14H), 1.03 (d, 3H), 0.92 (t, 3H)。

【０６０８】

実施例１４４：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４４３】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１２６）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（５１％）を白色固体として与えた。

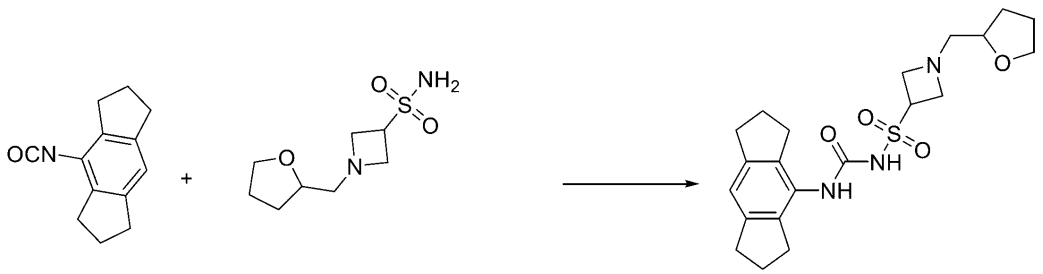
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.34 (p, 1H), 3.82 (ddd, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.51 (td, 2H), 3.39 (dd, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.56 (dd, 2H), 2.39 - 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 5H), 1.57 (dq, 1H)。

LCMS: m/z 420 $(M+H)^+$ (ES^+); 418 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６０９】

実施例１４５：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４４４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１２７）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（２２％）を白色固体として与えた。

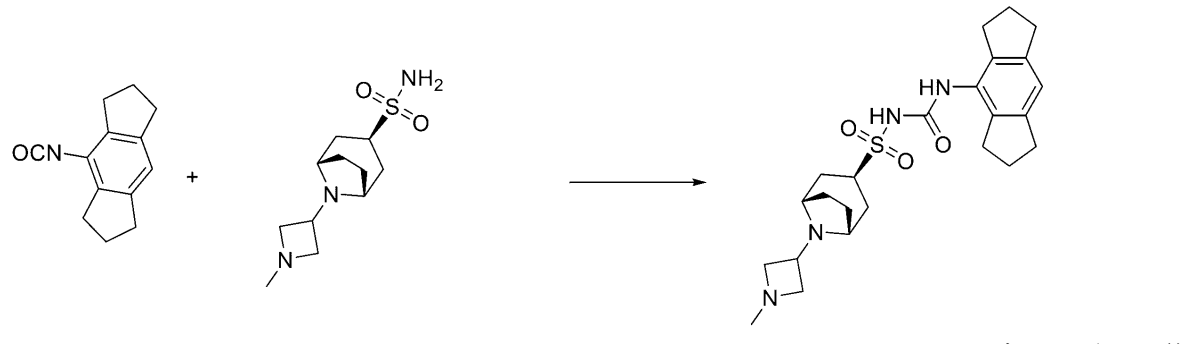
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.34 (p, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 3.68 (m, 5H), 2.81 (m, 8H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.02 (m, 5H), 1.87 (dt, 2H), 1.50 (dd, 1H)。

LCMS: m/z 420 $(M+H)^+$ (ES^+); 418 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６１０】

実施例１４６：（１Ｒ＊，３Ｒ＊，５Ｓ＊）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－８－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４４５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－８－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１２８）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（８％）を白色固体として与えた。

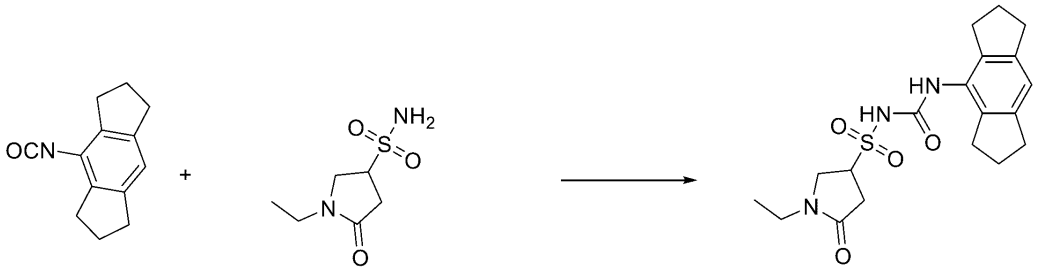
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.89 (s, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 2.97 - 2.66 (m, 11H), 2.43 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)。

LCMS: m/z 459 $(M+H)^+$ (ES^+); 457 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６１１】

実施例１４７：１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－５－オキソピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４４６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－エチル－５－オキソピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ８１）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（６２％）を白色固体として与えた。

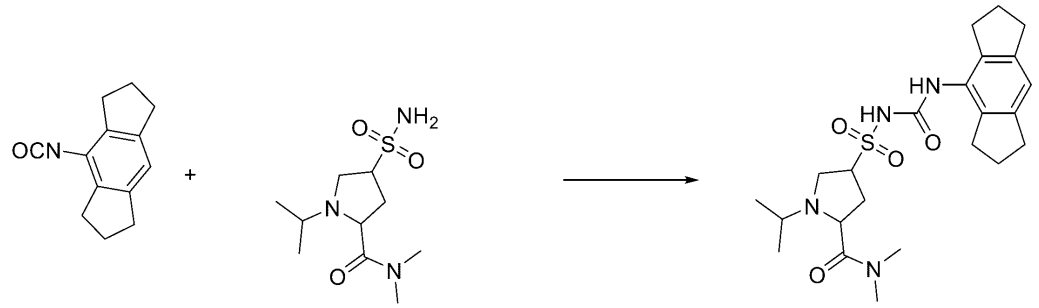
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.87 (s, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.95 - 2.70 (m, 10H), 2.15 - 1.94 (m, 4H), 1.13 (t, 3H)。

LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+); 390 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６１２】

実施例１４８：４－（Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）スルファモイル）－１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチルピロリジン－２－カルボキサミドカリウム塩

【化４４７】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－イソプロピル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－スルファモイルピロリジン－２－カルボキサミド（中間体Ｐ８０）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（２５％）を白色固体として与えた。

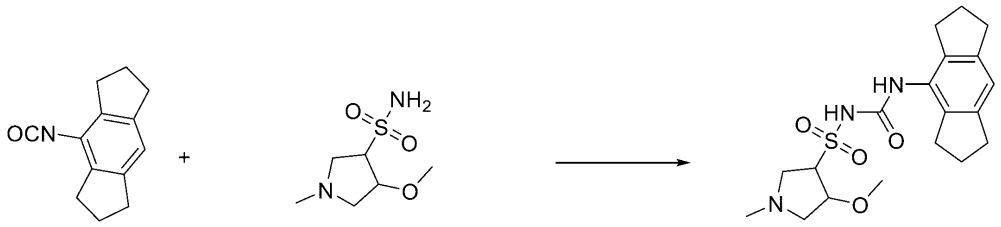
^{1}H NMR (D_2O): δ = 6.96 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.02 (d, 6H), 2.68 (m, 8H), 2.46 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.01 - 0.83 (m, 6H)。

LCMS: m/z 463 $(M+H)^+$ (ES^+); 461 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６１３】

実施例１４９：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－４－メトキシ－１－メチルピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４４８】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および４－メトキシ－１－メチルピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１２９）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（５３％）を白色固体として与えた。

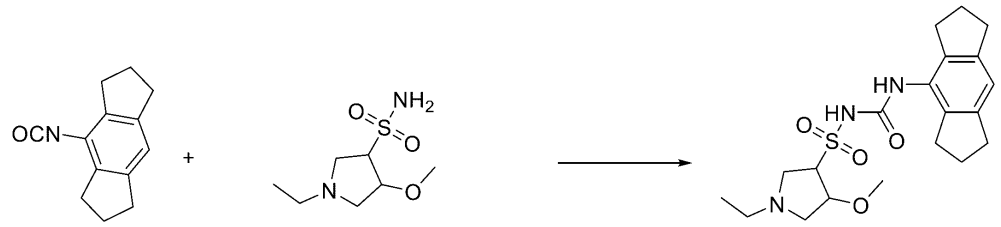
^{1}H NMR (CD_3OD) (異性体の混合物、比2.5：1): δ = 6.90 (s, 1H), 4.50 (マイナー), 4.57 - 4.19 (メジャー) (m, 2H), 3.67 (dt, 1H), 3.45 (マイナー), 3.40 (メジャー) (s, 3H), 3.14 (dd, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.83 (m, 8H), 2.74 (マイナー), 2.70 (メジャー) (s, 3H), 2.04 (m, 4H)。

LCMS: m/z 394 $(M+H)^+$ (ES^+); 392 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６１４】

実施例１５０：１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－４－メトキシピロリジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４４９】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－エチル－４－メトキシピロリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３０）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（２６％）を白色固体として与えた。

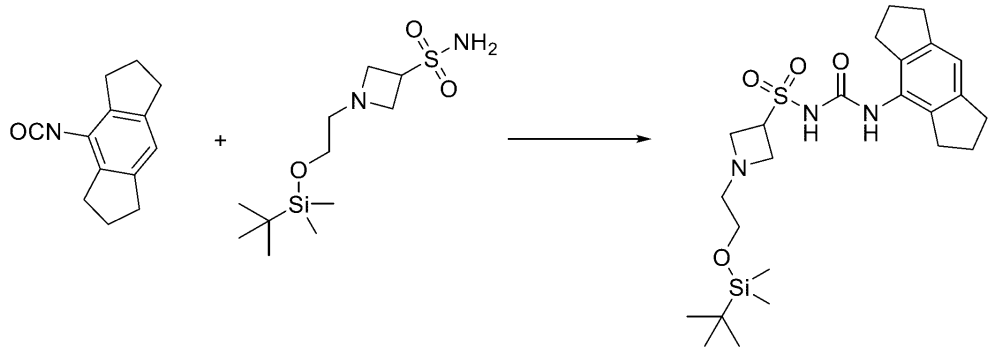
^{1}H NMR (CD_3OD) (異性体混合物、6：1比): δ = 6.85 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.42 (マイナー), 3.39 (メジャー) (s, 3H), 3.16-2.89 (m, 2H), 2.82 (m, 11H), 2.04 (m, 4H), 1.18 (t, 3H)。

LCMS: m/z 408 $(M+H)^+$ (ES^+); 406 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６１５】

実施例１５１：１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４５０】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ８７）を用いて、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例９３）について記載された通り調製して、表題化合物（５０％）を白色固体として与えた。

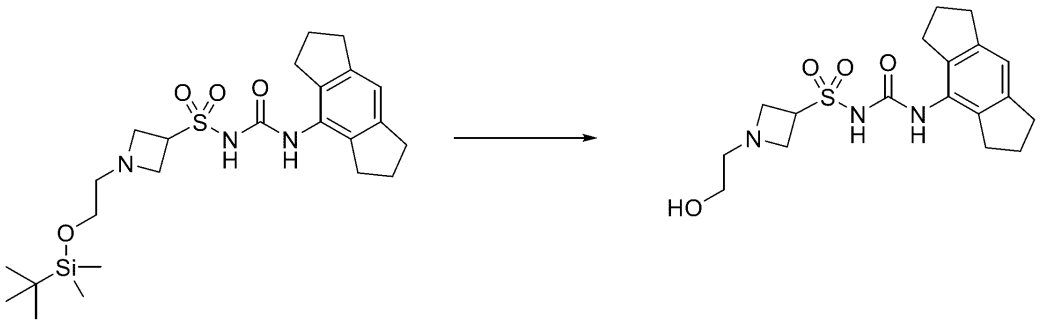
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 3.88 (t, 2 H), 3.68 (m, 2 H), 3.55 (m, 2 H), 3.13 (m, 2H), 2.84 (m, 8H), 2.00 (m, 4H), 1.18 (s, 9 H), 0.1 (s, 6 H)。

LCMS: m/z 494 $(M+H)^+$ (ES^+); 492 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６１６】

実施例１５２：１－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩

【化４５１】



１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩（実施例１５１）の逆相精製により、脱保護された生成物もまた、白色固体として単離された（１０％）。

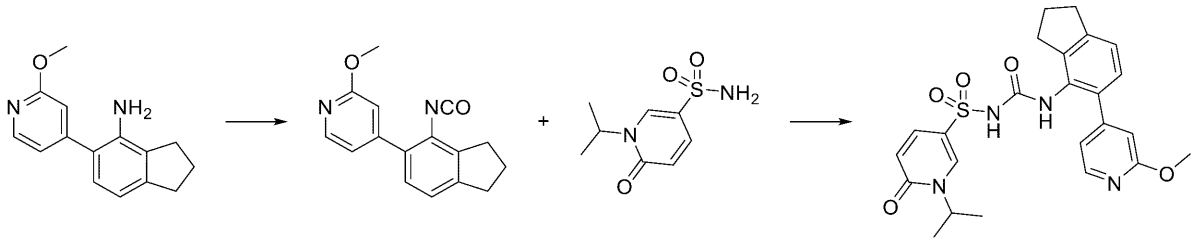
^{1}H NMR (CD_3OD): δ = 6.88 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.66 (t, 2H) (3.55 (t, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.83 (m, 8H), 2.70 (t, 2H), 2.04 (m, 4H)。

LCMS: m/z 380 $(M+H)^+$ (ES)。

【０６１７】

実施例１５３：１－イソプロピル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化４５２】



５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（中間体Ａ４）（０．３０ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解した。ＴＥＡ（０．２０ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を、続いてＴＨＦ（２ｍＬ）中のビス（トリクロロメチル）カルボナート（０．３５ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、その後、真空濃縮して、３０分間乾燥させ、中間体４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジンを淡黄色固体として与え、さらに精製せずに使用した。

