

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-506667

(P2025-506667A)

(43)公表日 令和7年3月13日(2025.3.13)

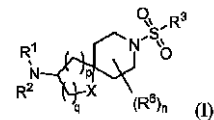
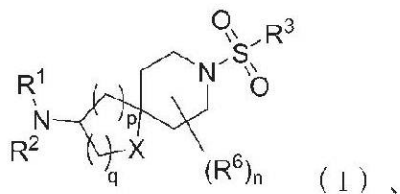
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 221/20 (2006.01)		C 0 7 D 221/20		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 37/06			
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00			
A 6 1 K 31/5377(2006.01)		A 6 1 K 31/5377			
C 0 7 D 491/107 (2006.01)		C 0 7 D 491/107		C S P	
				(全258頁)	
				最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2024-547925(P2024-547925)	(71)出願人	514198367		
(86)(22)出願日	令和5年2月13日(2023.2.13)		バイオジェン・エムエイ・インコーポレ		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月15日(2024.10.15)		イテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/012879		B i o g e n M A I n c .		
(87)国際公開番号	WO2023/154499		アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセ		
(87)国際公開日	令和5年8月17日(2023.8.17)		ッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリー		
(31)優先権主張番号	63/309,923		ト 2 2 5 番		
(32)優先日	令和4年2月14日(2022.2.14)	(74)代理人	100118902		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山本 修		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100106208		
	最終頁に続く		弁理士 宮前 徹		
		(74)代理人	100196508		
			弁理士 松尾 淳一		
		(74)代理人	100187540		
			弁理士 國枝 由紀子		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 エモパミル結合タンパク質阻害剤及びその使用

(57)【要約】

式 (I) の化合物：

【化1】



またはその薬学的に許容される塩（これは、EBPの阻害に、及び多発性硬化症などの様々なEBP媒介性状態または疾患の治療に有用である）が提供される。

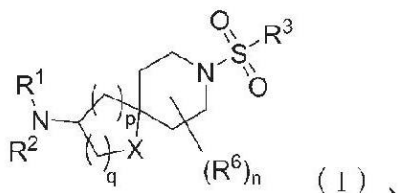
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で表される化合物：

【化 1】



10

またはその薬学的に許容される塩

〔式中、

X は O、CH₂、または結合であり、但し、X が結合である場合、p 及び q は 1 であり、

p は 0 または 1 であるが、但し、p が 0 の場合、q は 1 であることを条件とし、

q は 0 または 1 であるが、但し、q が 0 の場合、p は 1 であることを条件とし、

R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、H、C₁–6 アルキル、C₃–8 シクロアルキル、C₃–8 シクロアルケニル、6～10 員の二環式複素環、及び 4～6 員の単環式ヘテロシクリルから選択され、ここで、前記 C₁–6 アルキル、C₃–8 シクロアルキル、C₃–8 シクロアルケニル、6～10 員の二環式複素環、及び 4～6 員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、1 つ以上の R⁴ で置換され、但し、R¹ 及び R² の少なくとも 1 つは H ではなく、

20

または、R¹ 及び R² は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4～7 員の単環式複素環または 6～10 員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1 つ以上の R⁴ で任意選択で置換され、

各 R⁴ は、独立して、OR^{4a}、ハロ、C₁–3 アルキル、C₃–8 シクロアルキル、及び 4～6 員の単環式ヘテロシクリルから選択され、

R^{4a} は、H 及び C₁–3 アルキルから選択され、ここで、前記 C₁–3 アルキルは、1 つ以上のハロで任意選択で置換され、

30

R³ は、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、または 6～10 員の二環式複素環であり、ここで、前記フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、及び 6～10 員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1 つ以上の R⁵ で置換され、

各 R⁵ は、独立して、C₁–3 アルキル、C₃–6 シクロアルキル、OR^{5a}、シアノ、ハロ、及び 5 または 6 員の単環式ヘテロアリールから選択され、ここで、前記 C₁–3 アルキル、C₃–6 シクロアルキル、及びヘテロアリールは、1 つ以上の R^{5b} で任意選択で置換され、

R^{5a} は、H、C₁–3 アルキル、及び C₃–6 シクロアルキルから選択され、ここで、前記 C₁–3 アルキルは、1 つ以上のハロで任意選択で置換され、

40

R^{5b} は、OR^{5a}、C₁–3 アルキル、シアノ、及びハロから選択され、

R⁶ は、出現ごとに、独立して、ハロまたは C₁–3 アルキルであるか、または 2 つの R⁶ が一緒に –C₁–3 アルキレンを形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

m は、0、1、または 2 であり、

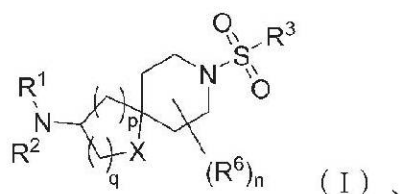
但し、前記化合物は、表 I に示される化合物のいずれでもない】。

【請求項 2】

前記化合物は、式 (I)：

50

【化 2】



10

で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩

【式中、

X は O、CH₂、または結合であり、但し、X が結合である場合、p 及び q は 1 であり、p は 0 または 1 であるが、但し、p が 0 の場合、q は 1 であることを条件とし、

q は 0 または 1 であるが、但し、q が 0 の場合、p は 1 であることを条件とし、

R¹ 及び R² は、それぞれ独立して、H、C₁–6 アルキル、C₃–8 シクロアルキル、C₃–8 シクロアルケニル、及び 4～6 員の単環式ヘテロシクリルから選択され、ここで、前記 C₁–6 アルキル、C₃–8 シクロアルキル、C₃–8 シクロアルケニル、及び 4～6 員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、1 つ以上の R⁴ で置換され、但し、R¹ 及び R² の少なくとも 1 つは H ではなく、

20

または、R¹ 及び R² は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4～7 員の単環式複素環または 6～10 員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1 つ以上の R⁴ で任意選択で置換され、

R⁴ は、OR^{4a}、ハロ、C₁–3 アルキル、または C₃–8 シクロアルキルから選択され、

R^{4a} は、H 及び C₁–3 アルキルから選択され、ここで、前記 C₁–3 アルキルは、1 つ以上のハロで任意選択で置換され、

R³ は、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、または 6～10 員の二環式複素環であり、ここで、前記フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、及び 6～10 員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1 つ以上の R⁵ で置換され、

30

各 R⁵ は、独立して、C₁–3 アルキル、C₃–6 シクロアルキル、OR^{5a}、シアノ、ハロ、及び 5 または 6 員の単環式ヘテロアリールから選択され、ここで、前記 C₁–3 アルキル、C₃–6 シクロアルキル、及びヘテロアリールは、1 つ以上の R^{5b} で任意選択で置換され、

R^{5a} は、H、C₁–3 アルキル、及び C₃–6 シクロアルキルから選択され、ここで、前記 C₁–3 アルキルは、1 つ以上のハロで任意選択で置換され、

R^{5b} は、OR^{5a}、C₁–3 アルキル、シアノ、及びハロから選択され、

R⁶ は、出現ごとに、独立して、ハロまたは C₁–3 アルキルであるか、または 2 つの R⁶ が一緒に –C₁–3 アルキレンを形成し、

40

n は、0、1、または 2 であり、

m は、0、1、または 2 であり、

但し、前記化合物は、表 I に示される化合物のいずれでもない】。

【請求項 3】

(i) X が O である場合、R¹ 及び R² は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、非置換モルホリン、非置換ピロリジン、または非置換 N–メチルピペラジンを形成し、R³ は、それぞれ任意選択で、1 つ以上の置換基 R⁵ で置換されている、9 または 10 員の二環式ヘテロアリールまたは 6～10 員の二環式複素環、またはフェニル、あるいは少なくとも 2 つの R⁵ 基または OR^{5a} である 1 つの R⁵ 基でそれぞれ置換されている、5 または 6 員の単環式ヘテロアリールから選択され、(ii) X が O である場合、R¹ 及

50

び R^2 はともに C_{1-6} アルキルであり、 R^1 及び R^2 で表される前記 C_{1-6} アルキルのうちの少なくとも1つは、 OR^{4a} 、ハロ、 C_{3-8} シクロアルキル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルから選択される1つ以上の R^4 で置換され、 $(iii) X$ が結合である場合、 R^1 及び R^2 はともに C_{1-6} アルキルであり、 R^1 及び R^2 で表される前記 C_{1-6} アルキルのうちの少なくとも1つは、1つ以上の R^4 で置換され、または $(iv) p$ が0である場合、 q は1であり、 X はOである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

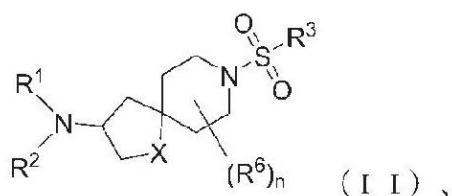
【請求項4】

(i) X がOである場合、 R^1 及び R^2 は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、非置換モルホリン、非置換ピロリジン、または非置換N-メチルピペラジンを形成し、 R^3 は、それぞれ任意選択で、1つ以上の置換基 R^5 で置換されている、9または10員の二環式ヘテロアリールまたは6～10員の二環式複素環、またはフェニル、あるいは少なくとも2つの R^5 基または OR^{5a} である1つの R^5 基でそれぞれ置換されている、5または6員の単環式ヘテロアリールから選択され、 $(ii) X$ がOである場合、 R^1 及び R^2 はともに C_{1-6} アルキルであり、 R^1 及び R^2 で表される前記 C_{1-6} アルキルのうちの少なくとも1つは、 OR^{4a} 、ハロ、及び C_{3-8} シクロアルキルから選択される1つ以上の R^4 で置換され、 $(iii) X$ が結合である場合、 R^1 及び R^2 はともに C_{1-6} アルキルであり、 R^1 及び R^2 で表される前記 C_{1-6} アルキルのうちの少なくとも1つは、1つ以上の R^4 で置換され、または $(iv) p$ が0である場合、 q は1であり、 X はOである、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

前記化合物は、式 (II) :

【化3】

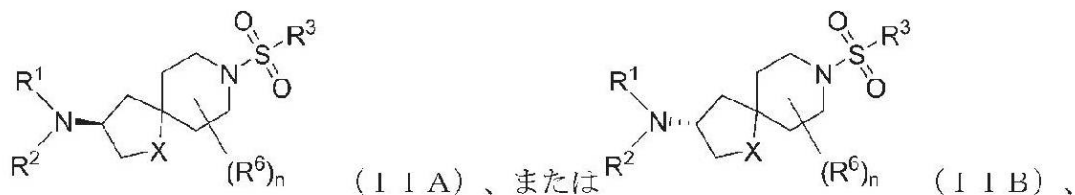


で表される、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

前記化合物は、式 (IIA) または (IIB) :

【化4】



で表される、請求項5に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

前記化合物は、式 (III) または (IV) :

10

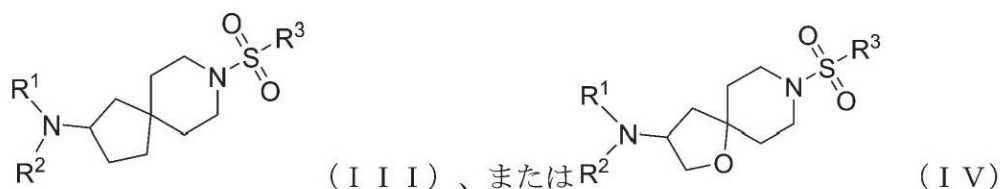
20

30

40

50

【化 5】



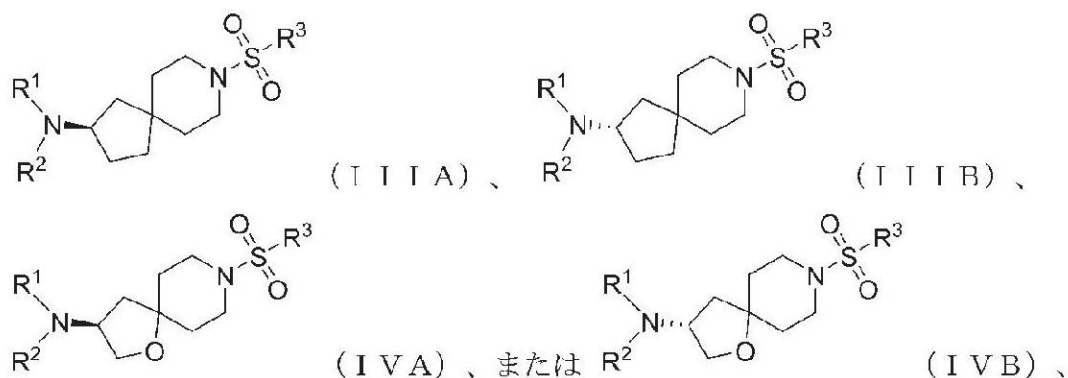
で表される、請求項 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 8】