【０６１８】

１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３２）（４５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解した。ＮａＯ^{t}Ｂｕ（ＴＨＦ中の２Ｍ）（０．１２５ｍｌ、０．２５０ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＨＦ（２ｍＬ）中の４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジン（先の通り調製）（５５ｍｇ）の溶液を添加して、混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空除去し、残渣をＤＭＳＯ（２ｍＬ）に溶解して、基本的なｐｒｅｐ－ＨＰＬＣにより精製し、表題化合物（４１ｍｇ、４０％）を無色粉末として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10.76 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.99 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

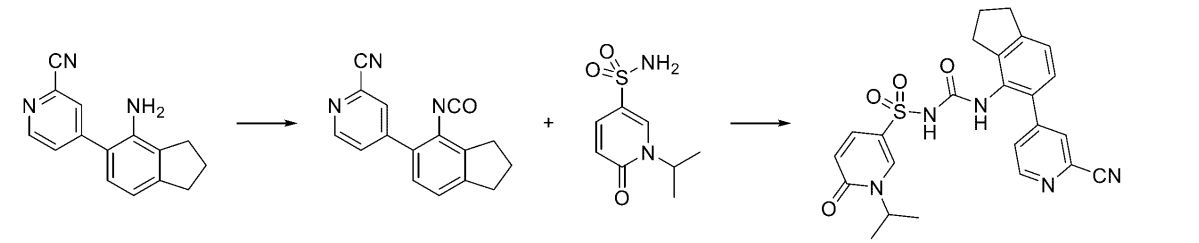
LCMS: m/z 483.3 $(M+H)^{+}$ (ES^{+}); 481.5 $(M-H)^{-}$ (ES^{-})。

【０６１９】

実施例１５４：Ｎ－（（５－（２－シアノピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミドナトリウム塩

ステップＡ：Ｎ－（（５－（２－シアノピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化４５３】



４－（４－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピコリノニトリル

（中間体Ａ５）（０．０３ｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）および１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３２）（０．０２７ｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）から、１－イソプロピル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（実施例１５３）の一般的手順により調製し、逆相フラッシュＣ１８クロマトグラフィー（１２ｇカラム、０－６０％ＭｅＣＮ／１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）により精製して、表題化合物（３５ｍｇ、３０％）を綿状白色固体として与えた。

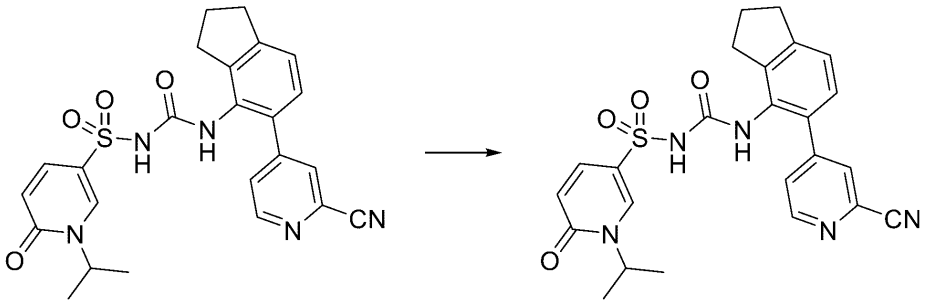
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.59 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 6.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.96 (sept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 478.3 $(M+H)^+$ (ES^+); 476.2 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６２０】

ステップＢ：Ｎ－（（５－（２－シアノピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミドナトリウム塩

【化４５４】



遊離酸　　ナトリウム塩

Ｎ－（（５－（２－シアノピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（０．０２５ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を０．１Ｍ　ＮａＯＨ溶液（５２０μＬ）で処理して、得られた溶液を凍結乾燥し、表題化合物（２６ｍｇ、９９％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.54 (dd, J = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.97 (sept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.96 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

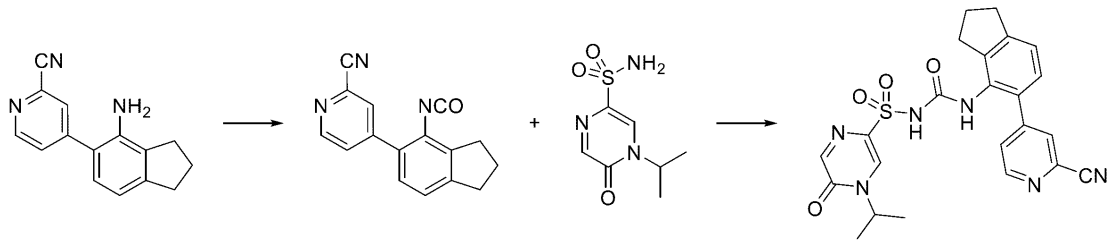
LCMS: m/z 478.3 $(M+H)^+$ (ES^+); 476.2 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６２１】

実施例１５５：Ｎ－（（５－（２－シアノピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミドナトリウム塩

ステップＡ：Ｎ－（（５－（２－シアノピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド

【化４５５】



４－（４－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピコリノニトリル（中間体Ａ５）（０．０３ｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）および４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド（中間体Ｐ１３３）（０．０２７ｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）から、１－イソプロピル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（実施例１５３）の一般的手順により調製し、逆相フラッシュＣ１８クロマトグラフィー（１２ｇカラム、０－６０％ＭｅＣＮ／１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）により精製して、表題化合物（０．０２３ｇ、１９％）を綿状黄色固体として与えた。

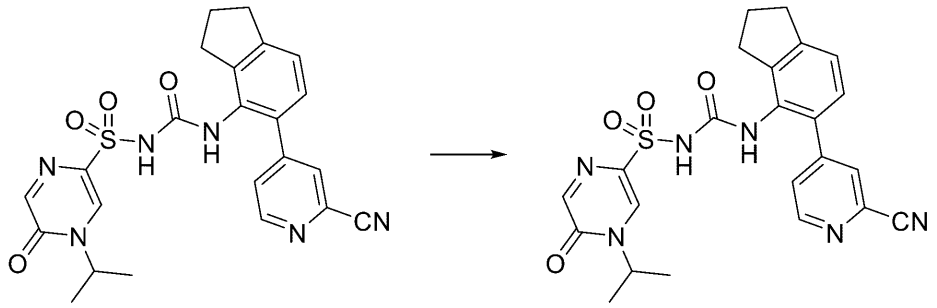
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.59 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.84 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.99 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

LCMS: m/z 479.3 $(M+H)^+$ (ES^+); 477.2 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６２２】

ステップＢ：Ｎ－（（５－（２－シアノピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミドナトリウム塩

【化４５６】



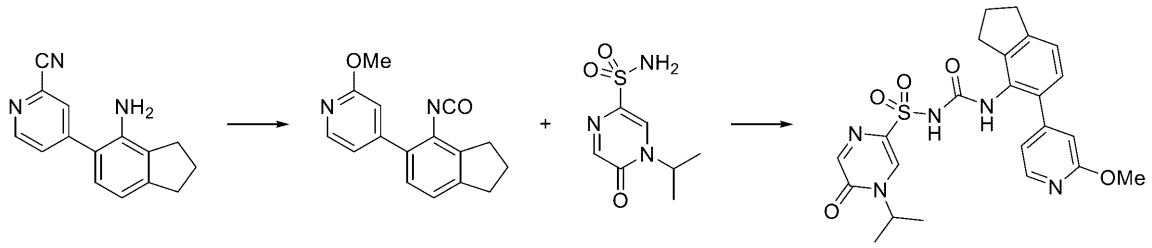
遊離酸　　ナトリウム塩

Ｎ－（（５－（２－シアノピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド（０．０１５ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を０．１Ｍ　ＮａＯＨ溶液（３１０μＬ）で処理して、得られた溶液を凍結乾燥し、表題化合物（１６ｍｇ、定量的収率）を黄色固体として与えた。

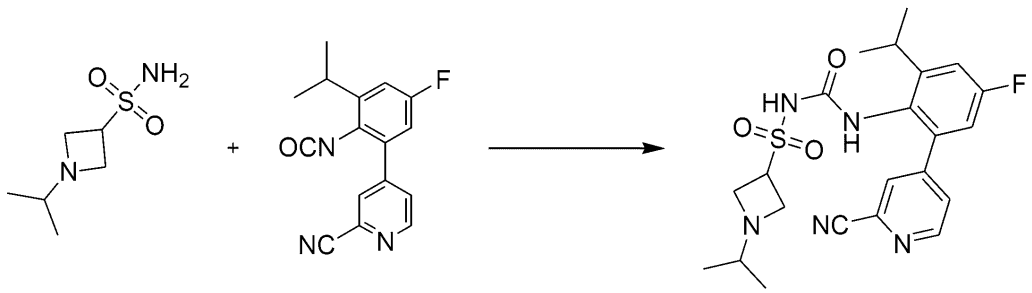
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 4.85 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

LCMS: m/z 479.3 $(M+H)^+$ (ES^+); 477.1 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６２３】
実施例１５６：４－イソプロピル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド
【化４５７】



４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド（中間体Ｐ１３３）（２６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（中間体Ａ４）（５０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）から、１－イソプロピル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（実施例１５３）の一般的手順により調製して、表題化合物（１３．２ｍｇ、２３％）を与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.86 (sept, J = 7.2, 6.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。 一部のアンモニア塩。
LCMS: m/z 484.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。
【０６２４】
実施例１５７：Ｎ－（（２－（２－シアノピリジン－４－イル）－４－フルオロ－６－イソプロピルフェニル）カルバモイル）－１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド
【化４５８】



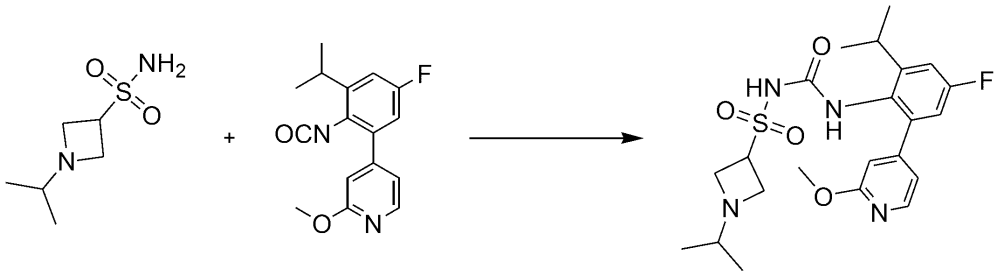
ＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３４）（７０ｍｇ、３９２．７０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＮａ（３７ｍｇ、３９２．７０μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。その後、４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）ピコリノニトリル（中間体Ａ６）（１１０ｍｇ、３９２．７０μｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を７０℃で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１２％－４２％、１１．５分）により精製して、表題化合物（８０．０２ｍｇ、４３％収率、ＬＣＭＳで９６％純度）を白色固体として与えた。

1H NMR (DMSO-d6) δ 8.75 (d, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.77-7.66 (m, 2 H), 7.21 (dd, 1 H), 7.12 (dd, 1 H), 3.78-3.49 (m, 4 H), 3.26-3.22 (d, 2 H), 2.83-2.79 (m, 1 H), 1.15 (d, 6 H) および 0.95 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。
LCMS: m/z 460.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６２５】

実施例１５８：Ｎ－（（４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル）カルバモイル）－１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化４５９】

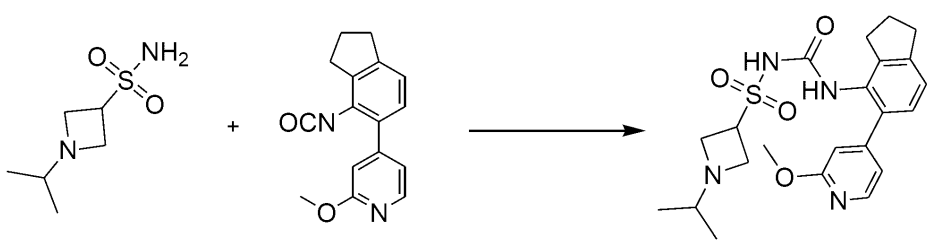


ＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３４）（７０ｍｇ、３９２．７０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＮａ（３８ｍｇ、３９２．７０μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。その後、４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ７）（１１２ｍｇ、３９２．７０μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を７０℃で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１２％－４２％、１１．５分）により精製して、表題化合物（８７．８８ｍｇ、４８％収率、ＬＣＭＳで９９％純度）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.11 (d, 1 H), 7.17 (br s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.81-3.77 (m, 1 H), 3.26-3.22 (m, 1 H), 3.18-3.15 (m, 2 H), 3.03-3.00 (m, 2 H), 2.22-1.98 (m, 1 H), 1.16-1.12 (m, 6 H) および 0.80 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。
LCMS: m/z 465.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６２６】

実施例１５９：１－イソプロピル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化４６０】



ＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３４）（７０ｍｇ、３９２．７０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＮａ（３８ｍ

ｇ、３９２．７０μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。その後、４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ８）（１０４ｍｇ、３９２．７０μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を７０℃で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：８％－３８％、１１．５分）により精製して、表題化合物（５６．２ｍｇ、３２％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

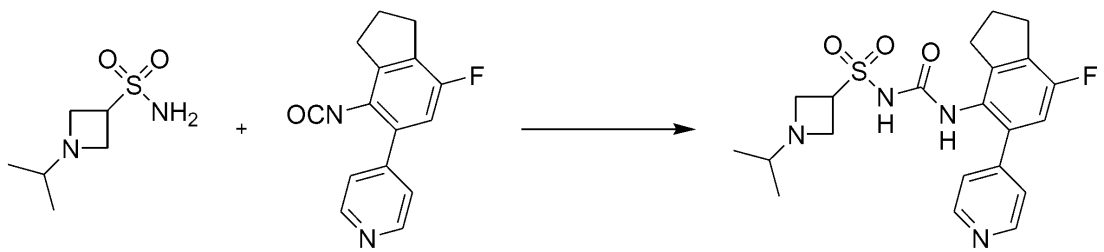
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.13 (d, 1 H), 7.49 (br s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 4.00-3.94 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.70-3.64 (m, 2 H), 3.58-3.54 (m, 2 H), 2.91 (t, 2 H), 2.83 (t, 2 H), 2.76-2.73 (m, 1 H), 2.04-1-97 (m, 2 H) および 0.94 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 445.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６２７】