前記化合物は、式 (IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB)：

【化 6】



20

で表される、請求項 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R³ は、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9～10 員の二環式ヘテロアリール、または 8～10 員の二環式複素環であり、ここで、前記フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9～10 員の二環式ヘテロアリール、及び 8～10 員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1～3 つの R⁵ で置換されている、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 10】

R³ は、ピリジル、ピリジニル、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、イミダゾピリジニル、キノリニル、テトラヒドロピラノピラゾリル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、インダゾリル、インドリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシニル、及びベンゾフラニルからなる基から選択され、これらのそれぞれは、それぞれ任意選択で、1～3 つの R⁵ で置換されている、請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 11】

R³ は、ピリジル、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾピリジニル、キノリニル、テトラヒドロピラノピラゾリル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、インダゾリル、インドリジニル、及びベンゾフラニルからなる基から選択され、これらのそれぞれは、それぞれ任意選択で、1～3 つの R⁵ で置換されている、請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R³ は、ピリジル、フェニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、キノリニル、テトラヒドロピラノピラゾリル、及びベンゾフラニルからなる基から選択され、これらの

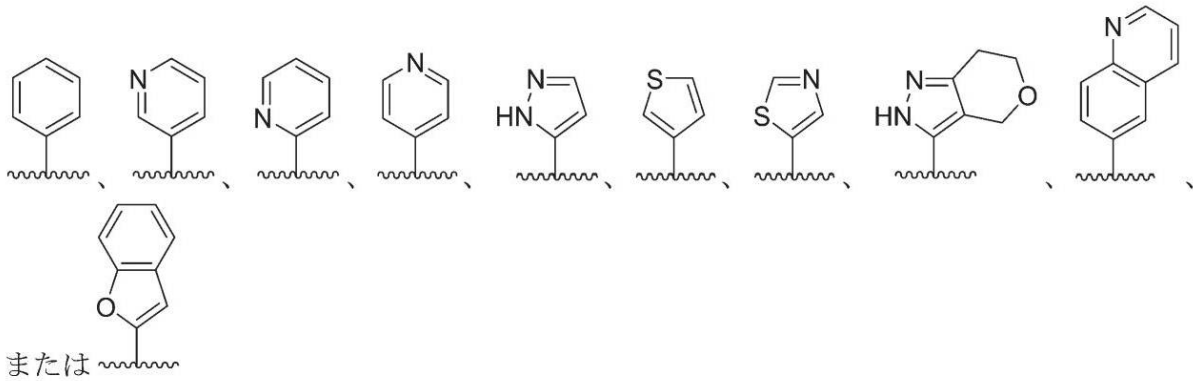
50

で表され、上記の式のそれぞれは、1～3つの R^5 で任意選択で置換されている、請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^3 は、以下の式：

【化 9】



10

で表され、上記の式のそれぞれは、1～3つの R^5 で任意選択で置換されている、請求項 14 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 16】

R^3 は、以下の式：

30

40

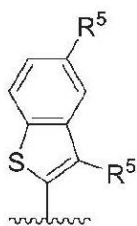
50

10



、または

【化 1 0 - 2】



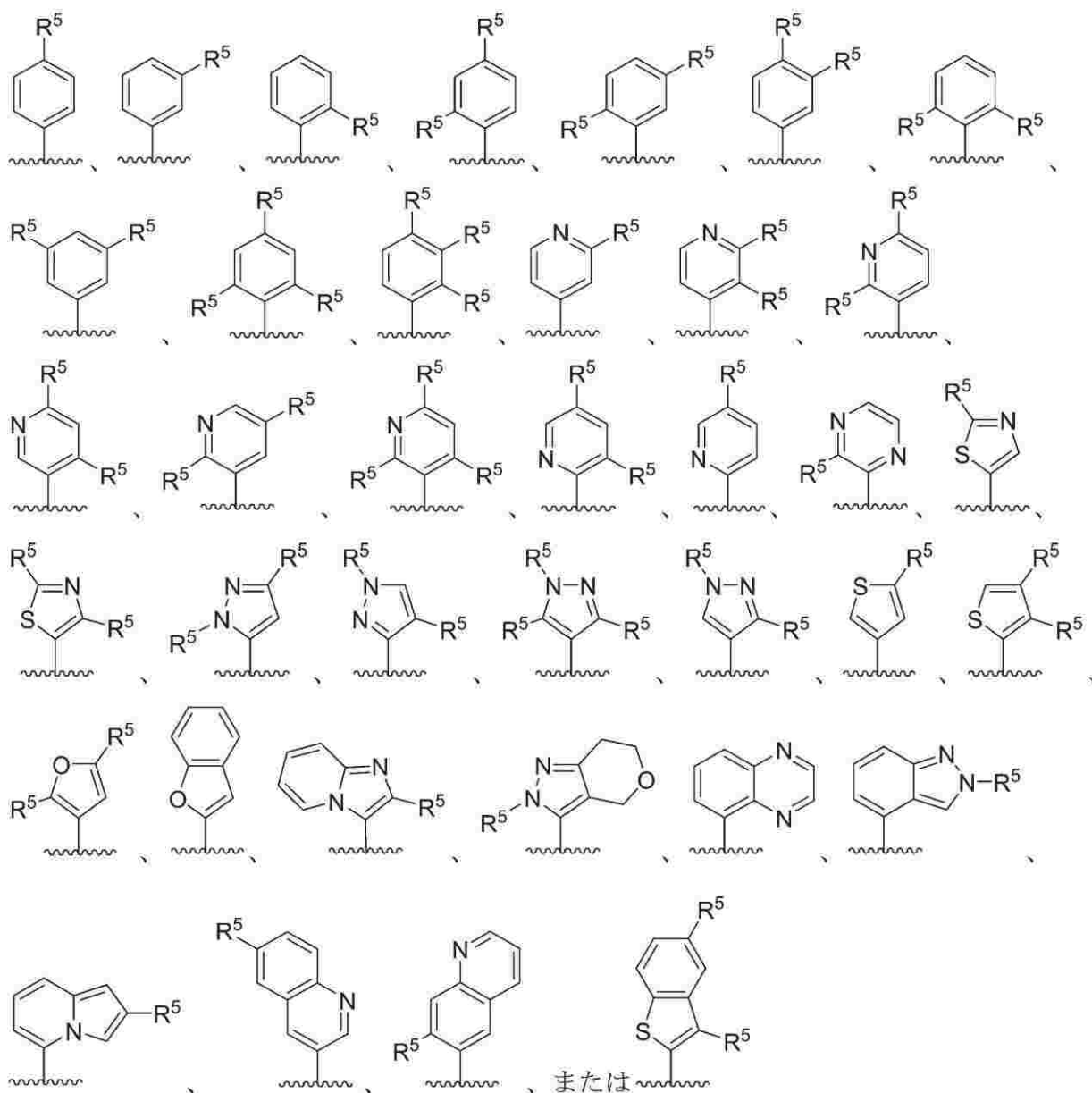
10

で表される、請求項 13 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

R^3 は、以下の式：

【化 1 1】



20

30

40

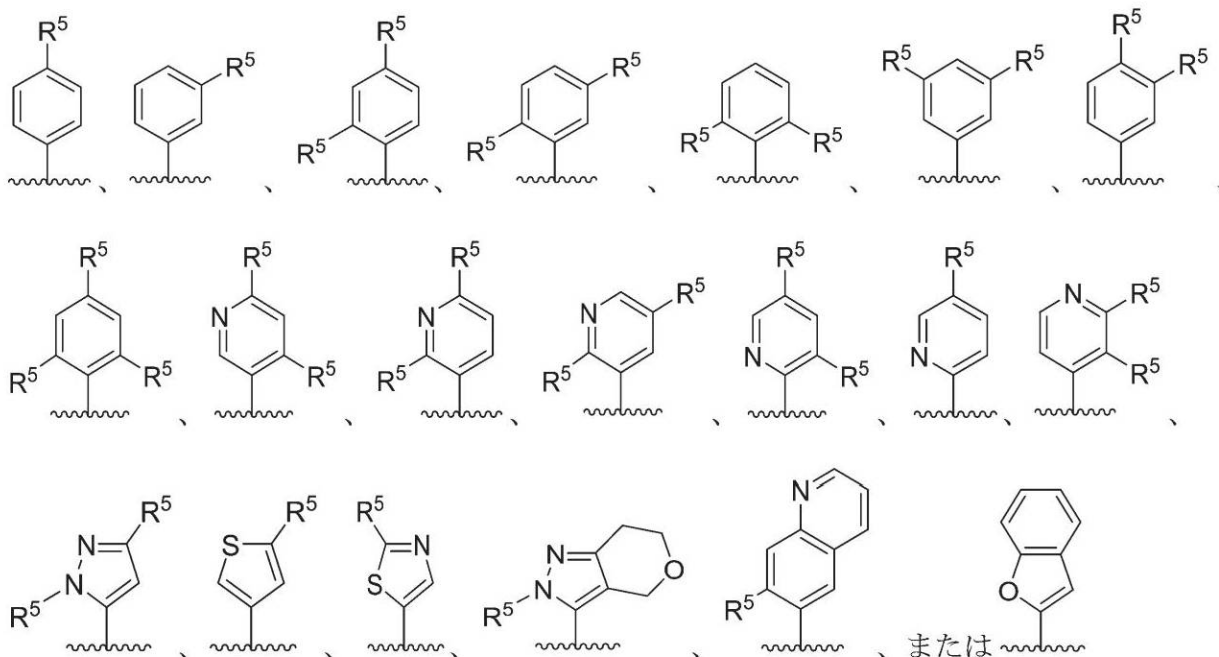
で表される、請求項 14 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 18】

R^3 は、以下の式：

【化 12】



10

20

で表される、請求項 17 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R^5 は、出現ごとに、独立して、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、 OR^{5a} 、及びハロから選択され、ここで、前記 C_{1-4} アルキルは、1～3つの R^{5b} で任意選択で置換され、5 または 6 員の単環式ヘテロアリールは、 C_{1-3} アルキルで任意選択で置換され、

30

R^{5a} は、H、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、ここで、 C_{1-3} アルキルは、1～3つのハロで任意選択で置換され、

R^{5b} は、出現ごとに、独立して、ハロ及び OR^{5a} から選択される、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^5 は、出現ごとに、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、シクロプロピル、シクロプロピルオキシ、4-メチルオキサゾール-2-イル、及び $-CN$ から選択される、請求項 19 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 21】

R^5 は、出現ごとに、独立して、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、シクロプロピル、シクロプロピルオキシ、4-メチルオキサゾール-2-イル、及び $-CN$ から選択される、請求項 19 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、4～6 員の単環式複素環または 6～10 員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R^4 で任意選択で置換されている、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の化合物、または

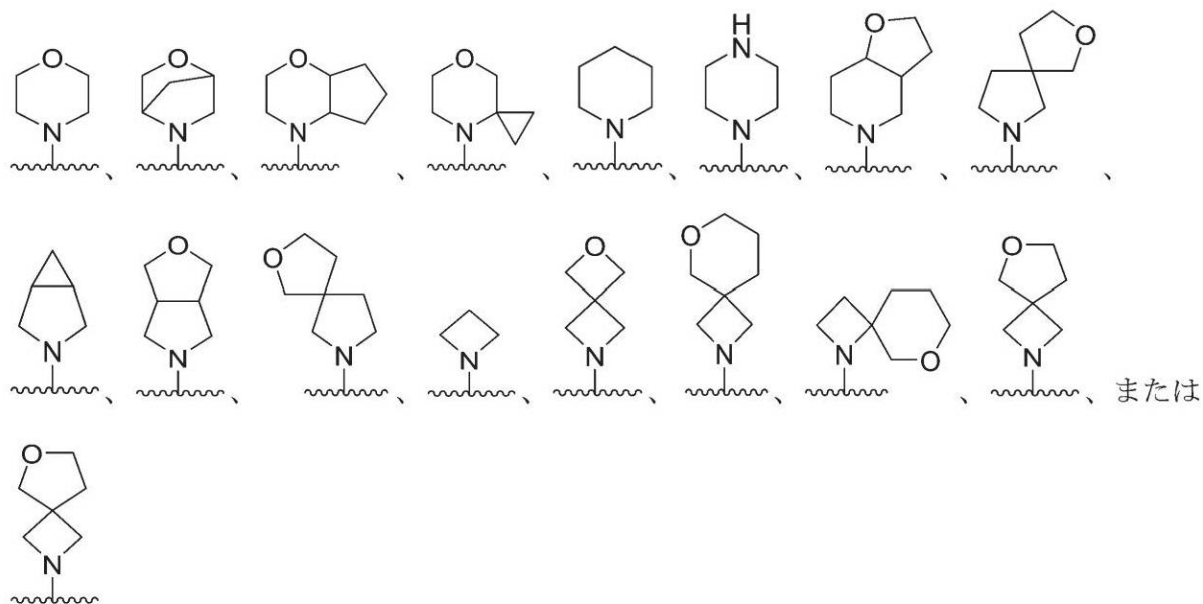
50

その薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、以下の式：

【化 1 3】

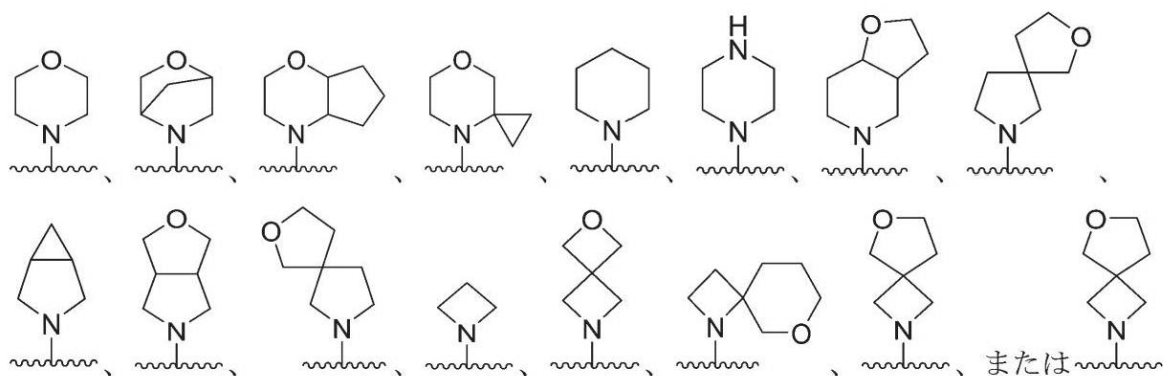


で表される基を形成し、上記の式のそれぞれは、1つまたは2つの R^4 で任意選択で置換されている、請求項 2 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、以下の式：

【化 1 4】

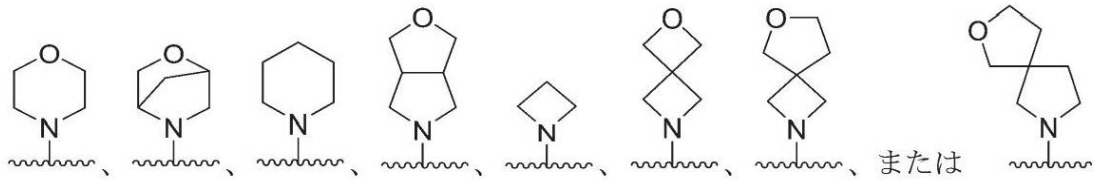


で表される基を形成し、上記の式のそれぞれは、1つまたは2つの R^4 で任意選択で置換されている、請求項 2 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、以下の式：

【化 1 5】



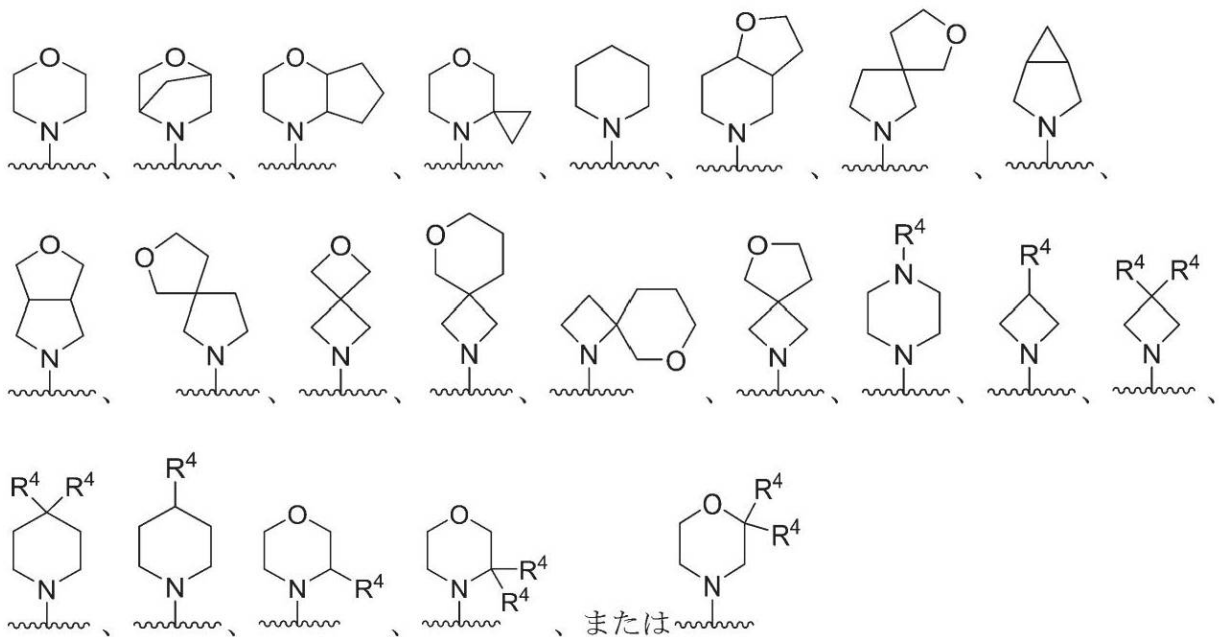
で表される基を形成し、上記の式のそれぞれは、1つまたは2つの R^4 で任意選択で置換されている、請求項 24 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2 6】

R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、以下の式：

【化 1 6】



20

30

で表される基を形成する、請求項 23 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

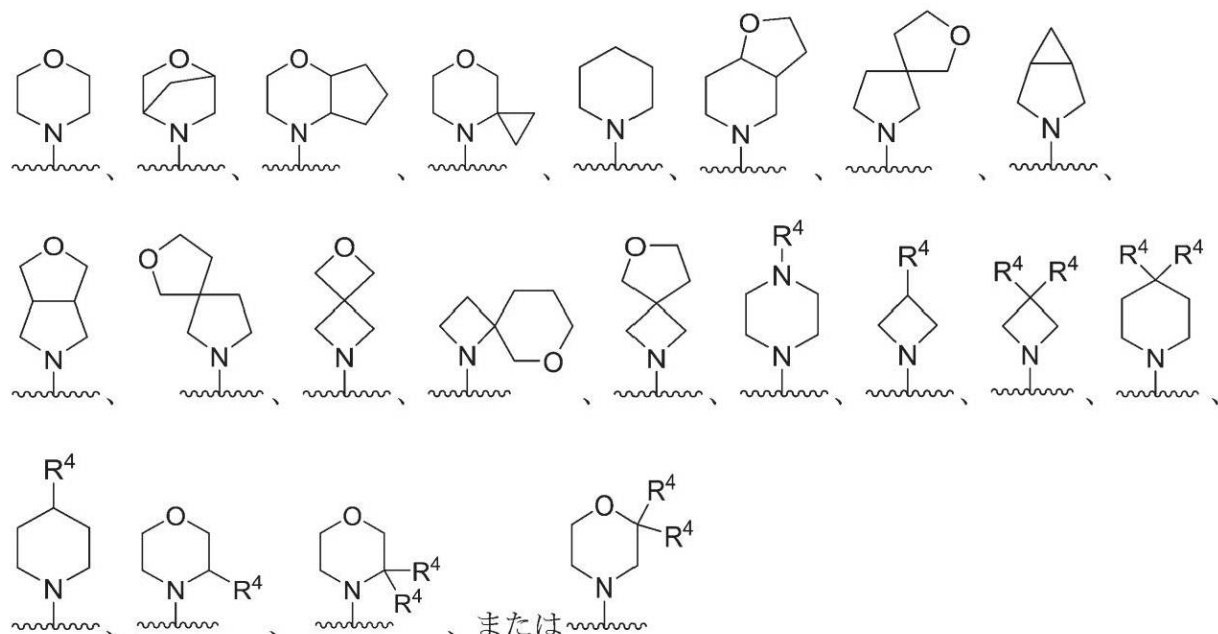
【請求項 2 7】

R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、以下の式：

40

50

【化 1 7】



10

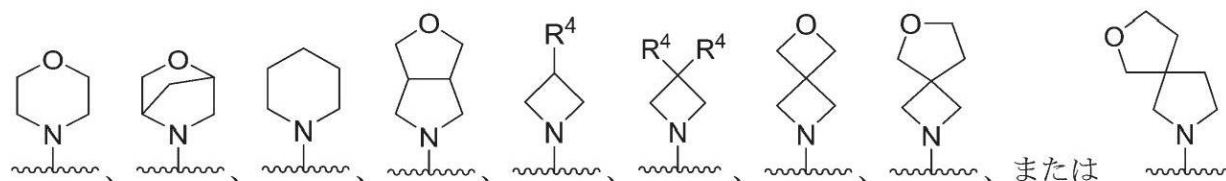
20

で表される基を形成する、請求項 2 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、以下の式：

【化 1 8】



30

で表される基を形成する、請求項 2 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

R^4 は、出現ごとに、独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキル及び $-OR^{4a}$ から選択され、 R^{4a} は、H または C_{1-3} アルキルである、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 3 0】

R^4 は、出現ごとに、独立して、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、及び $-CH_3$ から選択される、請求項 2 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

R^1 は、H または 1 ~ 3 つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、
 R^2 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、6 ~ 10 員の二環式ヘテロシクリル、または 4 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリルであり、ここで、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、6 ~ 10 員の二環式ヘテロシクリル、及び 4 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ハロ、及び 4 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリル

50

ルから独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されている、請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項32】

R^1 は、Hまたは1～3つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、または4～6員の単環式ヘテロシクリルであり、ここで、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びハロから独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換されている、請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項33】

R^1 は、Hまたは1～3つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシまたは4～6員の単環式ヘテロシクリルで置換されている C_{1-3} アルキル、1～2つのハロで任意選択で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、6～10員の二環式ヘテロシクリル、または1つまたは2つの C_{1-3} アルキルで任意選択で置換されている4～6員の単環式ヘテロシクリルである、請求項31に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項34】

R^1 は、Hまたは1～3つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシで置換されている C_{1-3} アルキル、1～2つのハロで任意選択で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、または1つまたは2つの C_{1-3} アルキルで任意選択で置換されている4～6員の単環式ヘテロシクリルである、請求項32に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項35】

R^1 は、Hまたはメチルであり、 R^2 は、2-メトキシエチル、 $-CH_2-$ テトラヒドロピラニル、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、4-フルオロシクロヘキサ-3-エン-1-イル、2,2-ジフルオロエチル、4-メチルピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、オキセタン-3-イル、3-メチルオキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル、及び2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルである、請求項31に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項36】

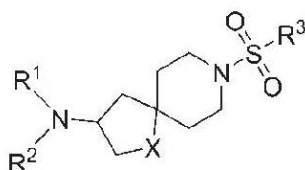
R^1 は、Hまたはメチルであり、 R^2 は、2-メトキシエチル、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、4-フルオロシクロヘキサ-3-エン-1-イル、2,2-ジフルオロエチル、4-メチルピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3-メチルオキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル及び2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルである、請求項32に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項37】

前記化合物は、以下の式：

40

【化19】



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

50

X は、O または CH_2 であり、

R^1 は、H または 1～3 つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、

R^2 は、 C_{1-3} アルコキシまたは 4～6 員の単環式ヘテロシクリルで置換されている C_{1-3} アルキル、1～2 つのハロで任意選択で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、6～10 員の二環式ヘテロシクリル、または 1 つまたは 2 つの C_{1-3} アルキルで任意選択で置換されている 4～6 員の単環式ヘテロシクリルであり、

または、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4～6 員の単環式複素環、7～9 員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R^4 で任意選択で置換され、

R^4 は、出現ごとに、独立して、 C_{1-3} アルコキシ、OH、ハロ、及び C_{1-3} アルキルから選択され、

10

R^3 は、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、または 9 または 10 員の二環式複素環であり、ここで、前記フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、及び 9 または 10 員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1～3 つの R^5 で置換され、