実施例１６０：Ｎ－（（７－フルオロ－５－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化４６１】



ＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３４）（５０ｍｇ、２８０．５０μｍｏｌ、１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（２７ｍｇ、２８０．５０μｍｏｌ、１当量）の混合物を、２５℃で１０分間撹拌した。４－（７－フルオロ－４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピリジン（中間体Ａ９）（７１ｍｇ、２８０．５０μｍｏｌ、１当量）を添加して、得られた混合物を７０℃で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１２％－４２％、１０分）により精製して、表題化合物（７．９６ｍｇ、７％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

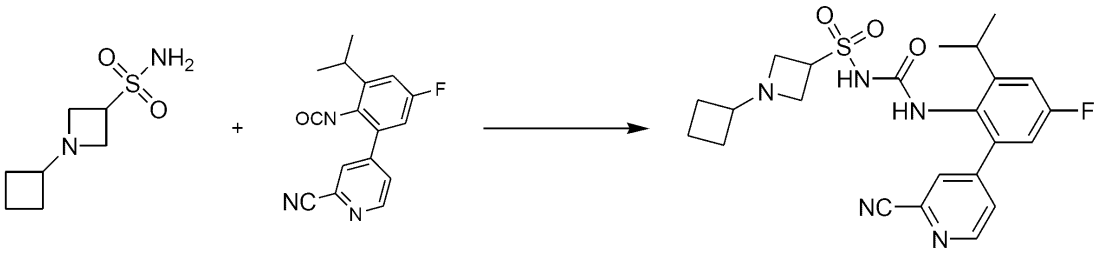
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.55 (d, 2 H), 7.41-7.38 (m, 3 H), 6.95 (d, 1 H), 3.94-3.88 (m, 1 H), 3.70-3.67 (m, 2 H), 3.61-3.58 (m, 2 H), 2.95 (t, 2 H), 2.86 (t, 2 H), 2.82-2.75 (m, 1 H), 2.10-2.02 (m, 2 H) および 0.96 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 433.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６２８】

実施例１６１：Ｎ－（（２－（２－シアノピリジン－４－イル）－４－フルオロ－６－イソプロピルフェニル）カルバモイル）－１－シクロブチルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化４６２】



ＴＨＦ（１ｍＬ）中の１－シクロブチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３５）（３０ｍｇ、１５７．６８μｍｏｌ、１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（１５ｍｇ、１５７．６８μｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）ピコリノニトリル（中間体Ａ６）（４４ｍｇ、１５７．６８μｍｏｌ、１当量）を添加して、得られた混合物を２５℃で１０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：５％－３５％、１０分）により精製して、表題化合物（６．３５ｍｇ、８％収率、ＬＣＭＳで９７％純度）を白色固体として与えた。

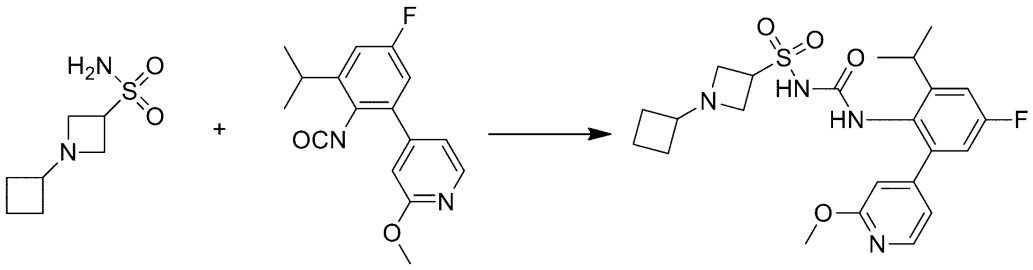
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.75 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.77-7.75 (m, 1 H), 7.67-7.65 (m, 1 H), 7.23-7.18 (m, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 3.95-3.68 (m, 2 H), 3.67-3.56 (m, 2 H), 3.55-3.42 (m, 2 H), 3.25-3.21 (m, 1 H), 1.99-1.97 (m, 2 H), 1.86-1.84 (m, 2 H), 1.71-1.62 (m, 2 H) および 1.16 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 472.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６２９】

実施例１６２：１－シクロブチル－Ｎ－（（４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化４６３】



ＴＨＦ（１ｍＬ）中の１－シクロブチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３５）（２５ｍｇ、１３１．４０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＮａ（１３ｍｇ、１３１．４０μｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を２０℃で１０分間撹拌した。その後、４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ７）（３８ｍｇ、１３１．４０μｍｏｌ、１当量）を添加して、得られた混合物を２０℃で２０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１５％－４５％、１０分）により精製して、表題化合物（４１．１６ｍｇ、６６％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

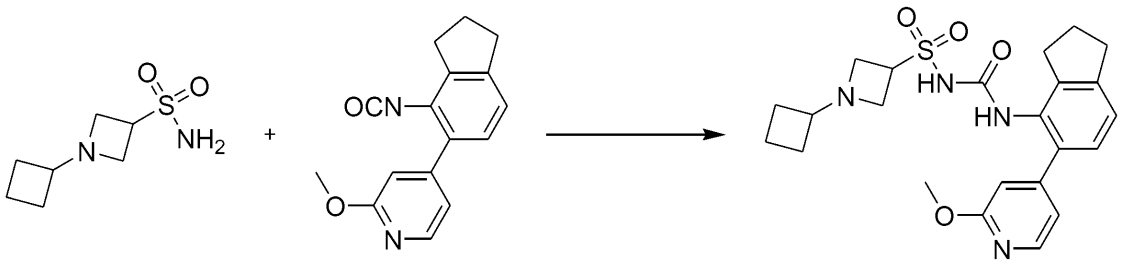
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.16 (d, 1 H), 7.61 (br s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.03-6.96

(m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 4.02-3.92 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.75-3.48 (m, 4 H), 3.22-3.02 (m, 2 H), 2.15-1.95 (m, 2 H), 1.94-1.76 (m, 2 H), 1.74-1.56 (m, 2 H) および 1.14 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。
LCMS: m/z 477.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６３０】

実施例１６３：１－シクロブチル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化４６４】



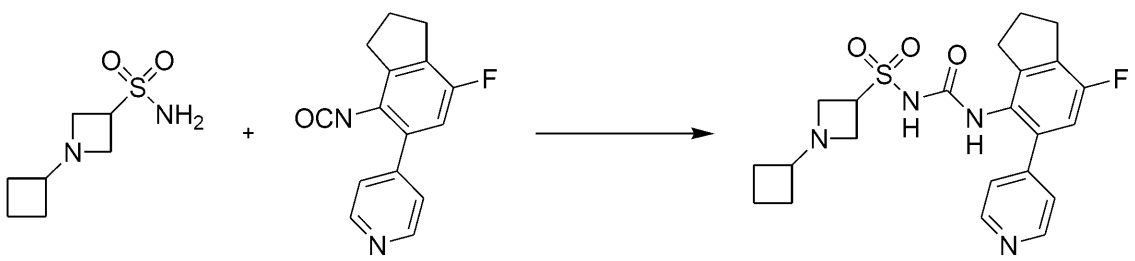
ＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－シクロブチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３５）（４０ｍｇ、２１０．２４μｍｏｌ、１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（２０ｍｇ，２１０．２４μｍｏｌ、１当量）の混合物を、２５℃で１０分間撹拌した。その後、４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ８）（５６ｍｇ、２１０．２４μｍｏｌ、１当量）を添加して、得られた混合物を７０℃で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１０％－４０％、１０分）により精製して、表題化合物（２０．０６ｍｇ、２１％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.13 (d, 1 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 4.06-3.98 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.49-3.44 (m, 3 H), 3.38-3.35 (m, 2 H), 2.91 (t, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 2.03-1.99 (m, 2 H), 1.98-1.94 (m, 2 H), 1.85-1.81 (m, 2 H) および 1.71-1.62 (m, 2 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。
LCMS: m/z 457.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６３１】

実施例１６４：１－シクロブチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化４６５】



ＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－シクロブチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３５）（３７ｍｇ、１９４．４７μｍｏｌ、１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（１９ｍｇ、１９４．４７μｍｏｌ、１当量）の混合物を、２５℃で１０分間撹拌した。その後、４－（７－フルオロ－４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピ

リジン（中間体Ａ９）（４９ｍｇ、１９４．４７μｍｏｌ、１当量）を添加して、得られた混合物を２５℃で１０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：　Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８、２５０ｍｍ＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：０％－３０％、１０分）により精製して、表題化合物（１８．０９ｍｇ、２０％収率、ＬＣＭＳで９７％純度）を黄色固体として与えた。

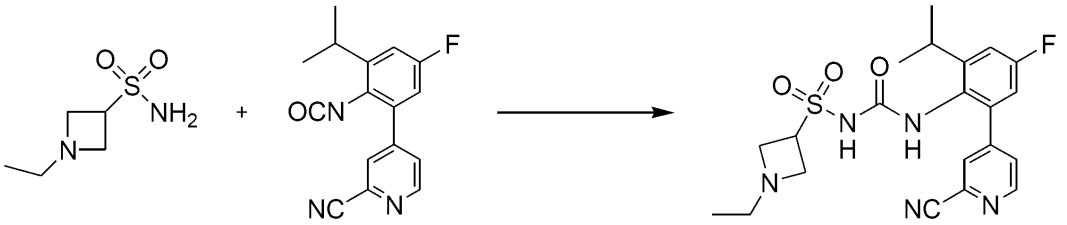
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.57 (d, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 6.97 (d, 1 H), 4.02-3.95 (m, 1 H), 3.70-3.66 (m, 3 H), 3.57-3.54 (m, 1 H), 3.37-3.27 (m, 1 H), 2.96 (t, 2 H), 2.86 (t, 2 H), 2.11-2.00 (m, 4 H), 1.92-1.87 (m, 2 H) および 1.72-1.65 (m, 2 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 445.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６３２】

実施例１６５：Ｎ－（（２－（２－シアノピリジン－４－イル）－４－フルオロ－６－イソプロピルフェニル）カルバモイル）－１－エチルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化４６６】



ＴＨＦ（１ｍＬ）中の１－エチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３６）（４０ｍｇ、２４３．５７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＮａ（２３ｍｇ、２４３．５７μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。その後、４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）－ピコリノニトリル（中間体Ａ６）（６８ｍｇ、２４３．５７μｍｏｌ、１当量）を添加して、混合物を７０℃で１０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：８％－３８％、１１．５分）により精製して、表題化合物（４８．９７ｍｇ、４５％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

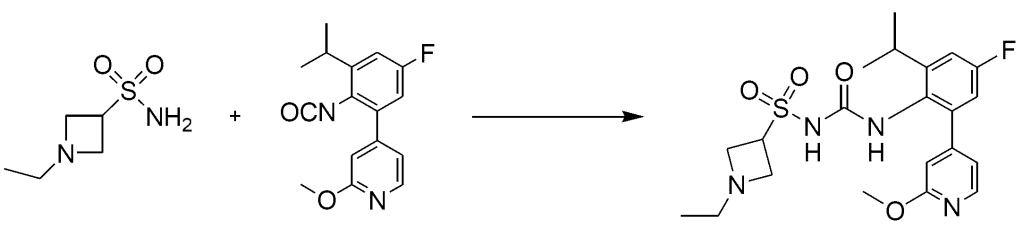
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.75 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 7.12-7.09 (m, 1 H), 3.83-3.76 (m, 5 H), 3.24-3.20 (m, 1 H), 2.93-2.88 (m, 2 H), 1.16 (d, 6 H) および 0.99 (t, 3 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 446.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６３３】

実施例１６６：１－エチル－Ｎ－（（４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化４６７】



ＴＨＦ（１ｍＬ）中の１－エチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３６）（４０ｍｇ、２４３．５７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＮａ（２３ｍｇ、２４３．５７μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。その後、４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ７）（６９ｍｇ、２４３．５７μｍｏｌ、１当量）を添加して、混合物を７５℃でさらに１０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：８％－３８％、１１．５分）により精製して、表題化合物（４６．０５ｍｇ、４２％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

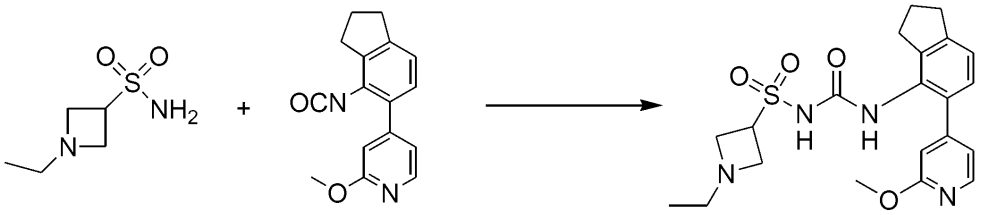
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.15 (d, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.17-7.12 (m, 1 H), 7.03-6.94 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 3.99-3.77 (m, 8 H), 3.24-3.20 (m, 1 H), 2.95-2.92 (m, 2 H), 1.15 (d, 6 H) および 1.00 (t, 3 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 451.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６３４】

実施例１６７：１－エチル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化４６８】



ＴＨＦ（１ｍＬ）中の１－エチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３６）（４０ｍｇ、２４３．５７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＮａ（２３ｍｇ、２４３．５７μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。その後、４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ８）（６４ｍｇ、２４３．５７μｍｏｌ、１当量）を添加して、混合物を７０℃で１０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：８％－３８％、１１．５分）により精製して、表題化合物（５２．９９ｍｇ、５１％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