R^5 は、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OR^{5a} 、及びハロであり、ここで、前記 C_{1-4} アルキルは、1～3 つの R^{5b} で任意選択で置換され、

R^{5a} は、1～3 つのハロで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルである、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 38】

X は、O または CH_2 であり、

R^1 は、H または 1～3 つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、

R^2 は、 C_{1-3} アルコキシで置換されている C_{1-3} アルキル、1～2 つのハロで任意選択で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、または 1 つまたは 2 つの C_{1-3} アルキルで任意選択で置換されている 4～6 員の単環式ヘテロシクリルであり、

または、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4～6 員の単環式複素環、7～9 員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R^4 で任意選択で置換され、

R^4 は、出現ごとに、独立して、 C_{1-3} アルコキシ、OH、ハロ、及び C_{1-3} アルキルから選択され、

30

R^3 は、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、または 9 または 10 員の二環式複素環であり、ここで、前記フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、及び 9 または 10 員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1～3 つの R^5 で置換され、

R^5 は、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OR^{5a} 、及びハロであり、ここで、前記 C_{1-4} アルキルは、1～3 つの R^{5b} で任意選択で置換され、

R^{5a} は、1～3 つのハロで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルである、請求項 37 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 39】

R^1 は、H または 1～3 つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり

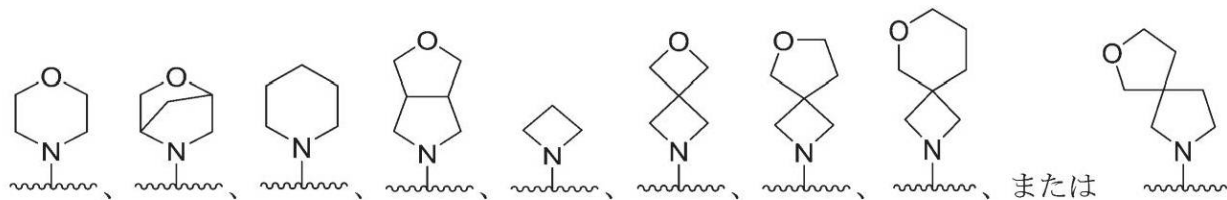
40

、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシまたは 4～6 員の単環式ヘテロシクリルで置換されている C_{1-3} アルキル、6～10 員の二環式ヘテロシクリル、またはハロ及び C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択で置換されている 4～6 員の単環式ヘテロシクリルであり、

または、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、以下の式：

50

【化 2 0】

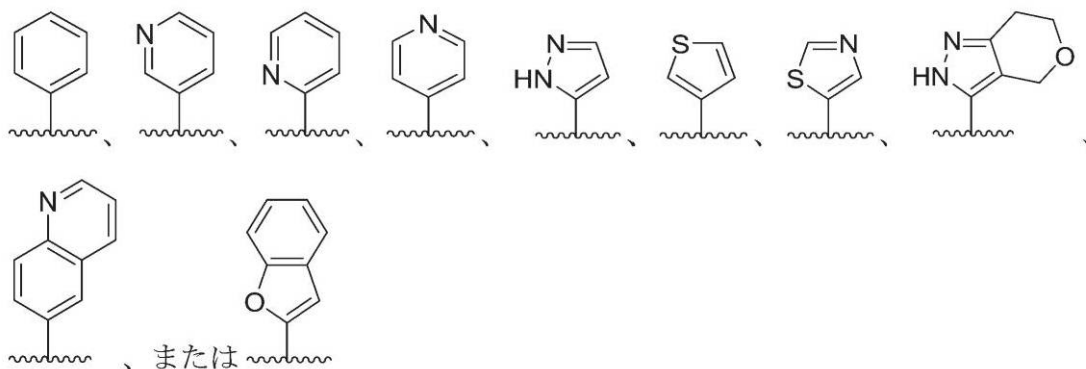


で表される基を形成し、これらのそれぞれは、1つまたは2つの R^4 で任意選択で置換され、

10

R^3 は、

【化 2 1】



20

であり、これらのそれぞれは、1～3つの R^5 で任意選択で置換されている、請求項 37 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

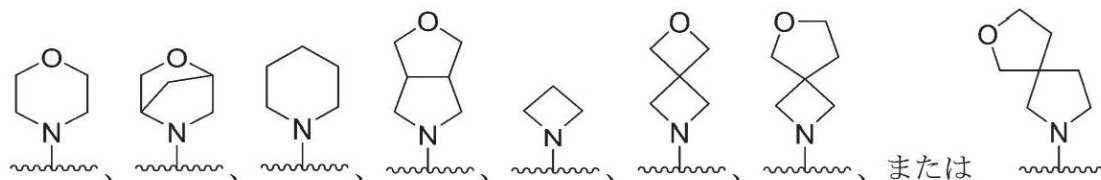
【請求項 4 0】

R^1 は、H または 1～3つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシで置換されている C_{1-3} アルキル、またはハロ及び C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意選択で置換されている4～6員の単環式ヘテロシクリルであり、

30

または、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、以下の式：

【化 2 2】



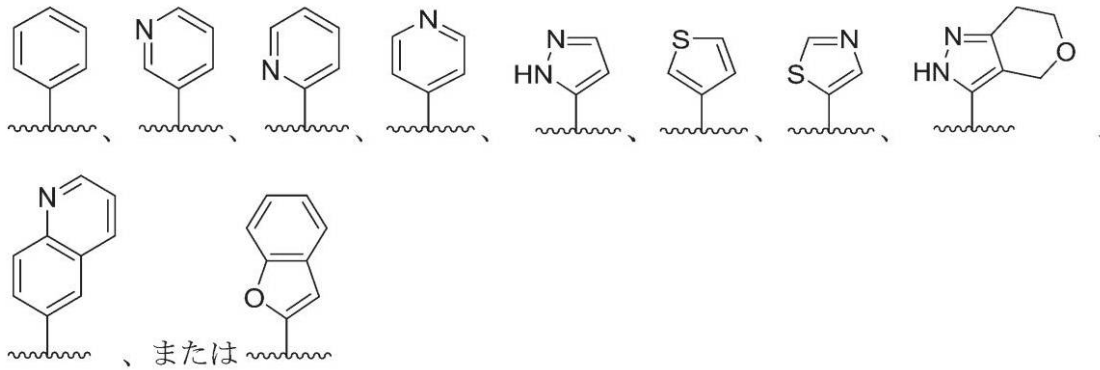
40

で表される基を形成し、これらのそれぞれは、1つまたは2つの R^4 で任意選択で置換され、

R^3 は、

50

【化 2 3】



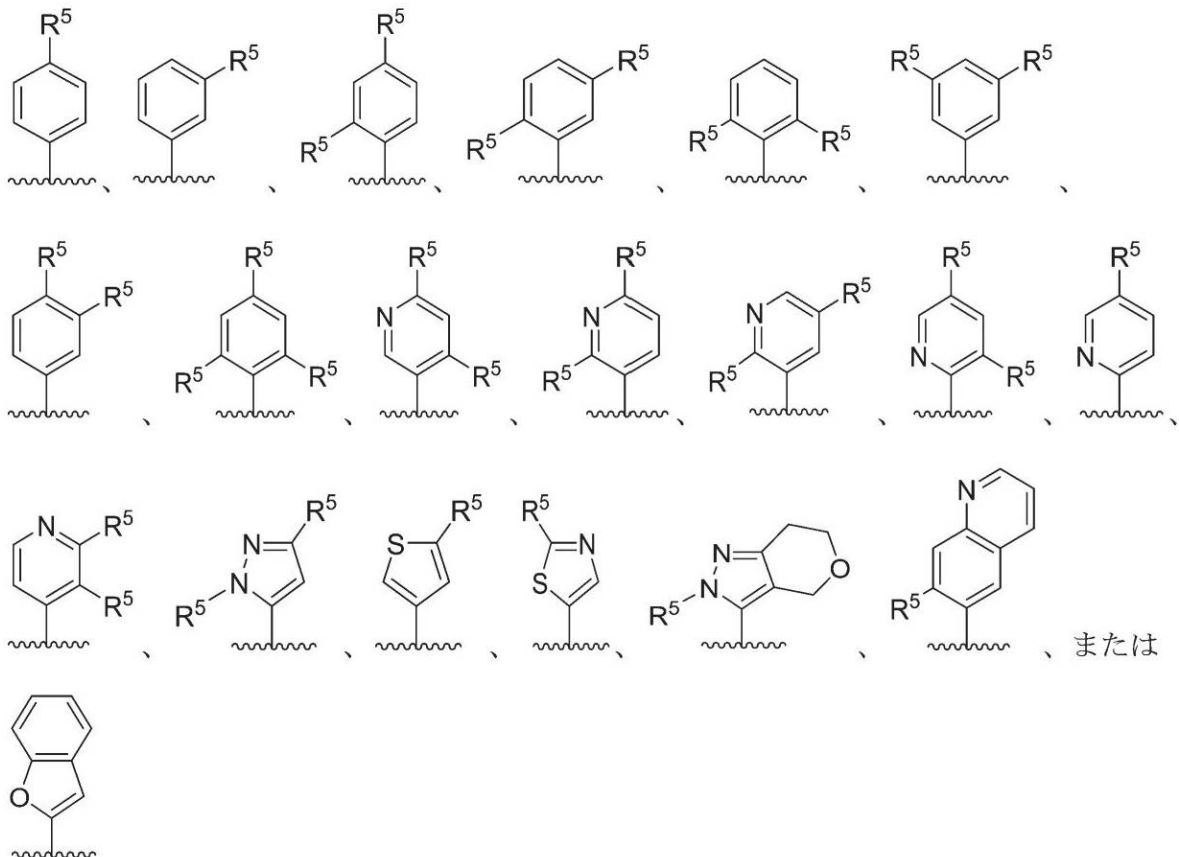
10

であり、これらのそれぞれは、1～3つの R^5 で任意選択で置換されている、請求項38に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項41】

R^3 は、以下の式：

【化 2 4】



20

30

40

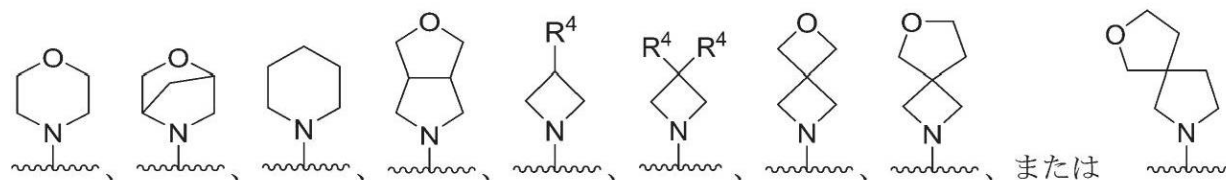
で表され、式中、

(1) R^1 は、Hまたは CH_3 であり、 R^2 は、2-メトキシエチル、オキサタン-3-イルメチル、3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、 $-CH_2-$ テトラヒドロピラニル、または2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルであり、または

(2) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、以下の式：

50

【化 2 7】



で表される基を形成する、請求項 37～40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 43】

R^4 は、出現ごとに、独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキル及び $-OR^{4a}$ から選択され、 R^{4a} は、H または C_{1-3} アルキルである、請求項 37～42 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 44】

R^4 は、出現ごとに、独立して、 $-OCH_3$ 、F、 $-OH$ 、または $-CH_3$ から選択される、請求項 43 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 45】

R^5 は、出現ごとに、独立して、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OR^{5a} 、及びハロから選択され、ここで、前記 C_{1-4} アルキルは、1～3 つの R^{5b} で任意選択で置換され、

20

R^{5a} は、H、 C_{3-6} シクロアルキル、または 1～3 つのハロで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、

R^{5b} は、出現ごとに、独立して、ハロ及び C_{1-3} アルコキシから選択される、請求項 37～44 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 46】

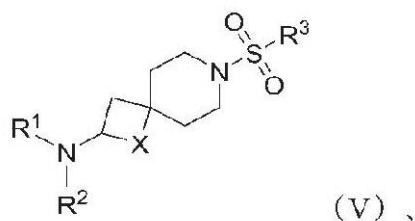
R^5 は、出現ごとに、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、F、Cl、 $-CH_2OCH_3$ 、シクロプロピル、及びシクロプロピルオキシから選択される、請求項 45 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 47】

前記化合物は、式 (V)：

【化 2 8】



40

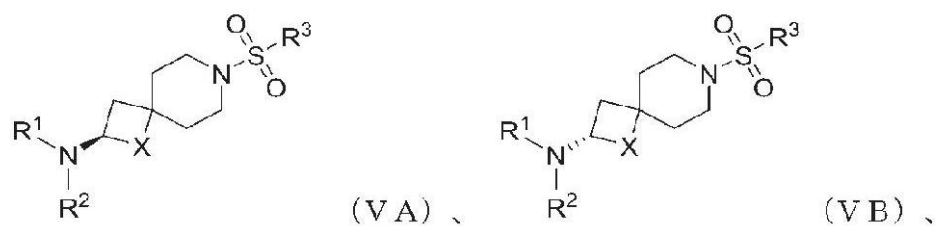
で表される、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

前記化合物は、式 (VA) または (VB)：

50

【化 2 9】



10

で表される、請求項 4 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

X は、 CH_2 である、請求項 4 7 または 4 8 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

R^3 は、フェニルまたは 5 または 6 員の単環式ヘテロアリールであり、ここで、前記フェニルまたは 5 または 6 員の単環式ヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、1～2つの置換基 R^5 で置換されている、請求項 4 7～4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

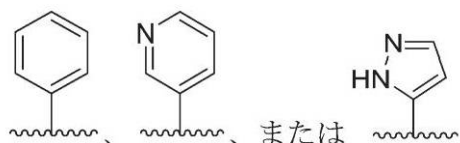
R^3 は、ピリジル、フェニル、及びピラゾリルからなる基から選択される、請求項 5 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 5 2】

R^3 は、以下の式：

【化 3 0】



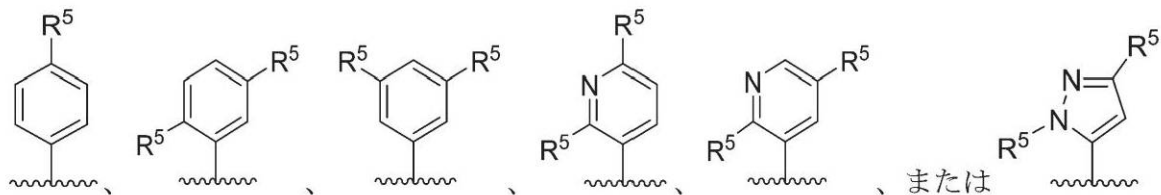
30

で表され、上記の式のそれぞれは、1～2つの R^5 で任意選択で置換されている、請求項 5 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 3】

R^3 は、以下の式：

【化 3 1】



40

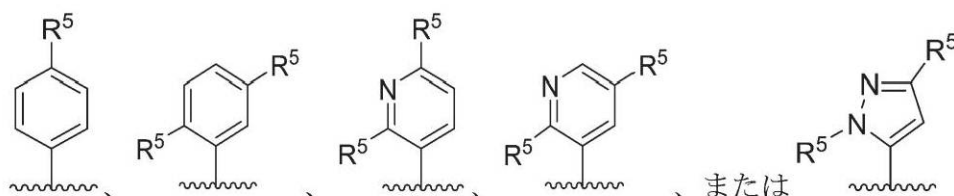
で表される、請求項 5 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 4】

R^3 は、以下の式：

50

【化 3 2】



10

で表される、請求項 5 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 5】

R^5 は、出現ごとに、独立して、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 OR^{5a} 、 C_{3-4} シクロアルキル、及びハロから選択され、ここで、前記 C_{1-4} アルキルは、1～3 つの R^{5b} で任意選択で置換され、

R^{5a} は、1～3 つのハロで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、

R^{5b} は、出現ごとに、ハロである、請求項 4 7～5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 6】

R^5 は、出現ごとに、独立して、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 OR^{5a} 、及びハロから選択され、ここで、前記 C_{1-4} アルキルは、1～3 つの R^{5b} で任意選択で置換され、

R^{5a} は、1～3 つのハロで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、

R^{5b} は、出現ごとに、ハロである、請求項 4 7～5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 7】

R^5 は、出現ごとに、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、シクロプロピル、及び $-CN$ から選択される、請求項 5 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 8】

R^5 は、出現ごとに、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-F$ 、及び $-CN$ から選択される、請求項 5 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 9】

R^1 及び R^2 がともに C_{1-6} アルキルである場合、前記 C_{1-6} アルキルのうちの少なくとも 1 つは、少なくとも 1 つの R^4 でさらに置換されている、請求項 4 7～5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 0】

R^1 は、H または C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシまたは 4～6 員のヘテロシクリルで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルである、請求項 4 7～5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 1】

R^1 は、H または C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルである、請求項 4 7～5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 2】

R^1 は、H または $-CH_3$ であり、 R^2 は、 $-CH_2CH_2OCH_3$ またはテトラヒドロピラニルである、請求項 6 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 3】

R^1 は、 $-CH_3$ であり、 R^2 は、 $-CH_2OCH_3$ である、請求項 6 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

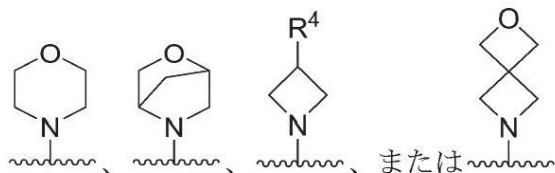
【請求項 6 4】

R¹ 及び R² は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4～6 員の単環式複素環または 6 または 7 員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R⁴ で任意選択で置換されている、請求項 4 7～5 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 5】

R¹ 及び R² は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、以下の式：

【化 3 3】



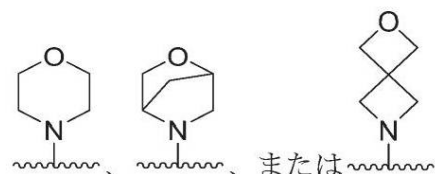
10

で表される基を形成する、請求項 6 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 6】

R¹ 及び R² は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、以下の式：

【化 3 4】



20

で表される基を形成する、請求項 6 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

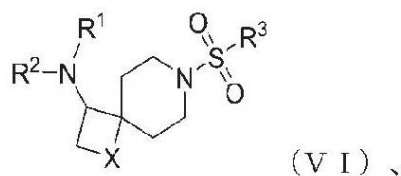
【請求項 6 7】

各 R⁴ は、独立して、-OH である、請求項 6 4～6 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 8】

前記化合物は、式 (V I)：

【化 3 5】



40

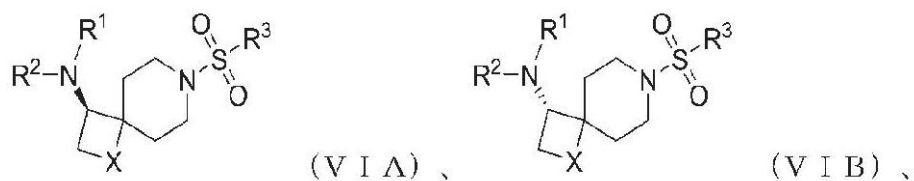
で表される、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 9】

前記化合物は、式 (V I A) または (V I B)：

50

【化 3 6】



で表される、請求項 6 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 7 0】

X は、O である、請求項 6 8 または 6 9 に記載の化合物。

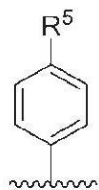
【請求項 7 1】

R³ は、1 ~ 2 つの R⁴ で任意選択で置換されているフェニルである、請求項 6 8 ~ 7 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 2】

R³ は、以下の式：

【化 3 7】



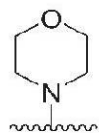
20

で表される、請求項 7 1 に記載の化合物。

【請求項 7 3】

R¹ 及び R² は、それらが結合している窒素原子と一緒に、以下の式：

【化 3 8】



30

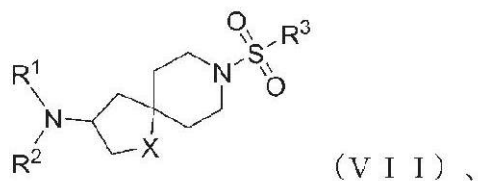
で表される基を形成する、請求項 6 8 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 4】

40

前記化合物は、式 (V I I)：

【化 3 9】



50

で表され、式中、

Xは、O、CH₂、または結合であり、

R¹は、Hであり、R²は、4～6員の単環式ヘテロシクリルまたは6～10員の二環式ヘテロシクリルであり、

またはR¹及びR²は、それらが結合しているN原子と一緒に、4～7員の単環式複素環または6～10員の二環式複素環を形成し、

R³は、フェニルまたは5または6員の単環式ヘテロアリアルであり、これらのそれぞれは、1つまたは2つのR⁵で任意選択で置換され、

各R⁵は、独立して、C₁～3アルキル、C₁～3ハロアルキル、C₃～4シクロアルキル、OR^{5a}、シアノ、及びハロから選択され、

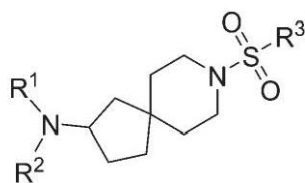
R^{5a}は、C₁～3ハロアルキルである、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

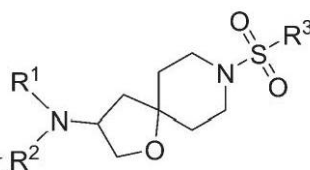
【請求項75】

前記化合物は、(III)または(IV)：

【化40】



(III)、または



(IV)、

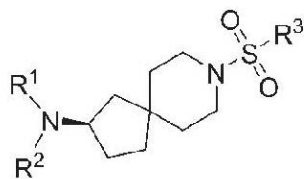
20

で表される、請求項74に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

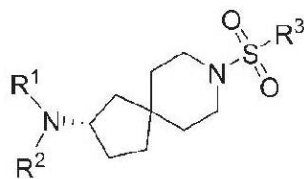
【請求項76】

前記化合物は、式(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)：

【化41】

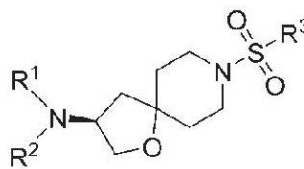


(IIIA)、

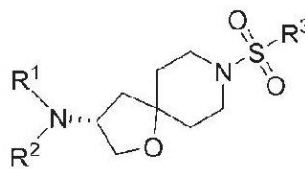


(IIIB)、

30



(IVA)、または



(IVB)、

40

で表される、請求項75に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項77】

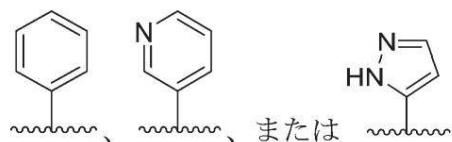
R³は、フェニル、ピラゾリル、またはピリジニルであり、これらのそれぞれは、1つまたは2つのR⁵で任意選択で置換されている、請求項74～76のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項78】

R³は、以下の式：

50

【化 4 2】



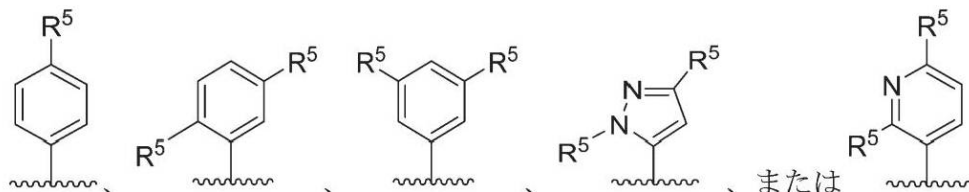
で表され、上記の式のそれぞれは、1～2つの R^5 で任意選択で置換されている、請求項77に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 7 9】

R^3 は、以下の式：

【化 4 3】



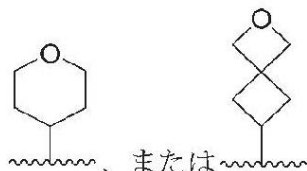
20

で表される、請求項77に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 0】

(1) R^2 は、以下の式：

【化 4 4】

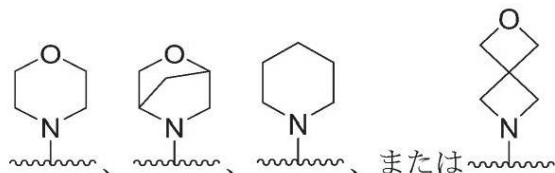


30

で表され、または

(2) R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、以下の式：

【化 4 5】



40

で表される基を形成する、請求項74～79のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 1】

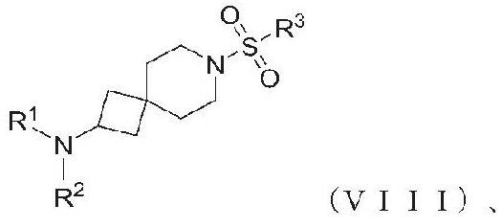
各 R^5 は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、及び $-OCHF_2$ から選択される、請求項74～79のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 8 2】