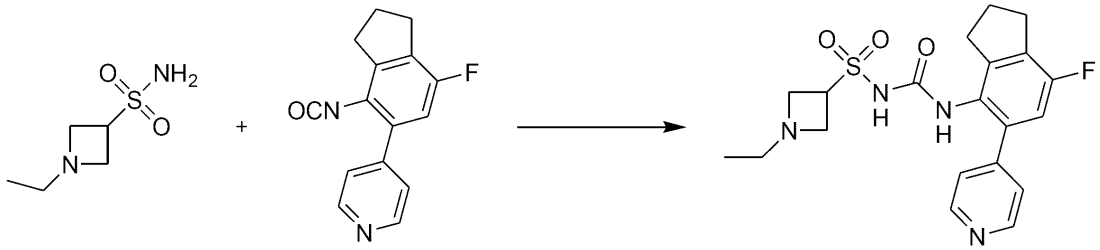
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.13 (d, 1 H), 7.43 (br s, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.97 (dd, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 4.08-4.00 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.85-3.80 (m, 2 H), 3.77-3.72 (m, 2 H), 2.91 (t, 2 H), 2.87-2.80 (m, 4 H), 2.04-1.96 (m, 2 H) および 0.98 (t, 3 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 431.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６３５】

実施例１６８：１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化４６９】



ＴＨＦ（１ｍＬ）中の１－エチルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３６）（５０ｍｇ、３０４．４６μｍｏｌ、１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（２９ｍｇ、３０４．４６μｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１０分間撹拌した。その後、ＴＨＦ（２ｍＬ）中の４－（７－フルオロ－４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピリジン（中間体Ａ９）（７７ｍｇ、３０４．４６μｍｏｌ、１当量）の溶液を添加して、反応混合物を２５℃で１０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：５％－３５％、１０分）により精製して、表題化合物（９．５９ｍｇ、８％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

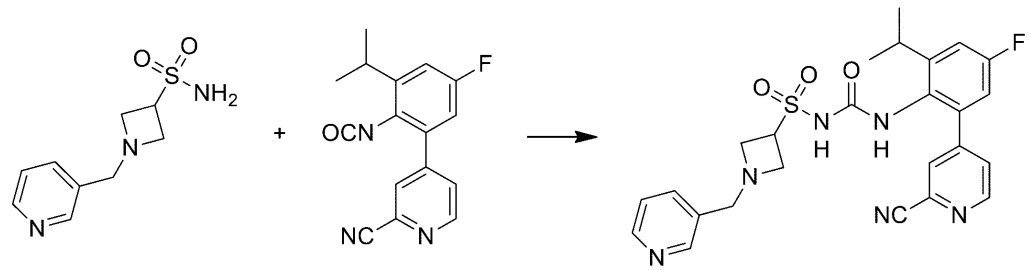
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.57 (d, 2 H), 7.43 (br s, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 6.96 (d, 1 H), 4.01-3.88 (m, 5 H), 2.98-2.93 (m, 4 H), 2.86 (t, 2 H), 2.11-2.03 (m, 2 H) および 1.01 (t, 3 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 419.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６３６】

実施例１６９：Ｎ－（（２－（２－シアノピリジン－４－イル）－４－フルオロ－６－イソプロピルフェニル）カルバモイル）－１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

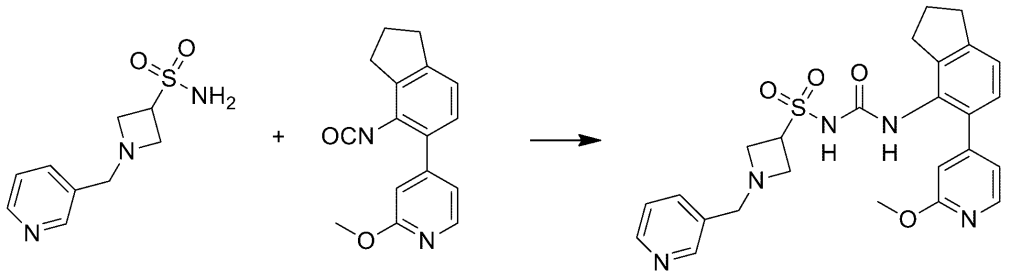
【化４７０】



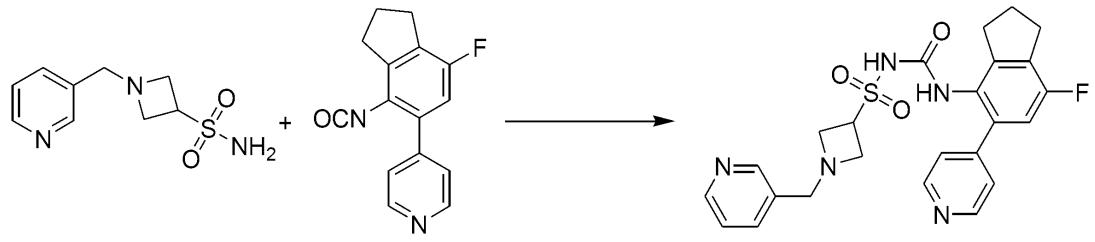
ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３７）（５０ｍｇ、２１９．９９μｍｏｌ、１当量）、４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）ピコリノニトリル（中間体Ａ６）（６８ｍｇ、２４１．９９μｍｏｌ、１．１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（２５ｍｇ、２６３．９９μｍｏｌ、１．２当量）の溶液を、１６℃で０．５時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％NH_4HCO_3ｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１５％－４５％、１２分）により精製して、表題化合物（１０ｍｇ、９％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.74 (d, 1 H), 8.50-8.47 (m, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.39-7.35 (m, 1 H), 7.29-7.25 (m, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 4.03-3.97 (m, 1 H), 3.73-3.68 (m, 2 H), 3.45-3.38 (m, 4 H), 3.19-3.15 (m, 1 H) および 1.14 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかっ

た。
LCMS: m/z 509.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。
【０６３７】
実施例１７０：Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化４７１】



ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３７）（５０ｍｇ、２１９．９９μｍｏｌ、１当量）、４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ８）（６４ｍｇ、２４１．９９μｍｏｌ、１．１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（２５ｍｇ、２６３．９９μｍｏｌ、１．２当量）の溶液を、１６℃で０．５時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％NH_4HCO_3ｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１５％－４５％、１２分）により精製して、表題化合物（３７ｍｇ、３４％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.49-8.45 (m, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 7.79 (br s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.38-7.33 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 4.19-4.15 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H), 3.50-3.43 (m, 2 H), 3.38-3.34 (m, 2 H), 2.91 (t, 2 H), 2.78 (t, 2 H) および 2.04-1.98 (m, 2 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。
LCMS: m/z 494.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。
【０６３８】
実施例１７１：Ｎ－（（７－フルオロ－５－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド
【化４７２】



ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３７）（５４ｍｇ、２３５．９８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＮａ（２７ｍｇ、２８３．１８μｍｏｌ、１．２当量）と、ＴＨＦ（５ｍＬ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－（７－フルオロ－４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピリジン（中間体Ａ９）（６０ｍｇ、２３５．９８μｍｏｌ、１当量）の溶液と、を添加した。反応混合物を１６℃で０．５時間撹拌した。その後、反応

混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％NH_4HCO_3　ｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：５％－５０％、１０分）により精製して、表題化合物（３５．５３ｍｇ、３１％収率、ＬＣＭＳで９９．４％純度）を白色固体として与えた。

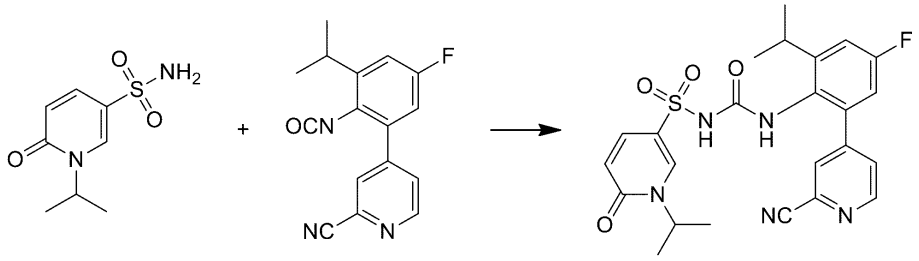
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.56-8.54 (m, 2 H), 8.49-8.47 (m, 2 H), 7.76 (br s, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.36 (dd, 3 H), 7.00 (d, 1 H), 4.17-4.12 (m, 1 H), 3.68 (s, 2 H), 3.47 (t, 2 H), 3.40 (t, 2 H), 2.96 (t, 2 H), 2.84 (t, 2 H) および 2.11-2.03 (m, 2 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 482.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６３９】

実施例１７２：Ｎ－（（２－（２－シアノピリジン－４－イル）－４－フルオロ－６－イソプロピルフェニル）カルバモイル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化４７３】



ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３２）（６０ｍｇ、２２５．０９μｍｏｌ、１当量）、４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）－ピコリノニトリル（中間体Ａ６）（７０ｍｇ、２４７．６０μｍｏｌ、１．１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（２６ｍｇ、２７０．１１μｍｏｌ、１．２当量）の溶液を、１６℃で０．５時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％NH_4HCO_3ｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１５％－４５％、１２分）により精製して、表題化合物（３０ｍｇ、２６％）を白色固体として与えた。

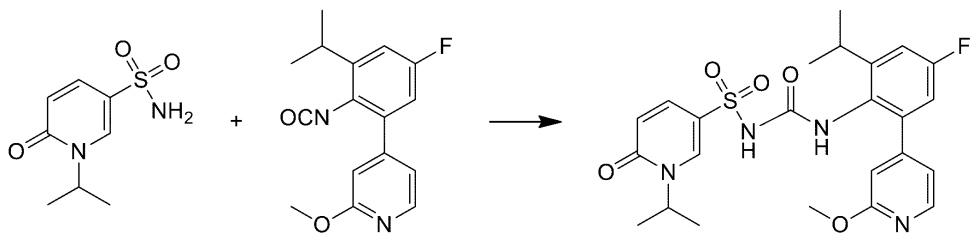
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.57 (d, 1 H), 7.99-7.92 (m, 3 H), 7.64-7.62 (m, 1 H), 7.47-7.45 (m, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.14-7.11 (m, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 4.99-4.91 (m, 1 H), 3.10-3.05 (m, 1 H), 1.25 (d, 6 H) および 1.09 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 498.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６４０】

実施例１７３：Ｎ－（（４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル）カルバモイル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化４７４】



ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３２）（６０ｍｇ、２２５．０９μｍｏｌ、１当量）、４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ７）（７１ｍｇ、２４７．６０μｍｏｌ、１．１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（２６ｍｇ、２７０．１１μｍｏｌ、１．２当量）の溶液を、１６℃で０．５時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｉｍａｔｅ　Ｃ１８、２５０ｍｍ＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：２％－３２％、１０分）により精製して、表題化合物（６１ｍｇ、５４％）を白色固体として与えた。

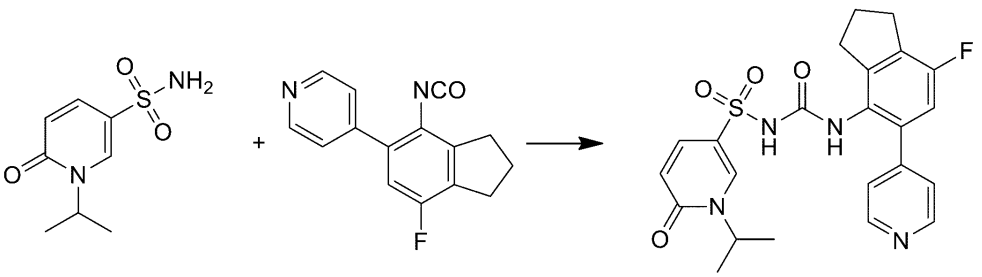
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.97 (d, 2 H), 7.51 (d, 2 H), 7.13 (dd, 1 H), 6.96-6.89 (m, 2 H), 6.73 (s, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 5.00-4.95 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.09-3.04 (m, 1 H), 1.25 (d, 6 H) および 1.05 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 503.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６４１】

実施例１７４：Ｎ－（（７－フルオロ－５－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化４７５】



ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３２）（５０ｍｇ、１８７．５８μｍｏｌ、１当量）、４－（７－フルオロ－４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピリジン（中間体Ａ９）（５２ｍｇ、２０６．３４μｍｏｌ、１．１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（２２ｍｇ、２２５．１０μｍｏｌ、１．２当量）の溶液を、１６℃で０．５時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８、１５０ｍｍ＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％NH_4HCO_3ｖ／ｖ）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１２％－４２％、１２分）により精製して、表題化合物（６ｍｇ、７％収率、ＬＣＭＳで９９．１７％純度）を白色固体として与えた。

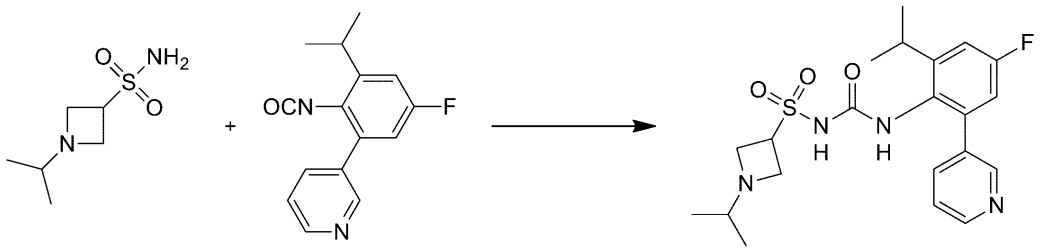
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.46 (d, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 7.83 (br s, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 5.02-4.94 (m, 1 H), 2.94 (t, 2 H), 2.71 (t, 2 H), 2.07-2.01 (m, 2 H) および 1.28 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 471.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６４２】

実施例１７５：Ｎ－（（４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（ピリジン－３－イル）フェニル）カルバモイル）－１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド

【化４７６】



ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－イソプロピルアゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３４）（２００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＭｅＯＮａ（６０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を２５℃で３０分間撹拌した。その後、３－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）ピリジン（中間体Ａ１０）（４３１ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加して、得られた混合物を７０℃で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィー（カラム：Ｗｅｌｃｈ Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ＿ Ｃ１８、３５ｍｍ＊２３５ｍｍ＊２０／３５μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウム）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：０％－４０％、１０分）により精製して、表題化合物（３３ｍｇ、７％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