前記化合物は、式 (V I I I) :

【化 4 6】



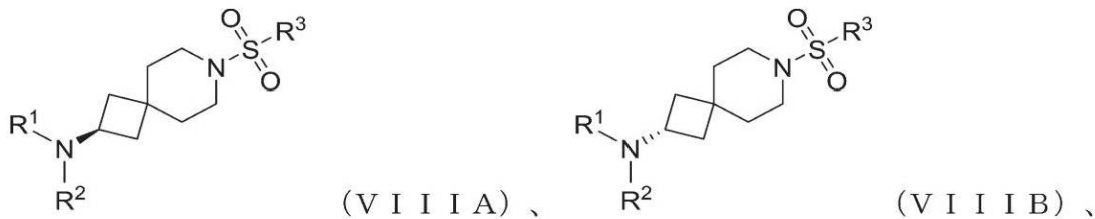
10

で表される、請求項 7 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 3】

前記化合物は、式 (V I I I A) または (V I I I B) :

【化 4 7】



20

で表される、請求項 8 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 4】

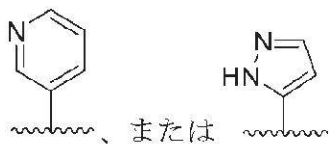
R^3 は、ピラゾリルまたはピリジニルであり、これらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R^5 で任意選択で置換されている、請求項 7 4、8 2、または 8 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 8 5】

R^3 は、以下の式 :

【化 4 8】



40

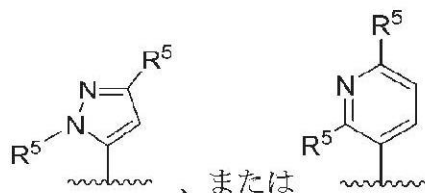
で表され、上記の式のそれぞれは、1 ~ 2 つの R^5 で任意選択で置換されている、請求項 8 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 6】

R^3 は、以下の式 :

50

【化 4 9】



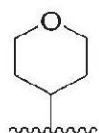
で表される、請求項 8 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 8 7】

(1) R^2 は、以下の式：

【化 5 0】

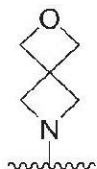


20

で表され、または

(2) R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、以下の式：

【化 5 1】



30

で表される基を形成する、請求項 7 4、または 8 2 ～ 8 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 8】

各 R^5 は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、及びシクロプロピルから選択される、請求項 7 4、または 8 2 ～ 8 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 9】

前記化合物は、以下から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

40

【表 1-1】

8- (ベンゾフラン-2-イルスルホニル) -3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

8- ((3-クロロ-5- (メトキシメチル) フェニル) スルホニル) -3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

2- ((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) -3- (トリフルオロメトキシ) フェノール、

8- ((4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) スルホニル) -3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

8- ((5-メチルチオフェン-3-イル) スルホニル) -3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

(R) -または (S) -8- ((1-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

8- ((4-フルオロフェニル) スルホニル) -3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

4- ((3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) -3-クロロベンゾニトリル、

6- (8- ((3-フルオロ-4-メトキシフェニル) スルホニル) -8-アザスピロ [4, 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

3- ((2- (2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル) -8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

6- (8- ((4-フルオロフェニル) スルホニル) -8-アザスピロ [4, 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

3- ((2- (2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル) -8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) -5-フルオロベンゾニトリル、

8- ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) -3- (ピペリジン-1-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

4-メチル-3- ((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

(R) -4-メチル-3- ((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

(S) -4-メチル-3- ((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

4-フルオロ-3- ((3- (ピペリジン-1-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

8- ((2-メチル-4- (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) -3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

8- ((2-フルオロ-5-メチルフェニル) スルホニル) -3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

8 - ((2, 5-ジフルオロフェニル) スルホニル) - 3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) - 3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

4 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

(R) - 4 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

(S) - 4 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

4 - (8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

2-メチル-3 - ((2-モルホリノ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) スルホニル) - 2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [4, 3-c] ピラゾール、

4 - (8 - ((3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

4 - (8 - ((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

5 - (8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1R, 4R) - 5 - (8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

8 - ((4, 6-ジメチルピリジン-3-イル) スルホニル) - 3 - (2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 3 - (2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - (2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

(S) - 8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - ((R) - 2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

(S) - 8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - ((S) - 2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

(R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - ((R) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

(R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - ((S) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

4 - (8 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (8 - ((5 - シクロプロポキシピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (8 - ((3 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (7 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (7 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (7 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (7 - ((3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (8 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [ビスクロ [3. 2. 1] オクタン - 3, 1' - シクロブタン] - 3' - イル) モルホリン、

7 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - モルホリノ - 1 - オキサ - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン、

8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - アミン、

8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - アミン、

8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - アミン、

2 - (8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン、

4 - フルオロ - 3 - ((3 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

3 - ((3 - ((1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 4 - フルオロベンゾニトリル、

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

3 - ((3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 4 - フルオロベンゾニトリル、

4 - フルオロ - 3 - ((3 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

3 - ((3 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 4 - フルオロベンゾニトリル、

8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - 3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、
1 - (8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール、

8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、

1 - (8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - オール、

(R) - 1 - (8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - オール、

(S) - 1 - (8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - オール、

8 - ((2 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - モルホリノ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

8 - ((2 - シクロプロピルチアゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

8 - ((3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

(R) - 6 - (8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

(S) - 6 - (8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

8 - ((3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

8 - ((3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

8- ((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -N- (2-メトキシエチル) -N-メチル-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、

8- ((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8- ((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

(R) -8- ((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

(S) -8- ((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

3- ((3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) スルホニル) -4-クロロベンゾニトリル、

8- ((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) -N- (2-メトキシエチル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、

8- ((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) -N- (2-メトキシエチル) -N- (メチル-d 3) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、

8- ((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) -N- (2-メトキシエチル) -N-メチル-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、
6- (8- ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

(R) -6- (8- ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

(S) -6- (8- ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

8- ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) -3- (6-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8- ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) -3- (2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - ((3 a R, 6 a S) - テトラヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4, 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

(S) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - ((R) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4, 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

10

(S) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - ((S) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4, 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

(R) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - ((R) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4, 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

(S) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - ((S) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4, 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

20

4 - (7 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (7 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

6 - (7 - ((6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

6 - (7 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

30

6 - (7 - ((6 - クロロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

6 - (7 - ((4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

6 - (7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

40

【表 1 - 7】

6 - (7 - ((3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

5 - (7 - ((6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1 R, 4 R) - 5 - (7 - ((6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

10

5 - (7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1 R, 4 R) - 5 - (7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - アミン、

20

7 - ((4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - アミン、

1 - (8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール、

(R) - 3 - ((2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、

(S) - 3 - ((2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、

30

(1 R, 4 R) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1 S, 4 S) - 5 - ((R) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1 R, 4 R) - 5 - ((R) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

40

【表 1 - 8】

(1S, 4S) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) - 2 - オキサ-5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1S, 4S) - 5 - ((S) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) - 2 - オキサ-5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1S, 4S) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) - 2 - オキサ-5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

7 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - N - (2-メトキシエチル) - N-メチル-7-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-アミン、

6 - (7 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) - 2 - オキサ-6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

6 - (7 - ((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) - 2 - オキサ-6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

(1R, 4R) - 5 - (7 - ((6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) - 2 - オキサ-5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

1 - (7 - ((2-メチル-6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) アゼチジン-3-オール、

3 - ((2 - (2-オキサ-6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、

3 - (((S) - 2 - ((1R, 4R) - 2 - オキサ-5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、

3 - フルオロ-5 - ((3 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) - 1 - オキサ-8 - アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

1 - (8 - ((2-メトキシ-6-メチル-2H-1,1,2-ピリジン-5-イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) アゼチジン-3-オール、

8 - ((2-メトキシ-6-メチル-2H-1,1,2-ピリジン-5-イル) スルホニル) - N - (2-メトキシエチル) - N-メチル-8 - アザスピロ [4. 5] デカン-2-アミン、

6 - (8 - ((5 - (トリフルオロメチル) フラン-3-イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) - 2 - オキサ-6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

6 - (8 - ((7-フルオロキノリン-6-イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) - 2 - オキサ-6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

10

20

30

40

50

【表 1-9】

6-(8-(キノリン-3-イルスルホニル))-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 3-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) スルホニル)-2-フルオロベンゾニトリル、
 6-(8-((2-メチルフラン-3-イル) スルホニル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6-(8-((5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6-(8-((2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ-6-イル) スルホニル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6-(8-((4-エトキシフェニル) スルホニル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6-(8-((5, 6-ジメチルピリジン-3-イル) スルホニル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6-(8-((6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6-(8-((2-エチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) スルホニル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6-(8-((2-メトキシピリジン-4-イル) スルホニル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6-(8-((5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) スルホニル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 8-((5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、
 6-(8-((5-(トリフルオロメトキシ) ピリジン-2-イル) スルホニル)-8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 8-((5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、
 8-((2, 4-ジメチルフェニル) スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、
 8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

10

20

30

40

50

【表 1-10】

Rac-8-((3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン、

(R)-8-((3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン、

(S)-8-((3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン、

7-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-アミン、

6-(7-((6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(7-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(7-((1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(8-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(8-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

4-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)スルホニル)-3-クロロベンゾニトリル、

5-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)スルホニル)-2-フルオロベンゾニトリル、

5-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)スルホニル)-2-メチルベンゾニトリル、

6-(8-((2-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(8-((6-イソプロポキシピリジン-3-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(8-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

6 - (8 - ((5 - フルオロキノリン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、
 6 - (8 - ((3 - フルオロキノリン - 6 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、
 6 - (8 - ((4 - シクロプロポキシフェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、
 6 - (8 - (ベンゾフラン - 6 - イルスルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、
 8 - ((2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) スルホニル) - N - メチル - N - (2 - オキサスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、
 8 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (2 - オキサスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、
 8 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、
 8 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - N - (2 - オキサスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、
 N - メチル - 8 - ((4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) スルホニル) - N - (2 - オキサスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、
 (S) - 4 - フルオロ - 3 - ((3 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリル、
 6 - (8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、
 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - (6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、及び
 6 - (8 - (キノリン - 7 - イルスルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

10

20

30

40

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9 0】

請求項 1 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 9 1】

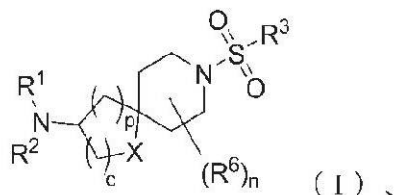
エモパミル結合タンパク質によって媒介される疾患を治療する方法であって、対象に、有効量の請求項 1 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは請求項 9 0 に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 9 2】

50

エモパミル結合タンパク質によって媒介される疾患を治療する方法であって、対象に、有効量の式 (I) :

【化 5 2】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法【式中、

XはO、CH₂、または結合であり、但し、Xが結合である場合、p及びqは1であり、pは0または1であるが、但し、pが0の場合、qは1であることを条件とし、qは0または1であるが、但し、qが0の場合、pは1であることを条件とし、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、H、C₁–6アルキル、C₃–8シクロアルキル、C₃–8シクロアルケニル、6～10員の二環式複素環、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルから選択され、ここで、前記C₁–6アルキル、C₃–8シクロアルキル、C₃–8シクロアルケニル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、1つ以上のR⁴で置換され、但し、R¹及びR²の少なくとも1つはHではなく、

20

または、R¹及びR²は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、4～7員の単環式複素環または6～10員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1つ以上のR⁴で任意選択で置換され、

各R⁴は、独立して、OR^{4a}、ハロ、C₁–3アルキル、C₃–8シクロアルキル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルから選択され、

R^{4a}は、H及びC₁–3アルキルから選択され、ここで、前記C₁–3アルキルは、1つ以上のハロで任意選択で置換され、

R³は、フェニル、5または6員の単環式ヘテロアリール、9または10員の二環式ヘテロアリール、または6～10員の二環式複素環であり、ここで、前記フェニル、5または6員の単環式ヘテロアリール、9または10員の二環式ヘテロアリール、及び6～10員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1つ以上の置換基R⁵で置換され、

30

各R⁵は、独立して、C₁–3アルキル、C₃–6シクロアルキル、OR^{5a}、シアノ、ハロ、及び5または6員の単環式ヘテロアリールから選択され、ここで、前記C₁–3アルキル、C₃–6シクロアルキル、及びヘテロアリールは、1つ以上のR^{5b}で任意選択で置換され、