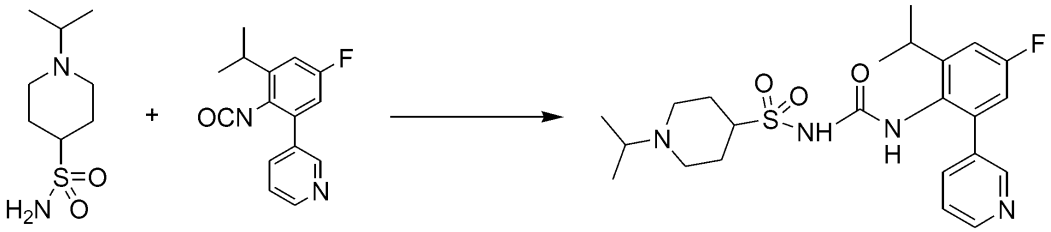
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.60-8.51 (m, 2 H), 7.92-7.77 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.44-7.40 (m, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 3.92-3.74 (m, 3 H), 3.29-2.95 (m, 4 H), 1.26-1.10 (m, 6 H) および 1.02 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 435.2 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６４３】

実施例１７６：Ｎ－（（４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（ピリジン－３－イル）フェニル）カルバモイル）－１－イソプロピルピペリジン－４－スルホンアミド

【化４７７】



ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－イソプロピルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１３８）（７２０ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＯＭｅ（２２６ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ、１．２当量）および３－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）ピリジン（中間体Ａ１０）（８０５ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、０．９当量）を添加した。その後、反応混合物を７０℃で２０分間撹拌した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８、２５０ｍｍ＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１５％－４５％、１０分）により精製して、表題化合物（６９．３６ｍｇ、４％収率、ＬＣＭＳで１００％純度）を白色固体として与えた。

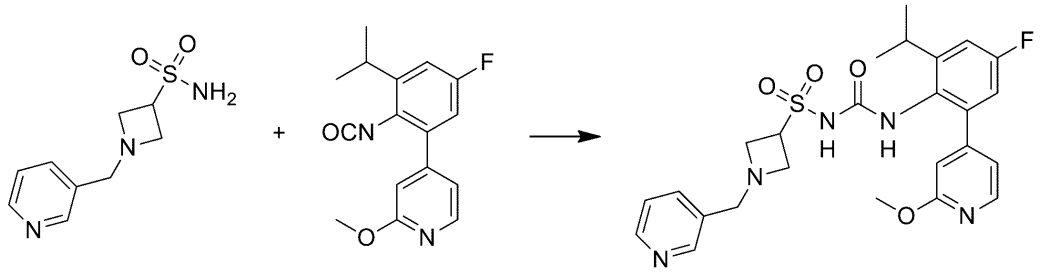
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 7.87-7.80 (m, 1 H), 7.36-7.32 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 2.95-2.85 (m, 1 H), 2.79-2.76 (m, 2 H), 2.70-2.63 (m, 2 H), 1.98-1.85 (m, 2 H), 1.65-1.61 (m, 2 H), 1.42-1.38 (m, 2 H), 1.14 (d, 6 H) および 0.94 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 463.4 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６４４】

実施例１７７：Ｎ－（（４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル）カルバモイル）－１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド

【化４７８】



ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中の１－（ピリジン－３－イルメチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３７）（５０ｍｇ、２１９．９９μｍｏｌ、１当量）、４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ７）（６９ｍｇ、２４１．９９μｍｏｌ、１．１当量）およびｔ－ＢｕＯＮａ（２５ｍｇ、２６３．９９μｍｏｌ、１．２当量）の溶液を、１６℃で０．５時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮した。残渣をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１５０ｍｍ＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［Ａ：水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖ］；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：８％－３８％、１１．５分）により精製して、表題化合物（４４ｍｇ、３８％）を白色固体として与えた。

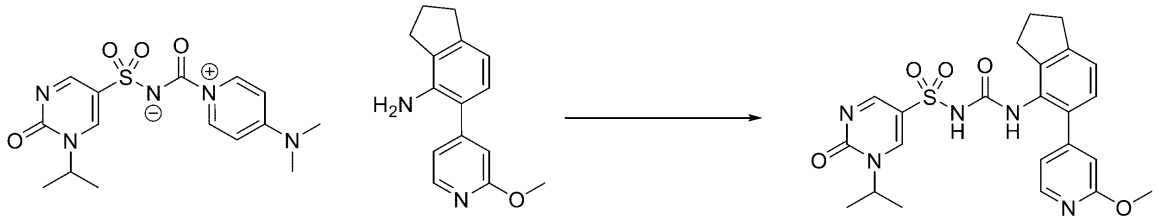
^{1}H NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ 8.47 (s, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 7.67 (d, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.19 (d, 1 H), 7.01-6.95 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 4.04-3.98 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 3.43-3.36 (m, 4 H), 3.16-3.12 (m, 1 H) および 1.12 (d, 6 H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 514.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６４５】

実施例１７８：１－イソプロピル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－スルホンアミドナトリウム塩

【化４７９】



無水ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中の５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（０．０３３ｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）（中間体Ａ４）および（４－（ジメチルアミノ）ピリジン－１－イウム－１－カルボニル）（（１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－イル）スルホニル）アミド（中間体Ｐ１３９）（０．０６９ｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、５０℃で２時間撹拌した。その後、反応混合物を真空濃縮して、粗生成物をｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｍｍ＊１５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［Ａ：水（０．１％NH_4HCO_3）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１０％－４０％）により精製して、１－イソプロピル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジ

ヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－５－スルホンアミド（０．０３１ｇ、５２％）を綿状の白色固体として与えた。この遊離酸（０．０２４ｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を０．１Ｍ　ＮａＯＨ（ａｑ）（０．５００ｍｌ、０．０５ｍｍｏｌ）で処理して、得られた溶液を凍結乾燥し、表題化合物（０．０２５ｇ、９９％）を白色固体として与えた。

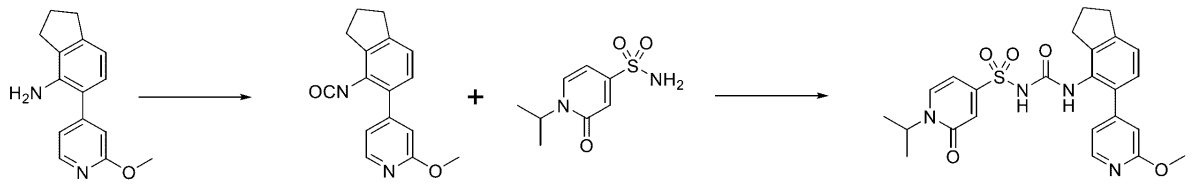
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 4.76 (sept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.94 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

LCMS: m/z 484.1 $(M+H)^+$ (ES^+); 482.1 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６４６】

実施例１７９：１－イソプロピル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミドナトリウム塩

【化４８０】



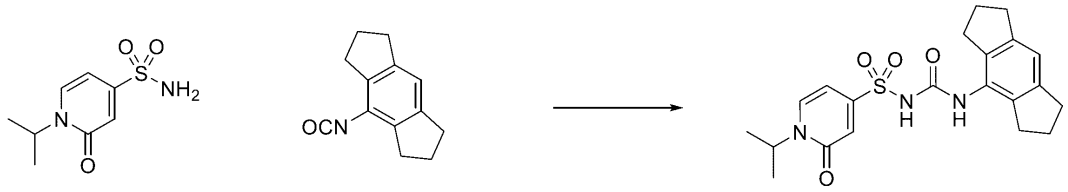
ＤＣＭ（５ｍＬ）および飽和水性$NaHCO_3$（５ｍＬ）中の５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－アミン（中間体Ａ４）（０．１５６ｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の溶液に、トルエン（１ｍＬ）中のビス（トリクロロメチル）カルボナート（０．０７９ｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、撹拌せずにＤＣＭ層にした。反応混合物を１時間撹拌して、相分離器に通し、乾燥させて（$MgSO_4$）、濾過して真空濃縮し、粗製のイソチアナート中間体を赤橙色油状物として与え、さらに精製せずに使用した。粗製のイソチアナート中間体を、無水ＴＨＦ（１１ｍＬ）に溶解させた。

【０６４７】

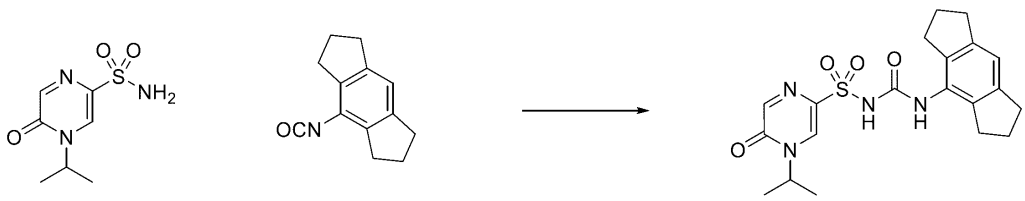
無水ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４０）（０．０５０ｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）の溶液を、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＴＨＦ中の２Ｍ）（０．１２０ｍｌ、０．２４ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、無水ＴＨＦ（４ｍＬ）中の粗製のイソチアナート中間体の溶液で処理し、その後、室温で２２時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を逆相フラッシュＣ１８クロマトグラフィー（液体負荷）（１２ｇカートリッジ、５－５０％ＭｅＣＮ／１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）により精製して、１－イソプロピル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミド（０．０７９ｇ、７０％）を綿状の白色固体として与えた。この遊離酸（０．０７１ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）を０．１Ｍ　ＮａＯＨ（ａｑ）（１．４１０ｍｌ、０．１４１ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を凍結乾燥して、表題化合物（０．０７３ｇ、１０２％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.06 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.30 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.14 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (d, J =

6.8 Hz, 6H)。
LCMS: m/z 483.1 $(M+H)^+$ (ES^+); 481.0 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０６４８】
実施例１８０：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミドナトリウム塩
【化４８１】



無水ＴＨＦ（４ｍＬ）中の１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４０）（０．０５ｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素下、ＴＨＦ中の２Ｍナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１２ｍｌ、０．２４０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた懸濁液を室温で１時間撹拌し、その後、無水ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）（０．０４９ｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）の溶液で処理し、１８時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮し、残渣を逆相フラッシュＣ１８クロマトグラフィー（液体負荷）（１２ｇカートリッジ、０－７５％ＭｅＣＮ／１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）により精製して、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－スルホンアミド（０．０５９ｇ、６３％）を綿状の白色固体として与えた。この遊離酸（０．０５ｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）を０．１Ｍ ＮａＯＨ（１．１９１ｍｌ、０．１１９ｍｍｏｌ）で処理して、得られた溶液を凍結乾燥し、表題化合物（０．０５２ｇ、９９％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 7.88-7.84 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.33 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.11 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.87 (p, J = 7.4 Hz, 4H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。
LCMS: m/z 438.3 $(M+Na)^+$ (ES^+); 414.2 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０６４９】
実施例１８１：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミドナトリウム塩
【化４８２】



無水ＴＨＦ（４ｍＬ）中の４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド（中間体Ｐ１３３）（０．０６ｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素下、ＴＨＦ中の２Ｍナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１５ｍｌ、０．３００ｍｍｏｌ）で処理した。得られた懸濁液を室温で４５分間撹拌し、その後、無水ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）（０．０６１ｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）の溶液で処理し、２１時間撹拌

した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、水（２ｍＬで２回）で洗浄した。水層を回収して、保持した。有機層を真空濃縮して、残渣をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、水層と混和した。得られた懸濁液を脱脂綿で濾過し、その後、逆相フラッシュＣ１８クロマトグラフィー（１２ｇカートリッジ、５－７５％ＭｅＣＮ／１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）により精製して、Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－４－イソプロピル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－スルホンアミド（０．０７５ｇ、６６％）を綿状の白色固体として与えた。この遊離酸（０．０５ｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）を０．１Ｍ ＮａＯＨ（１．２００ｍｌ、０．１２０ｍｍｏｌ）で処理し、得られた溶液を凍結乾燥して、表題化合物（０．０５３ｇ、１０１％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.88 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.88 (p, J = 7.4 Hz, 4H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

LCMS: m/z 417.3 $(M+H)^+$ (ES^+); 415.2 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６５０】

実施例１８２：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化４８３】



ＴＨＦ（０．１３８ｍｌ、０．２７７ｍｍｏｌ）中の２Ｍナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシドを、無水ＴＨＦ（４ｍＬ）中の１－イソプロピル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１４１）（０．０６ｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）の溶液に室温で添加した。混合物を１時間撹拌した後、４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）（０．０５８ｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で２１時間撹拌し、真空濃縮し、その後、ＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）に再溶解して、逆相フラッシュＣ１８クロマトグラフィー（１２ｇカートリッジ、５－１００％ＭｅＣＮ／１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）により精製して、表題化合物（０．０２３ｇ、２１％）を白色固体として与えた。

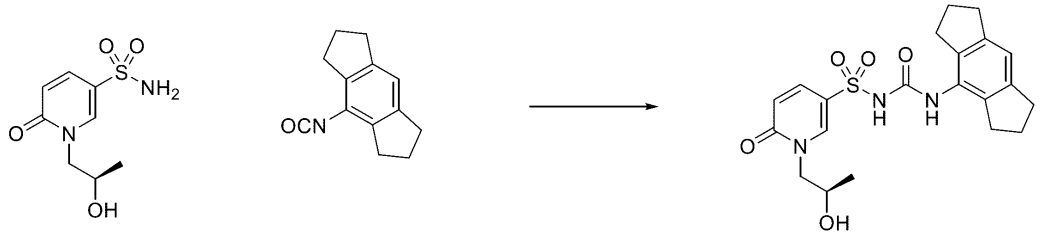
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.19 - 8.00 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.46 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.11 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.91 (p, J = 7.4 Hz, 4H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 416.2 $(M+H)^+$ (ES^+), 438.3 $(M+Na)^+$ (ES^+)。

【０６５１】

実施例１８３：（Ｒ）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－（２－ヒドロキシプロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化４８４】



無水ＴＨＦ（４ｍＬ）中の（Ｒ）－１－（２－ヒドロキシプロピル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１４２）（０．０４７ｇ、０．１９６ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素下、ＴＨＦ中の２Ｍナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１０３ｍｌ、０．２０６ｍｍｏｌ）で処理した。得られた懸濁液を室温で１時間撹拌し、その後、無水ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）（０．０４３ｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）の溶液で処理して、２０時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮して、粗生成物を緑色固体として与え、ｐｒｅｐ－ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｍｍ＊１５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［Ａ：水（０．１％NH_4HCO_3）；Ｂ：ＭｅＣＮ］；Ｂ％：１０％－４０％）により精製して、表題化合物（０．０１６ｇ、１９％）を綿状の白色固体として与えた。

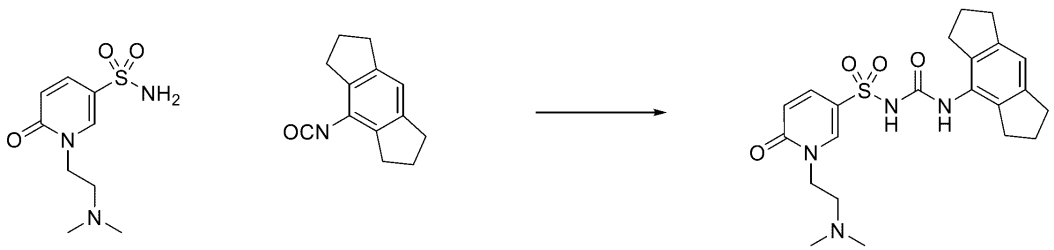
^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.75 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 12.9, 3.7 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 9.4, 7.0, 4.7 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.92 (p, J = 7.5 Hz, 4H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。

LCMS: m/z 432.3 $(M+H)^+$ (ES^+); 430.1 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６５２】

実施例１８４：１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド

【化４８５】



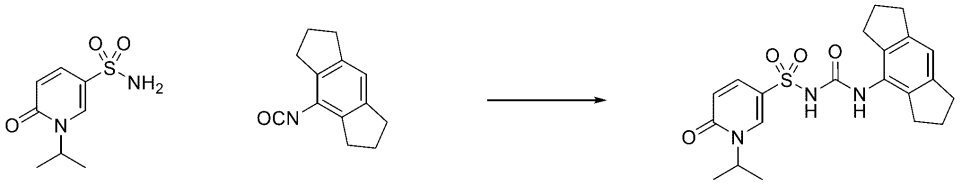
無水ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１４３）（０．０３４ｇ、０．１００ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素下、ＴＨＦ中の２Ｍナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０７ｍｌ、０．１４０ｍｍｏｌ）で処理した。得られた懸濁液を室温で１時間撹拌し、その後、無水ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）（０．０３５ｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）の溶液で処理して、２０時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮して、粗生成物をオフホワイト色の固体として与え、逆相フラッシュＣ１８クロマトグラフィー（水中の液体負荷）（１２ｇカートリッジ、５－７５％ＭｅＣＮ／１０ｍＭ重炭酸アンモニウム）により精製して、表題化合物（０．０１７ｇ、３８％）を綿状の白色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.46 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 6H), 2.60 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.34 (s, 6H), 1.92 (p, J = 7.4 Hz, 4H)。１つの交換可能なプロトンは観察されなかった。
LCMS: m/z 445.3 $(M+H)^+$ (ES^+); 443.3 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６５３】

実施例１８５：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミドナトリウム塩

【化４８６】



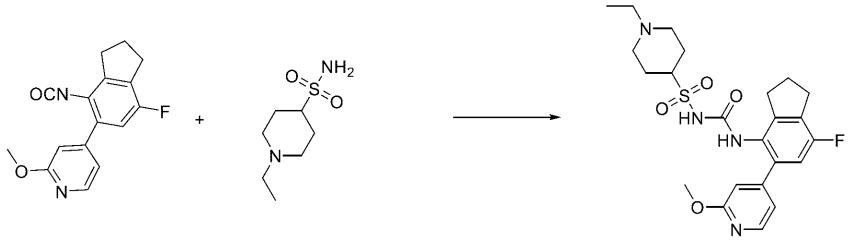
ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＴＨＦ中の２Ｍ）（０．０４８ｍＬ、０．０９６ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－イソプロピル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１３２）（１９．７ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）の溶液に添加して、反応混合物を室温で１時間撹拌した。その後、４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）（２０ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ）を添加して、反応混合物を室温で一晩撹拌した。得られた白色沈殿物を濾過により回収して、ＴＨＦで洗浄した。この固体をＭｅＣＮに溶解し、濾過して真空乾燥させ、表題化合物（５ｍｇ、１２％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.01 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.88 (p, J = 7.4 Hz, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。
LCMS: m/z 416.3 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６５４】

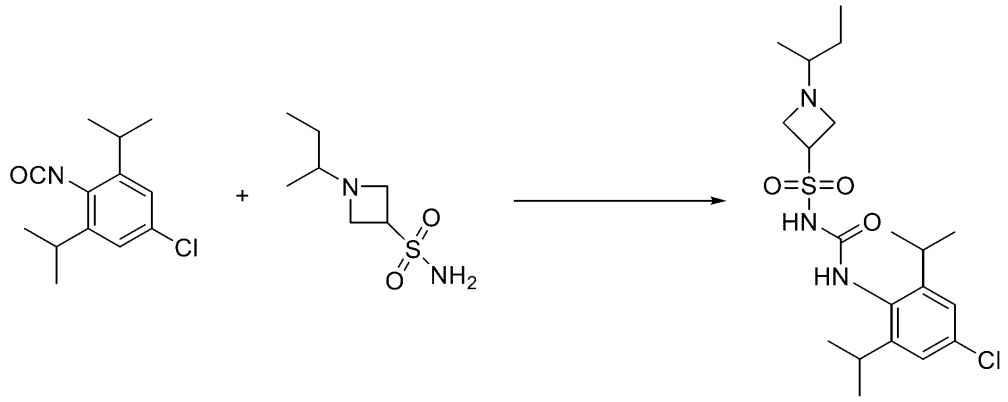
実施例１８６：１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化４８７】

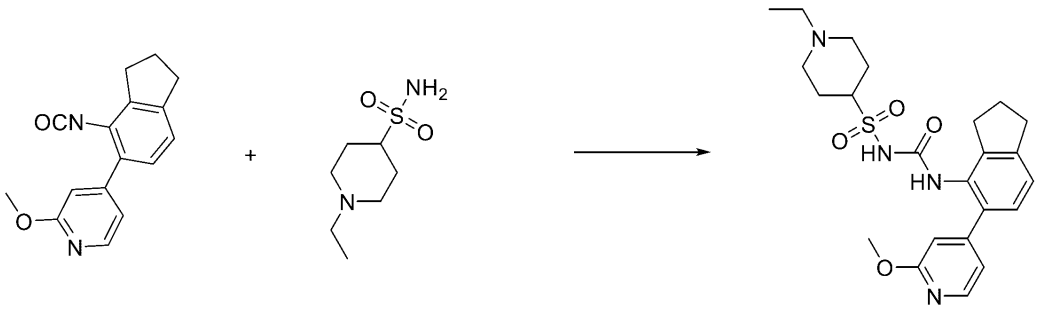


ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６；９０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４９ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で４５時間撹拌した。その後、４－（７－フルオロ－４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ１１；９０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮して、ＤＭＳＯ（０．５～１ｍＬ）を添加した。混合物（固体が存在する場合には脱脂綿で濾過）を逆相カラムクロマトグラフィー（「実験方法」、「精製方法１」参照）による精製に供して、表題化合物（１８ｍｇ、１０％）を

白色固体として与えた。
^{1}H NMR (メタノール-d_4) δ 8.10 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.32-2.08 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)。
LCMS: m/z 477 $(M+H)^+$ (ES^+); 475 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０６５５】
実施例１８７：１－（ｓｅｃ－ブチル）－Ｎ－（（４－クロロ－２，６－ｄｉイソプロピルフェニル）カルバモイル）アゼチジン－３－スルホンアミドカリウム塩
【化４８８】

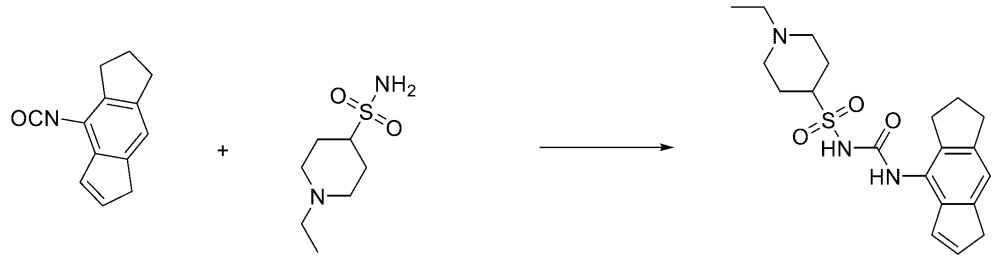


５－クロロ－２－イソシアナト－１，３－ジイソプロピルベンゼン（中間体Ａ１５）および１－（ｓｅｃ－ブチル）アゼチジン－３－スルホンアミド（中間体Ｐ１０７）を用いて、１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例１８６）について記載された通り調製して、表題化合物（２５％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.08 (m, 2 H), 4.28 (t, 1 H), 3.70 (t, 2 H), 3.58 (t, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 2.42 (d, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.18 (d, 13 H), 0.95 (d, 3 H), 0.89 (t, 3 H)。
LCMS: m/z 431 $(M+H)^+$ (ES^+); 429 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０６５６】
実施例１８８：１－エチル－Ｎ－（（５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩
【化４８９】

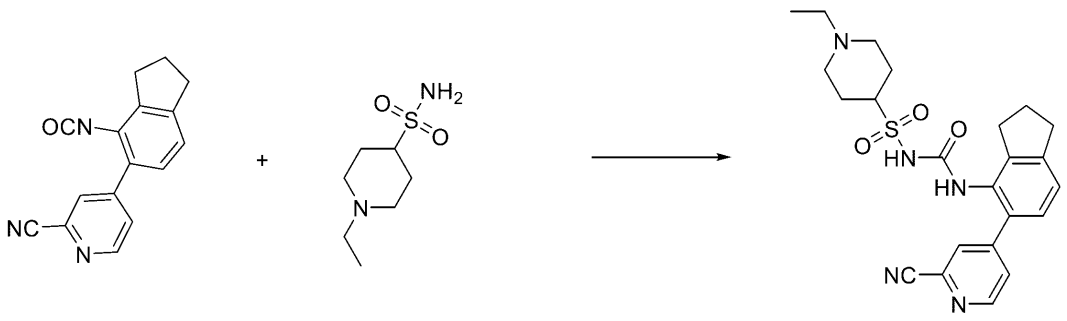


４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ８）および１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６）を用いて、１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例１８６）について記載された通り調製して、表題

化合物（５４ｍｇ、３０％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (メタノール-d_4) δ 8.08 (d, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.39 - 3.17 (m, 3H), 2.95 (m, 4H), 2.71 (q, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.22 - 1.97 (m, 4H), 1.97 - 1.72 (m, 2H), 1.18 (t, 3H)。
LCMS: m/z 459 $(M+H)^+$ (ES^+); 457 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０６５７】
実施例１８９：１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，７－テトラヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩
【化４９０】

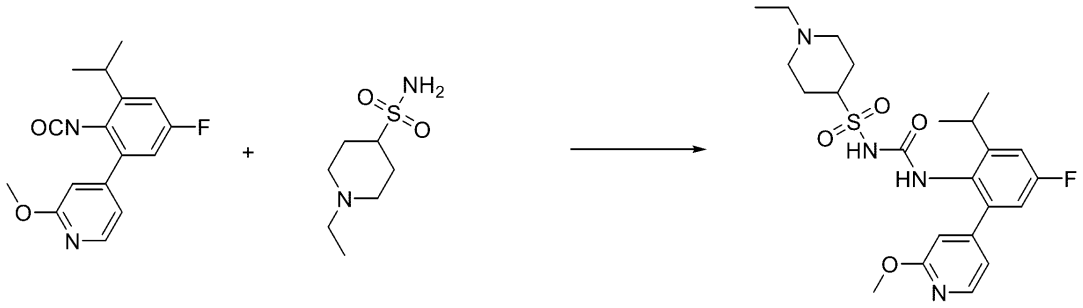


８－イソシアナト－１，２，３，５－テトラヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１４）および１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６）を用いて、１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例１８６）について記載された通り調製して、表題化合物（７７ｍｇ、３４％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (メタノール-d_4) (異性体混合物) δ 7.14, 7.06 (s, 1H), 6.91, 6.77 (m, 1H), 6.46, 6.41 (m, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.31 (d, 2H), 2.25 - 1.85 (m, 6H), 1.16 (t, 3H).
LCMS: m/z 390 $(M+H)^+$ (ES^+); 388 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０６５８】
実施例１９０：Ｎ－（（５－（２－シアノピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）－１－エチルピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩
【化４９１】