R^{5a}は、H、C₁–3アルキル、及びC₃–6シクロアルキルから選択され、ここで、前記C₁–3アルキルは、1つ以上のハロで任意選択で置換され、

R^{5b}は、OR^{5a}、C₁–3アルキル、シアノ、及びハロから選択され、

40

R⁶は、出現ごとに、独立して、ハロまたはC₁–3アルキルであるか、または2つのR⁶が一緒に–C₁–3アルキレンを形成し、

nは、0、1、または2であり、

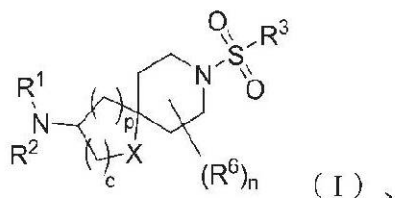
mは、0、1、または2である】。

【請求項 9 3】

エモパミル結合タンパク質によって媒介される疾患を治療する方法であって、対象に、有効量の式 (I) :

50

【化 5 3】



(I)、

10

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法
 [式中、

X は O 、 CH_2 、または結合であり、但し、 X が結合である場合、 p 及び q は 1 であり、
 p は 0 または 1 であるが、但し、 p が 0 の場合、 q は 1 であることを条件とし、

q は 0 または 1 であるが、但し、 q が 0 の場合、 p は 1 であることを条件とし、

R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、及び 4～6 員の単環式ヘテロシクリルから選択され、ここで、
 前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、及び 4～6 員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、1 つ以上の R^4 で置換され、但し、
 R^1 及び R^2 の少なくとも 1 つは H ではなく、

20

または、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4～7 員の単環式複素環または 6～10 員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1 つ以上の R^4 で任意選択で置換され、

R^4 は、 OR^{4a} 、ハロ、 C_{1-3} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキルから選択され、

R^{4a} は、 H 及び C_{1-3} アルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキルは、1 つ以上のハロで任意選択で置換され、

R^3 は、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、または 6～10 員の二環式複素環であり、ここで、前記フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、及び 6～10 員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1 つ以上の置換基 R^5 で置換され、

30

R^5 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OR^{5a} 、シアノ、ハロ、及び 5 または 6 員の単環式ヘテロアリールから選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及びヘテロアリールは、1 つ以上の R^{5b} で任意選択で置換され、

R^{5a} は、 H 、 C_{1-3} アルキル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ここで、前記 C_{1-3} アルキルは、1 つ以上のハロで任意選択で置換され、

R^{5b} は、 OR^{5a} 、 C_{1-3} アルキル、シアノ、及びハロから選択され、

R^6 は、出現ごとに、独立して、ハロまたは C_{1-3} アルキルであるか、または 2 つの R^6 が一緒に $-\text{C}_{1-3}$ アルキレンを形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

40

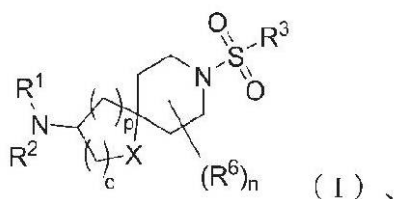
m は、0、1、または 2 である]。

【請求項 9 4】

対象における自己免疫疾患を治療する方法であって、前記対象に、有効量の式 (I)：

50

【化 5 4】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法
【式中、

XはO、CH₂、または結合であり、但し、Xが結合である場合、p及びqは1であり、
pは0または1であるが、但し、pが0の場合、qは1であることを条件とし、

qは0または1であるが、但し、qが0の場合、pは1であることを条件とし、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、H、C₁–6アルキル、C₃–8シクロアルキル、C₃–8シクロアルケニル、6～10員の二環式複素環、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルから選択され、ここで、前記C₁–6アルキル、C₃–8シクロアルキル、C₃–8シクロアルケニル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、1つ以上のR⁴で置換され、但し、R¹及びR²の少なくとも1つはHではなく、

20

または、R¹及びR²は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、4～7員の単環式複素環または6～10員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1つ以上のR⁴で任意選択で置換され、

各R⁴は、独立して、OR^{4a}、ハロ、C₁–3アルキル、C₃–8シクロアルキル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルから選択され、

R^{4a}は、H及びC₁–3アルキルから選択され、ここで、前記C₁–3アルキルは、1つ以上のハロで任意選択で置換され、

R³は、フェニル、5または6員の単環式ヘテロアリール、9または10員の二環式ヘテロアリール、または6～10員の二環式複素環であり、ここで、前記フェニル、5または6員の単環式ヘテロアリール、9または10員の二環式ヘテロアリール、及び6～10員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1つ以上の置換基R⁵で置換され、

30

各R⁵は、独立して、C₁–3アルキル、C₃–6シクロアルキル、OR^{5a}、シアノ、ハロ、及び5または6員の単環式ヘテロアリールから選択され、ここで、前記C₁–3アルキル、C₃–6シクロアルキル、及びヘテロアリールは、1つ以上のR^{5b}で任意選択で置換され、

R^{5a}は、H、C₁–3アルキル、及びC₃–6シクロアルキルから選択され、ここで、前記C₁–3アルキルは、1つ以上のハロで任意選択で置換され、

R^{5b}は、OR^{5a}、C₁–3アルキル、シアノ、及びハロから選択され、

R⁶は、出現ごとに、独立して、ハロまたはC₁–3アルキルであるか、または2つのR⁶が一緒に–C₁–3アルキレンを形成し、

40

nは、0、1、または2であり、

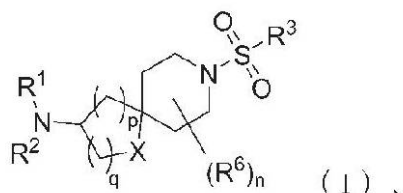
mは、0、1、または2である】。

【請求項 9 5】

対象における自己免疫疾患を治療する方法であって、前記対象に、有効量の式（I）：

50

【化 5 5】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法
 [式中、

XはO、CH₂、または結合であり、但し、Xが結合である場合、p及びqは1であり、
 pは0または1であるが、但し、pが0の場合、qは1であることを条件とし、
 qは0または1であるが、但し、qが0の場合、pは1であることを条件とし、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、H、C₁–6アルキル、C₃–8シクロアルキル、C₃–8シクロアルケニル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルから選択され、ここで、
 前記C₁–6アルキル、C₃–8シクロアルキル、C₃–8シクロアルケニル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、1つ以上のR⁴で置換され、但し、
 R¹及びR²の少なくとも1つはHではなく、

20

または、R¹及びR²は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、4～7員の単環式複素環または6～10員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1つ以上のR⁴で任意選択で置換され、

R⁴は、OR^{4a}、ハロ、C₁–3アルキル、またはC₃–8シクロアルキルから選択され、

R^{4a}は、H及びC₁–3アルキルから選択され、ここで、前記C₁–3アルキルは、1つ以上のハロで任意選択で置換され、

R³は、フェニル、5または6員の単環式ヘテロアリール、9または10員の二環式ヘテロアリール、または6～10員の二環式複素環であり、ここで、前記フェニル、5または6員の単環式ヘテロアリール、9または10員の二環式ヘテロアリール、及び6～10員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1つ以上の置換基R⁵で置換され、

30

R⁵は、C₁–3アルキル、C₃–6シクロアルキル、OR^{5a}、シアノ、ハロ、及び5または6員の単環式ヘテロアリールから選択され、ここで、前記C₁–3アルキル、C₃–6シクロアルキル、及びヘテロアリールは、1つ以上のR^{5b}で任意選択で置換され、

R^{5a}は、H、C₁–3アルキル、及びC₃–6シクロアルキルから選択され、ここで、前記C₁–3アルキルは、1つ以上のハロで任意選択で置換され、

R^{5b}は、OR^{5a}、C₁–3アルキル、シアノ、及びハロから選択され、

R⁶は、出現ごとに、独立して、ハロまたはC₁–3アルキルであるか、または2つのR⁶が一緒に–C₁–3アルキレンを形成し、

nは、0、1、または2であり、

40

mは、0、1、または2である】。

【請求項 9 6】

前記自己免疫疾患は、多発性硬化症である、請求項 9 1～9 5のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記化合物または医薬組成物は、前記対象において新しいミエリン鞘を修復または形成する、請求項 9 6に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

50

関連出願

本出願は、米国特許法第 119 条 (e) に基づいて、2022 年 2 月 14 日に出願された米国仮出願第 63 / 309, 923 号に対する出願日の利益を主張する。前述の出願の全内容が、参照によって本明細書に明示的に組み込まれる。

【0002】

本開示は、エモパミル結合タンパク質 (EBP) の阻害剤、及びその薬学的に許容される塩、これらの化合物の組成物、それらの調製プロセス、疾患の治療におけるそれらの使用、医薬調製物の製造のために薬学的に許容される担体と任意選択で組み合わせたそれらの使用、疾患の治療における医薬調製物の使用、及び EBP 阻害剤を温血動物、特にヒトに投与することを含む疾患を治療する方法に関する。

10

【背景技術】

【0003】

エモパミル結合タンパク質 (EBP) は、ステロール分子内の二重結合を異性化し、その二重結合を 8~9 位から 7~8 位に移動させる $\Delta 8 - \Delta 7$ ステロールイソメラーゼ酵素である。具体的には、EBP は、コレステロールの生合成の間に、チモステノールからラトステロール、またはチモステロールからデヒドロラトステロールのいずれかを変換する (Silve et al., 1996, J Biol Chem. 271 (37), 22434-22440)。8~9 個の不飽和ステロールの蓄積が、オリゴデンドロサイト形成及び再ミエリン化を活性化することが示されている (Hubler et al., 2019, Nature 560 (7718), 372-376)。

20

【0004】

ミエリンは、神経細胞軸索の周囲に保護層 (ミエリン鞘) を形成し、軸索を絶縁する脂質ベースの分子である。脱髄疾患、またはミエリン関連疾患は、これらのミエリン鞘が損傷し、分解され、または厚さが減少して生じる。ミエリン鞘の喪失により、脳からの電子信号が妨害され、またこれにより、神経損傷、視力喪失、しびれ感、筋力低下、認知機能低下、運動機能の喪失、及び他の同様の症状につながり得る。多発性硬化症などの一部のミエリン関連疾患では、対象の免疫系が自身のミエリン鞘を標的とし、それを破壊する。ミエリン鞘を修復及び再生する能力が、これらのミエリン関連疾患を治療するための鍵である。EBP の阻害は、8~9 ステロールを変換するその機能により、その阻害がこれらの 8~9 ステロール出発物質の増加につながるため、再ミエリン化を活性化するための潜在的な標的である (Theodoropoulos et al., 2020, J. Am. Chem. Soc., 142, (13), 6128-6138)。

30

【0005】

再ミエリン化におけるその役割に加えて、EBP はまた、コレステロールなどの必須脂質の減少により、ある特定の大腸癌における重要な酵素であることも示されている (Theodoropoulos et al., 2020, J. Am. Chem. Soc., 142, (13), 6128-6138)。

【0006】

したがって、EBP 阻害に応答する疾患または障害を治療するための潜在的な治療薬として、EBP 阻害剤が必要とされている。

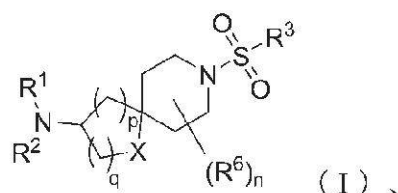
40

【発明の概要】

【0007】

本開示は、EBP 阻害剤である化合物を提供する。第 1 の態様では、本開示は、式 I を有する化合物：

【化 1】



またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、

10

XはO、CH₂、または結合であり、但し、Xが結合である場合、p及びqは1であり、pは0または1であるが、但し、pが0の場合、qは1であることを条件とし、qは0または1であるが、但し、qが0の場合、pは1であることを条件とし、

R¹及びR²は、それぞれ独立して、H、C₁–6アルキル、C₃–8シクロアルキル、C₃–8シクロアルケニル、6～10員の二環式複素環、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルから選択され、ここで、C₁–6アルキル、C₃–8シクロアルキル、C₃–8シクロアルケニル、6～10員の二環式複素環、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、1つ以上のR⁴で置換され、但し、R¹及びR²の少なくとも1つはHではなく、

または、R¹及びR²は、それらが結合しているN原子と一緒に、4～7員の単環式複素環または6～10員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1つ以上のR⁴で任意選択で置換され、