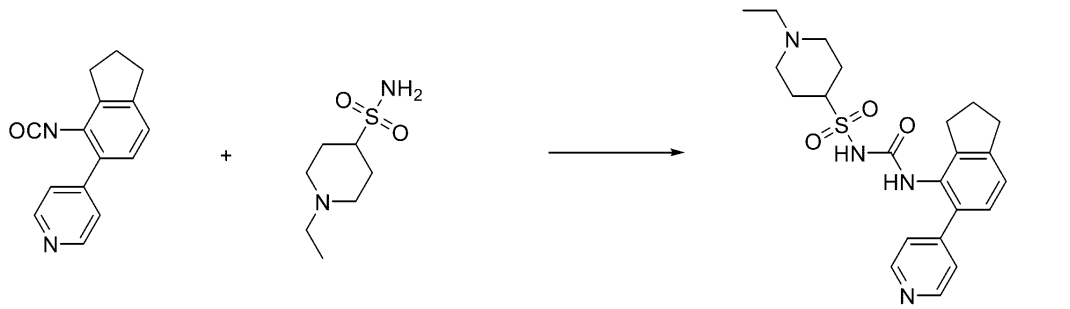


４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピコリノニトリル（中間体Ａ１２）および１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６）を用いて、１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例１８６）について記載された通り調製して、表題化合物（１８ｍｇ、１８％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (メタノール-d_4) δ 8.66 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.20 (q, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.09 (q, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 2.1

-1.97 (m, 4H), 1.31 (t, 3H)。
LCMS: m/z 454 $(M+H)^+$ (ES^+); 452 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０６５９】
実施例１９１：１－エチル－Ｎ－（（４－フルオロ－２－イソプロピル－６－（２－メトキシピリジン－４－イル）フェニル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩
【化４９２】



４－（５－フルオロ－２－イソシアナト－３－イソプロピルフェニル）－２－メトキシピリジン（中間体Ａ７）および１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６）を用いて、１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例１８６）について記載された通り調製して、表題化合物（２３ｍｇ、１４％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (メタノール-d_4) δ 8.09 (d, 1H), 7.06 (dd, 2H), 6.88 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.49 (d, 2H), 1.87 (m, 6H), 1.23 (d, 6H), 1.12 (t, 3H)。
LCMS: m/z 479 $(M+H)^+$ (ES^+); 477 $(M-H)^-$ (ES^-)。
【０６６０】
実施例１９２：１－エチル－Ｎ－（（５－（ピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩
【化４９３】



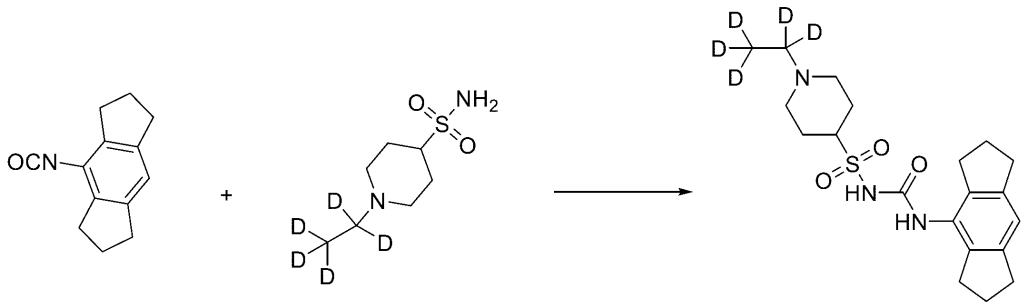
４－（４－イソシアナト－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ピリジン（中間体Ａ１３）および１－エチルピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ６）を用いて、１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例１８６）について記載された通り調製して、表題化合物（１１ｍｇ、１３％）を白色固体として与えた。
^{1}H NMR (メタノール-d_4) δ 8.55 - 8.42 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.97 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.23 (t, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.67 (m, 4H), 1.18 (t, 3H)。

LCMS: m/z 429 $(M+H)^+$ (ES^+); 427 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６６１】

実施例１９３：１－（エチル－ｄ５）－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化４９４】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－（エチル－ｄ５）ピペリジン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４５）を用いて、１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例１８６）について記載された通り調製して、表題化合物（７５ｍｇ、３８％）を白色固体として与えた。

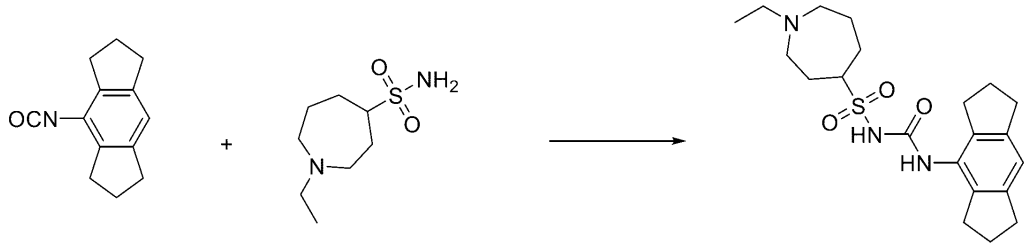
^{1}H NMR (methanol-d_4) δ 6.87 (s, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.16 (d, 2H), 2.82 (m, 8H), 2.15 (m, 4H), 2.10 - 1.84 (m, 6H)。

LCMS: m/z 397 $(M+H)^+$ (ES^+); 395 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６６２】

実施例１９４：１－エチル－Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）アゼパン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化４９５】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－エチルアゼパン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４４）を用いて、１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例１８６）について記載された通り調製して、表題化合物（１７ｍｇ、２７％）を白色固体として与えた。

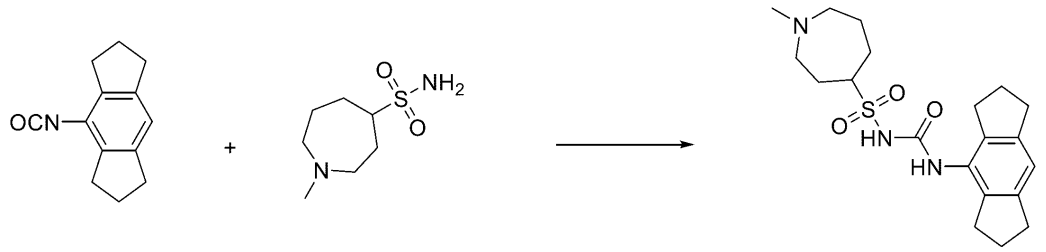
^{1}H NMR (methanol-d_4) δ 6.89 (s, 1H), 3.72 (dp, 1H), 3.37 - 3.18 (m, 2H), 3.13 - 2.91 (m, 3H), 2.85 (dq, 8H), 2.41 (ddt, 1H), 2.24 (ddd, 2H), 2.03 (m, 6H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.21 (t, 3H)。

LCMS: m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+); 404 $(M-H)^-$ (ES^-)。

【０６６３】

実施例１９５：Ｎ－（（１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン－４－イル）カルバモイル）－１－メチルアゼパン－４－スルホンアミドカリウム塩

【化４９６】



４－イソシアナト－１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン（中間体Ａ１）および１－メチルアゼパン－４－スルホンアミド（中間体Ｐ１４４と同様に調製）を用いて、１－エチル－Ｎ－（（７－フルオロ－５－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）カルバモイル）ピペリジン－４－スルホンアミドカリウム塩（実施例１８６）について記載された通り調製して、表題化合物（１１ｍｇ、９％）を白色固体として与えた。

^{1}H NMR (メタノール-d_4) δ 6.89 (s, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 1H), 3.14 - 2.95 (m, 4H), 2.83 (m, 8H), 2.66 (s, 3H), 2.47 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 1.93 (m, 6H), 1.83 (dd, 2H)。

LCMS: m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+)。

【０６６４】

実施例　－　生物学的試験

ＮＬＲＰ３およびパイロトーシス

ＮＬＲＰ３の活性化が細胞のパイロトーシスを導き、この特色が臨床疾患の症状発現における重要な部分を担うことは、確定されている（Ｙａｎ－ｇａｎｇ　Ｌｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　Ｄｅａｔｈ　＆　Ｄｉｓｅａｓｅ，２０１７，８（２），ｅ２５７９；Ａｌｅｘａｎｄｅｒ　Ｗｒｅｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ，２０１４，５９（３），８９８－９１０；Ａｌｅｘ　Ｂａｌｄｗｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１６，５９（５），１６９１－１７１０；Ｅｍａ　Ｏｚａｋｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２０１５，８，１５－２７；Ｚｈｅｎ　Ｘｉｅ　＆　Ｇａｎｇ　Ｚｈａｏ，Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　Ｎｅｕｒｏｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，２０１４，１（２），６０－６５；Ｍａｔｔｉａ　Ｃｏｃｃｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１４，５７（２４），１０３６６－１０３８２；Ｔ．　Ｓａｔｏｈ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　Ｄｅａｔｈ　＆　Ｄｉｓｅａｓｅ，２０１３，４，ｅ６４４）。それゆえ、ＮＬＲＰ３の阻害剤がパイロトーシスに加え、細胞からの炎症促進性サイトカイン（例えば、ＩＬ－１β）放出を遮断することが、予期される。

【０６６５】

ＴＨＰ－１細胞：培養および調製

１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）（Ｓｉｇｍａ　＃　Ｆ０８０４）中の１ｍＭピルビン酸ナトリウム（Ｓｉｇｍａ　＃　Ｓ８６３６）およびペニシリン（１００単位／ｍｌ）／ストレプトマイシン（０．１ｍｇ／ｍｌ）（Ｓｉｇｍａ　＃Ｐ４３３３）を補充されたＬ－グルタミン含有ＲＰＭＩ（Ｇｉｂｃｏ＃１１８３５）で、ＴＨＰ－１細胞（ＡＴＣＣ＃ＴＩＢ－２０２）を生育させた。細胞を日常的に継代して、コンフルエント（約１０^6細胞／ｍｌ）まで生育させた。実験当日、ＴＨＰ－１細胞を回収して、ＲＰＭＩ培地（ＦＢＳ不含）に再懸濁させた。その後、細胞をカウントして、生存性（＞９０％）をトリパンブルー（Ｓｉｇｍａ　＃Ｔ８１５４）でチェックした。適当な希釈により、６２５，０００細胞／ｍｌの濃度を与えた。この希釈細胞溶液にＬＰＳ（Ｓｉｇｍａ　＃Ｌ４５２４）を添加して、　１μｇ／ｍｌの最終アッセイ濃度（ＦＡＣ）を与えた。最終調製物４０μｌを、９６ウェルプレートの各ウェルに分取した。こうして調製されたプレートを、化合物スク

リーニングに用いた。

【０６６６】

ＴＨＰ－１細胞パイロトーシスアッセイ

化合物スクリーニングのために、以下の段階的アッセイ法に従った。

１．ｐｏｌｙ－Ｄ－リシンをコーティングされた９６ウェルの黒色壁・透明底の細胞培養プレート（ＶＷＲ　＃７３４－０３１７）において、ＲＰＭＩ培地（ＦＢＳ不含）４０μｌ中に１．０μｇ／ｍｌ　ＬＰＳを含有するＴＨＰ－１細胞を播種する（２５，０００細胞／ウェル）

２．５μｌの化合物（１０μＭを最高用量とする８点ハーフログ希釈）またはビヒクル（ＤＭＳＯ　０．１％ＦＡＣ）を適当なウェルに添加する

３．３７℃および５％CO_2で３時間インキュベートする

４．５μｌのナイジェリシン（Ｓｉｇｍａ　＃Ｎ７１４３）（ＦＡＣ　５μＭ）を全てのウェルに添加する

５．３７℃および５％CO_2で１時間インキュベートする

６．インキュベーション期間の終了時に、プレートを３００×ｇで３分間スピンして、上清を除去する

７．その後、５０μｌのレサズリン（Ｓｉｇｍａ　＃Ｒ７０１７）（ＦＢＳ不含のＲＰＭＩ培地中のＦＡＣ　１００μＭレサズリン）を添加して、プレートを３７℃および５％CO_2でさらに１～２時間インキュベートする

８．Ｅｘ５６０ｎｍおよびＥｍ５９０ｎｍのＥｎｖｉｓｉｏｎリーダーでプレートを読み取った

９．IC_{50}データを非線形回帰式にあてはめる（ｌｏｇ阻害剤　ｖｓ　応答－変数スロープ４パラメータ）

【表４】

９６ウェルプレートマップ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	High	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6	化合物7	化合物8	化合物9	化合物10	Low
B	High	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6	化合物7	化合物8	化合物9	化合物10	Low
C	High	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6	化合物7	化合物8	化合物9	化合物10	Low
D	High	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6	化合物7	化合物8	化合物9	化合物10	Low
E	High	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6	化合物7	化合物8	化合物9	化合物10	Low
F	High	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6	化合物7	化合物8	化合物9	化合物10	Low
G	High	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6	化合物7	化合物8	化合物9	化合物10	Low
H	High	化合物1	化合物2	化合物3	化合物4	化合物5	化合物6	化合物7	化合物8	化合物9	化合物10	Low
		High	MCC950(10μM)			化合物の８点ハーフログ希釈						
		Low	薬物不含対照									

【０６６７】

実施されたパイロトーシスアッセイの結果を、ＴＨＰ　IC_{50}として以下の表に要約する。

【０６６８】

ヒト全血ＩＬ１β放出アッセイ

全身送達では、化合物が血流に存在する際のＮＬＲＰ３を阻害する能力が、非常に重要である。この理由から、ヒト全血中の複数の化合物のＮＬＲＰ３阻害活性を、以下のプロトコルに従って検討した。

【０６６９】

Ｌｉ－ヘパリンチューブ内のヒト全血を、志願者ドナー班の健常ドナーから得た。

１．１μｇ／ｍｌのＬＰＳを含有する全血８０μｌを９６ウェルの透明底細胞培養プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃３５８５）内に播種する
２．１０μｌの化合物（１０μＭを最高用量とする８点ハーフログ希釈）またはビヒクル（ＤＭＳＯ　０．１％ＦＡＣ）を適当なウェルに添加する
３．３７℃および５％CO_2で３時間インキュベートする
４．１０μｌのナイジェリシン（Ｓｉｇｍａ　＃Ｎ７１４３）（１０μＭ　ＦＡＣ）を全てのウェルに添加する
５．３７℃および５％CO_2で１時間インキュベートする
６．インキュベーション期間の終了時に、プレートを３００×ｇで５分間スピンして細胞をペレット化し、上清２０μｌを取り出し、ＩＬ－１β分析用の９６ウェルｖ底プレートに添加する（注：上清を含有するこれらのプレートは、－８０℃で貯蔵して後日、分析することが可能である）
７．ＩＬ－１βを、製造業者のプロトコル（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ－ＡｌｐｈａＬｉｓａ　ＩＬ－１　Ｋｉｔ　ＡＬ２２０Ｆ－５０００）に従って測定した
８．IC_{50}データを非線形回帰式にあてはめる（ｌｏｇ阻害剤　ｖｓ　応答－変数スロープ４パラメータ）

【０６７０】
ヒト全血アッセイの結果を、ＨＷＢ　IC_{50}として以下の表１に要約する。

【表５】
表１：ＮＬＲＰ３阻害活性（≦１μＭ＝「＋＋＋」、≦１０μＭ＝「＋＋」、＞１０μＭ＝「＋」、不検出＝「ＮＤ」）

実施例番号	THP IC_{50}	HWB IC_{50}	実施例番号	THP IC_{50}	HWB IC_{50}
1	++	++	99	+++	+++
2	++	++	100	++	ND
3	++	++	101	+++	+++
4	++	++	102	++	ND
5	+++	++	103	+++	++
6	+++	+++	104	+++	ND
7	+++	++	105	+++	+
8	++	+++	106	++	ND
9	+++	+++	107	+++	ND
10	++	ND	108	+++	+++
11	++	ND	109	+++	+++
12	++	ND	110	++	ND
13	+++	+	111	++	ND
14	++	ND	112	++	ND
15	++	ND	113	+++	+++
16	++	++	114	++	ND
17	++	ND	115	++	ND
18	+++	+++	116	++	ND
19	++	ND	117	+++	ND
20	++	ND	118	+++	ND
21	++	ND	119	++	ND
22	++	ND	120	++	ND

実施例番号	THP IC_{50}	HWB IC_{50}
23	++	ND
24	+++	+++
25	++	ND
26	++	ND
27	++	ND
28	++	ND
29	++	ND
30	++	ND
31	+++	+++
32	++	++
33	++	ND
34	+++	++
35	+++	+
36	++	ND
37	+++	+++
38	++	ND
39	+++	++
40	++	ND
41	+++	+++
42	++	ND
43	++	ND
44	++	ND
45	+++	+++
46	+++	+++
47	++	ND
48	++	ND
49	+++	+++
50	++	ND
51	++	ND
52	++	ND
53	+++	+++
54	++	ND
55	++	ND
56	++	ND
57	++	ND
58	++	ND
59	++	ND
60	++	ND
61	++	ND
62	++	ND
63	++	ND
64	++	ND
65	+++	+++
66	+++	ND
67	++	ND
68	+++	ND

実施例番号	THP IC_{50}	HWB IC_{50}
121	+++	+++
122	+++	+++
123	++	ND
124	+++	++
125	+++	++
126	++	++
127	++	ND
128	++	ND
129	++	ND
130	+++	+++
131	+++	++
132	+++	+++
133	+++	+++
134	+++	++
135	+++	++
136	++	ND
137	+++	++
138	+++	+++
139	++	ND
140	+++	ND
141	+++	++
142	+++	ND
143	++	ND
144	+++	++
145	+++	++
146	++	ND
147	++	ND
148	++	ND
149	++	ND
150	+++	ND
151	+++	ND
152	+++	+++
153	+++	+++
154	+++	+++
155	+++	+++
156	+++	+++
157	++	ND
158	+++	+++
159	+++	+++
160	+++	+++
161	++	ND
162	+++	+++
163	+++	+++
164	+++	+++
165	++	ND
166	++	ND

実施例番号	THP IC_{50}	HWB IC_{50}
69	+++	ND
70	+++	+++
71	+++	+
72	+++	++
73	++	ND
74	++	ND
75	+++	+++
76	+++	+++
77	++	ND
78	++	ND
79	++	ND
80	++	ND
81	++	ND
82	++	ND
83	++	ND
84	+++	ND
85	+++	ND
86	++	ND
87	++	ND
88	+++	ND
89	++	ND
90	+++	+++
91	++	ND
92	+++	++
93	+++	+++
94	+++	+++
95	+++	++
96	+++	++
97	+++	+++
98	+++	+++

実施例番号	THP IC_{50}	HWB IC_{50}
167	+++	+++
168	+++	ND
169	++	ND
170	++	++
171	+++	ND
172	+++	+++
173	+++	+++
174	+++	+++
175	+++	ND
176	++	ND
177	++	ND
178	+++	+++
179	+++	ND
180	++	ND
181	+++	+++
182	++	ND
183	+++	ND
184	++	ND
185	+++	++
186	++	ND
187	++	ND
188	++	ND
189	+++	++
190	++	ND
191	++	++
192	++	++
193	+++	+++
194	+++	+++
195	+++	ND

【０６７１】
ＰＫプロトコル
薬物動態パラメータを、雄Ｓｐｒａｇｕｅ Ｄａｗｌｅｙラット（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ（英国）、２５０～３００ｇ；またはＶｉｔａｌ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ａｎｉｍａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｃｏ Ｌｔｄ（中国 北京）７～９週齢）で計測した。動物は、試験期間中は個別に収容され、１２時間の明暗周期の下で飼育された。経口投与動物が試験前に一晩、絶食されたことを除き、動物は随意、飼料および水に接近できた。
【０６７２】
静脈内投与では、化合物を２ｍＬ／ｋｇ投与容量での水またはＤＭＳＯ：ＰＢＳ［１０：９０］中の溶液として配合し、尾静脈を介して投与した。経口投与では、化合物を５ｍＬ／ｋｇ投与容量での水またはＤＭＳＯ：水［１０：９０］中の溶液として配合し、経口投与した。
【０６７３】
一連の血液試料（約１２０～３００μＬ）を、各動物から８つの投与後タイムポイント（０．０８３、０．２５、０．５、１、２、４、８および２４ｈ）のそれぞれで採取した。血漿作製のために、試料を最長３０分間氷上に保持した後、遠心分離した（１０，０００ｒｐｍ（８．３８５ｇ）で３分間；または５，６９６ｒｐｍ（３，０００ｇ）で１５分

間）。生分析の前に、血漿をドライアイス上で凍結させた。ＰＫパラメータを、Ｄｏｔｍａｔｉｃｓ またはＰｈｏｅｎｉｘ ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ ６．３ソフトウエアを用いてＬＣ－ＭＳ／ＭＳデータから作成した。

【表６】

表２：ＰＫデータ（静脈内投与）

実施例番号	用量 (mg/kg)	AUC (ng・hr/mL)	$T_{½}$ (hr)	V_{dss} (L/kg)	Cl (mL/min・kg)
1	1	1949.4	1.2	0.58	8.5
6	1	2344.0	2.7	0.61	7.2
9	1	2669.0	3.9	0.63	6.5
18	1	1531.6	0.9	0.42	10.9
31	1	2753.6	4.5	0.47	6.1
37	1.46	2247.9	2.1	0.59	10.8
41	1	1853.9	2.9	0.78	9.1

実施例番号	用量 (mg/kg)	AUC (ng・hr/mL)	$T_{½}$ (hr)	V_{dss} (L/kg)	Cl (mL/min・kg)
45	0.66	703.1	3.3	2.06	15.6
46	1	2077.2	1.2	0.45	8.2
70	1.86	2552.9	1.7	0.53	12.1
76	1	2647.5	1.0	0.25	6.3
94	2.09	1407.8	1.1	1.62	25.2
99	1	1670.9	0.6	0.42	10.0
109	1	1732.0	1.3	0.64	9.6
153	1	510.7	1.1	1.21	32.6
156	1	1518.0	1.0	0.31	11.0

【表７】

表３：ＰＫデータ（経口投与）

実施例番号	用量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	T_{max} (hr)	$T_{½}$ (hr)	Cl (mL/min・kg)	生物学的利用度
6	3	1768.6	5395.0	0.5	2.7	9.3	76.7
46	3	1330.0	3513.7	0.67	1.4	14.6	56.4

【０６７４】

表１に表された結果から明白な通り、本発明の化合物は、驚くべきことに先行技術の化合物に対する構造的差異にも関わらず、パイロトーシスアッセイ、特にヒト全血アッセイにおいて高レベルのＮＬＲＰ３阻害活性を示す。

【０６７５】

表２および３に表された結果から明白な通り、本発明の化合物は、例えば半減期Ｔ１／２、曲線下面積ＡＵＣ、クリアランスＣｌおよび／または生物学的利用度について、先行技術の化合物に比較して有利な薬物動態性を示す。

【０６７６】

本発明が例示として先に記載されているに過ぎないことは、理解されよう。実施例は、

本発明の範囲を限定するものではない。以下の特許請求の範囲のみに定義される本発明の範囲および主旨を逸脱することなく、様々な改変および実施形態を施すことが可能である。

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00
A61P	*31/00*	*(2006.01)*	A61P	31/00
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00
A61P	*3/00*	*(2006.01)*	A61P	3/00
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	9/00
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	1/16
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	13/12
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	17/00
A61P	*25/18*	*(2006.01)*	A61P	25/18
A61P	*25/04*	*(2006.01)*	A61P	25/04
A61K	*31/397*	*(2006.01)*	A61K	31/397
A61K	*31/64*	*(2006.01)*	A61K	31/64
A61K	*31/695*	*(2006.01)*	A61K	31/695
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	19/02
A61P	*19/08*	*(2006.01)*	A61P	19/08
C07D	*239/60*	*(2006.01)*	C07D	239/60
C07D	*401/04*	*(2006.01)*	C07D	401/04
C07D	*207/12*	*(2006.01)*	C07D	207/12
C07D	*215/36*	*(2006.01)*	C07D	215/36
C07D	*451/02*	*(2006.01)*	C07D	451/02
C07D	*451/04*	*(2006.01)*	C07D	451/04
C07D	*205/12*	*(2006.01)*	C07D	205/12
C07D	*403/04*	*(2006.01)*	C07D	403/04
C07D	*405/04*	*(2006.01)*	C07D	405/04
C07D	*401/06*	*(2006.01)*	C07D	401/06
C07D	*405/06*	*(2006.01)*	C07D	405/06
C07D	*409/04*	*(2006.01)*	C07D	409/04
C07D	*403/06*	*(2006.01)*	C07D	403/06
C07D	*213/71*	*(2006.01)*	C07D	213/71
C07D	*401/12*	*(2006.01)*	C07D	401/12
C07D	*401/14*	*(2006.01)*	C07D	401/14
C07D	*241/18*	*(2006.01)*	C07D	241/18
C07D	*223/06*	*(2006.01)*	C07D	223/06

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号 1713082.4
(32)優先日 平成29年8月15日(2017.8.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号 1718561.2
(32)優先日 平成29年11月9日(2017.11.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号 1718563.8
(32)優先日 平成29年11月9日(2017.11.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(31)優先権主張番号 1721726.6
(32)優先日 平成29年12月22日(2017.12.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

ド，ミル コート，ディー６ グレイン ハウス，インフレイゾーム ユーケー リミテッド内
(72)発明者 ミラー，デイビッド
イギリス国，ケンブリッジ シービー２２ ５エルディー，グレイト シェルフォード，ミル コート，ディー６ グレイン ハウス，インフレイゾーム ユーケー リミテッド内
(72)発明者 マクラウド，アンガス
イギリス国，ケンブリッジ シービー２２ ５エルディー，グレイト シェルフォード，ミル コート，ディー６ グレイン ハウス，インフレイゾーム ユーケー リミテッド内
(72)発明者 ヴァン ウィルテンバーグ，ジミー
オランダ国，９７４７ エーティー フローニンゲン，カデイク ３，シンコム ビー．ヴィー．内
(72)発明者 トム，スティーブン
イギリス国，ノッティンガム エヌジー１ １ジーアール，ペニーフット ストリート，ザ ディスカバリー ビルディング バイオシティ，シグネチャー ディスカバリー リミテッド内
(72)発明者 エスティー‐ギャレイ，スティーブン
イギリス国，ノッティンガム エヌジー１ １ジーアール，ペニーフット ストリート，ザ ディスカバリー ビルディング バイオシティ，シグネチャー ディスカバリー リミテッド内
(72)発明者 シャノン，ジョナサン
イギリス国，ノッティンガム エヌジー１ １ジーアール，ペニーフット ストリート，ザ ディスカバリー ビルディング バイオシティ，シグネチャー ディスカバリー リミテッド内

審査官 安田 周史
(56)参考文献 国際公開第２０１６／１３１０９８（WO，Ａ１）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ２０５／０４
Ｃ０７Ｄ ２１１／５４
Ａ６１Ｐ ４３／００
Ａ６１Ｐ ２９／００
Ａ６１Ｐ ３７／０６
Ａ６１Ｐ ３５／００
Ａ６１Ｐ ３１／００
Ａ６１Ｐ ２５／００
Ａ６１Ｐ ３／００
Ａ６１Ｐ ９／００
Ａ６１Ｐ １１／００
Ａ６１Ｐ １／１６
Ａ６１Ｐ １３／１２
Ａ６１Ｐ ２７／０２
Ａ６１Ｐ １７／００
Ａ６１Ｐ ２５／１８
Ａ６１Ｐ ２５／０４
Ａ６１Ｋ ３１／３９７
Ａ６１Ｋ ３１／６４
Ａ６１Ｋ ３１／６９５
Ａ６１Ｐ １９／０２
Ａ６１Ｐ １９／０８
Ｃ０７Ｄ ２３９／６０
Ｃ０７Ｄ ４０１／０４
Ｃ０７Ｄ ２０７／１２
Ｃ０７Ｄ ２１５／３６
Ｃ０７Ｄ ４５１／０２
Ｃ０７Ｄ ４５１／０４
Ｃ０７Ｄ ２０５／１２

C07D 403／04
C07D 405／04
C07D 401／06
C07D 405／06
C07D 409／04
C07D 403／06
C07D 213／71
C07D 401／12
C07D 401／14
C07D 241／18
C07D 223／06
CAplus／REGISTRY（STN）