20

各R⁴は、独立して、OR^{4a}、ハロ、C₁–3アルキル、C₃–8シクロアルキル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルから選択され、

R^{4a}は、H及びC₁–3アルキルから選択され、ここで、C₁–3アルキルは、1つ以上のハロで任意選択で置換され、

R³は、フェニル、5または6員の単環式ヘテロアリール、9または10員の二環式ヘテロアリール、または6～10員の二環式複素環であり、ここで、フェニル、5または6員の単環式ヘテロアリール、9または10員の二環式ヘテロアリール、及び6～10員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1つ以上のR⁵で置換され、

30

各R⁵は、独立して、C₁–3アルキル、C₃–6シクロアルキル、OR^{5a}、シアノ、ハロ、及び5または6員の単環式ヘテロアリールから選択され、ここで、C₁–3アルキル、C₃–6シクロアルキル、及びヘテロアリールは、1つ以上のR^{5b}で任意選択で置換され、

R^{5a}は、H、C₁–3アルキル、及びC₃–6シクロアルキルから選択され、ここで、C₁–3アルキルは、1つ以上のハロで任意選択で置換され、

R^{5b}は、OR^{5a}、C₁–3アルキル、シアノ、及びハロから選択され、

R⁶は、出現ごとに、独立して、ハロまたはC₁–3アルキルであるか、または2つのR⁶が一緒に–C₁–3アルキレンを形成し、

nは、0、1、または2であり、

40

mは、0、1、または2である。

【0008】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、以下の表Iに列挙された化合物のいずれでもない。

【0009】

本開示の別の態様は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び医薬担体を含む医薬組成物に関する。

【0010】

さらに別の態様では、本開示は、対象におけるEBPの阻害に応答する疾患または障害を治療する方法であって、該対象に対して、有効量の少なくとも1つの本明細書に記載さ

50

れる化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、多発性硬化症を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ミエリン関連障害を有する対象におけるミエリン化を促進するための方法を提供する。

【0011】

本開示の別の態様は、EBPの阻害に応答する疾患または障害の治療のための医薬品の製造のための、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。また、EBPの阻害に応答する疾患または障害の治療における使用のための、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩も提供する。

10

【発明を実施するための形態】

【0012】

本開示は、多発性硬化症または他のミエリン関連障害など、EBP機能／活性の媒介を介した疾患または障害の治療に有用であり得る化合物及びその医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、EBP阻害剤である。

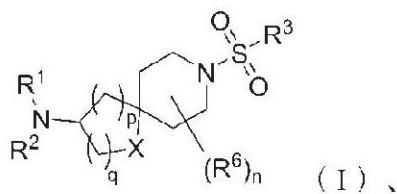
【0013】

化合物及び組成物

第1の態様では、本開示は、式(I)の化合物：

【化2】

20



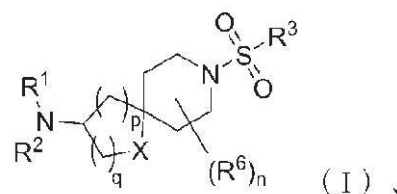
またはその薬学的に許容される塩を提供し、式(I)中の可変要素は、上記の第1の実施形態に定義されているとおりである。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、以下の表Iに列挙された化合物のいずれでもない。

30

【0014】

第1の実施形態では、本開示は、式Iを有する化合物：

【化3】



40

またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、

XはO、CH₂、または結合であり、但し、Xが結合である場合、p及びqは1であり、pは0または1であるが、但し、pが0の場合、qは1であることを条件とし、qは0または1であるが、但し、qが0の場合、pは1であることを条件とし、R¹及びR²は、それぞれ独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルケニル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルから選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルケニル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、1つ以上のR⁴で置換され、但し、R¹及びR²の少なくとも1つはHではなく、

50

または、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4～7 員の単環式複素環または 6～10 員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1 つ以上の R^4 で任意選択で置換され、

R^4 は、 OR^{4a} 、ハロ、 C_{1-3} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキルから選択され、

R^{4a} は、H 及び C_{1-3} アルキルから選択され、ここで、 C_{1-3} アルキルは、1 つ以上のハロで任意選択で置換され、

R^3 は、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、または 6～10 員の二環式複素環であり、ここで、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、及び 6～10 員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1 つ以上の置換基 R^5 で置換され、

10

R^5 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OR^{5a} 、シアノ、ハロ、及び 5 または 6 員の単環式ヘテロアリールから選択され、ここで、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及びヘテロアリールは、1 つ以上の R^{5b} で任意選択で置換され、

R^{5a} は、H、 C_{1-3} アルキル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ここで、 C_{1-3} アルキルは、1 つ以上のハロで任意選択で置換され、

R^{5b} は、 OR^{5a} 、 C_{1-3} アルキル、シアノ、及びハロから選択され、

R^6 は、出現ごとに、独立して、ハロまたは C_{1-3} アルキルであるか、または 2 つの R^6 が一緒に $-C_{1-3}$ アルキレンを形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

20

m は、0、1、または 2 である。

【0015】

いくつかの実施形態では、第 1 の態様または第 1 の実施形態に記載されている式 (I) の化合物は、以下の表 I に列挙された化合物のいずれでもない。

【0016】

第 2 の実施形態では、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、

(i) X が O である場合、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、非置換モルホリン、非置換ピロリジン、または非置換 N-メチルピペラジンを形成し、

R^3 は、それぞれ任意選択で、1 つ以上の置換基 R^5 で置換されている、9 または 10 員の二環式ヘテロアリールまたは 6～10 員の二環式複素環、またはフェニル、あるいは少なくとも 2 つの R^5 基または OR^{5a} である 1 つの R^5 基でそれぞれ置換されている、5 または 6 員の単環式ヘテロアリールから選択され、

30

(ii) X が O である場合、 R^1 及び R^2 はともに C_{1-6} アルキルであり、 R^1 及び R^2 で表される C_{1-6} アルキルのうちの少なくとも 1 つは、 OR^{4a} 、ハロ、及び C_{3-8} シクロアルキルから選択される 1 つ以上の R^4 で置換され、

(iii) X が結合である場合、 R^1 及び R^2 はともに C_{1-6} アルキルであり、 R^1 及び R^2 で表される C_{1-6} アルキルのうちの少なくとも 1 つは、1 つ以上の R^4 で置換され、または

(iv) p が 0 である場合、q は 1 であり、X は O である。代替的な第 2 の実施形態では、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、式中、

40

(i) X が O である場合、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、非置換モルホリン、非置換ピロリジン、または非置換 N-メチルピペラジンを形成し、 R^3 は、それぞれ任意選択で、1 つ以上の置換基 R^5 で置換されている、9 または 10 員の二環式ヘテロアリールまたは 6～10 員の二環式複素環、またはフェニル、あるいは少なくとも 2 つの R^5 基または OR^{5a} である 1 つの R^5 基でそれぞれ置換されている、5 または 6 員の単環式ヘテロアリールから選択され、

(ii) X が O である場合、 R^1 及び R^2 はともに C_{1-6} アルキルであり、 R^1 及び R^2 で表される C_{1-6} アルキルのうちの少なくとも 1 つは、 OR^{4a} 、ハロ、 C_{3-8} シクロアルキル、及び 4～6 員の単環式ヘテロシクリルから選択される 1 つ以上の R^4 で置換され、

(iii) X が結合である場合、 R^1 及び R^2 はともに C_{1-6} アルキルであり、 R^1 及び R^2 で表される C_{1-6} アルキルのうちの少なくとも 1 つは、1 つ以上の R^4 で置換され、または

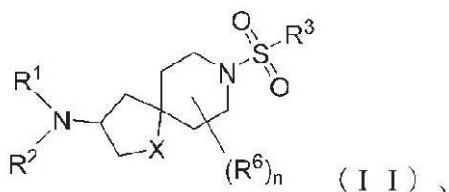
(iv) p が 0 である場合、q は 1 であり、X は O である。

50

【 0 0 1 7 】

第 3 の実施形態では、本開示の化合物は、式 (I I) :

【 化 4 】



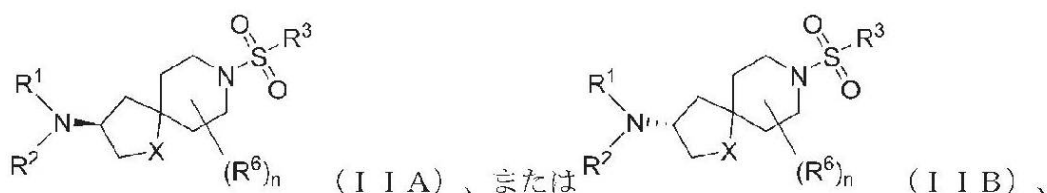
10

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式 (I I) 中の可変要素は、上記の第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に定義されているとおりである。

【 0 0 1 8 】

第 4 の実施形態では、本開示の化合物は、式 (I I A) または (I I B) :

【 化 5 】



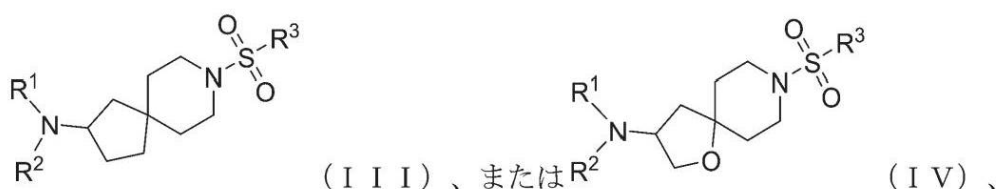
20

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式 (I I A) 及び (I I B) 中の可変要素は、上記の第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に定義されているとおりである。

【 0 0 1 9 】

第 5 の実施形態では、本開示の化合物は、式 (I I I) または (I V) :

【 化 6 】



30

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式 (I I I) または (I V) 中の可変要素は、上記の第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に定義されているとおりである。

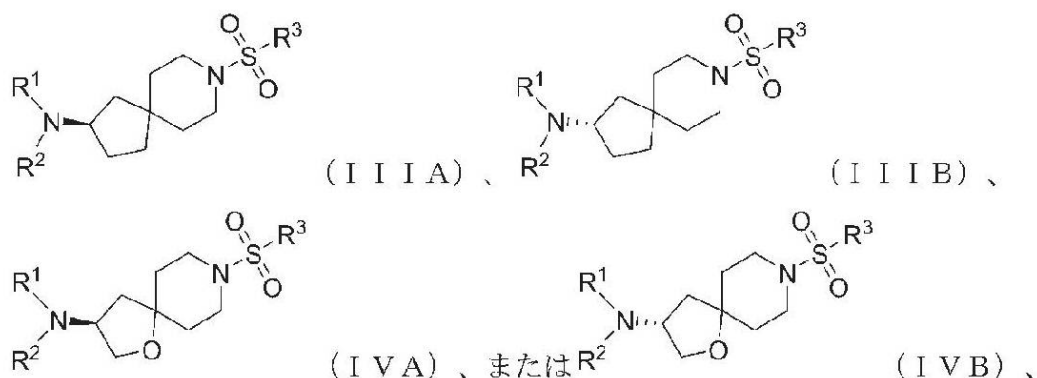
40

【 0 0 2 0 】

第 6 の実施形態では、本開示の化合物は、式 (I I I A) 、 (I I I B) 、 (I V A) 、または (I V B) :

50

【化 7】



10

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式 (IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) 中の可変要素は、上記の第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に定義されているとおりである。

【0021】

第 7 の実施形態では、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9～10 員の二環式ヘテロアリール、または 8～10 員の二環式複素環であり、ここで、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9～10 員の二環式ヘテロアリール、及び 8～10 員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1～3 つの R^5 で置換され、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に記載されているとおりである。

20

【0022】

第 8 の実施形態では、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、ピリジル、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾピリジニル、キノリニル、テトラヒドロピラノピラゾリル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、インダゾリル、インドリジニル、またはベンゾフラニルであり、これらのそれぞれは、それぞれ任意選択で、1～3 つの R^5 で置換され、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に記載されているとおりである。代替的な第 8 の実施形態では、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、ピリジル、ピリミジニル、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、イミダゾピリジニル、キノリニル、テトラヒドロピラノピラゾリル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、インダゾリル、インドリジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシニル、及びベンゾフラニルからなる基から選択され、これらのそれぞれは、それぞれ任意選択で、1～3 つの R^5 で置換され、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に記載されているとおりである。

30

40

【0023】

第 9 の実施形態では、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、ピリジル、フェニル、ピラゾリル、チオフェニル、チアゾリル、キノリニル、テトラヒドロピラノピラゾリル、またはベンゾフラニ

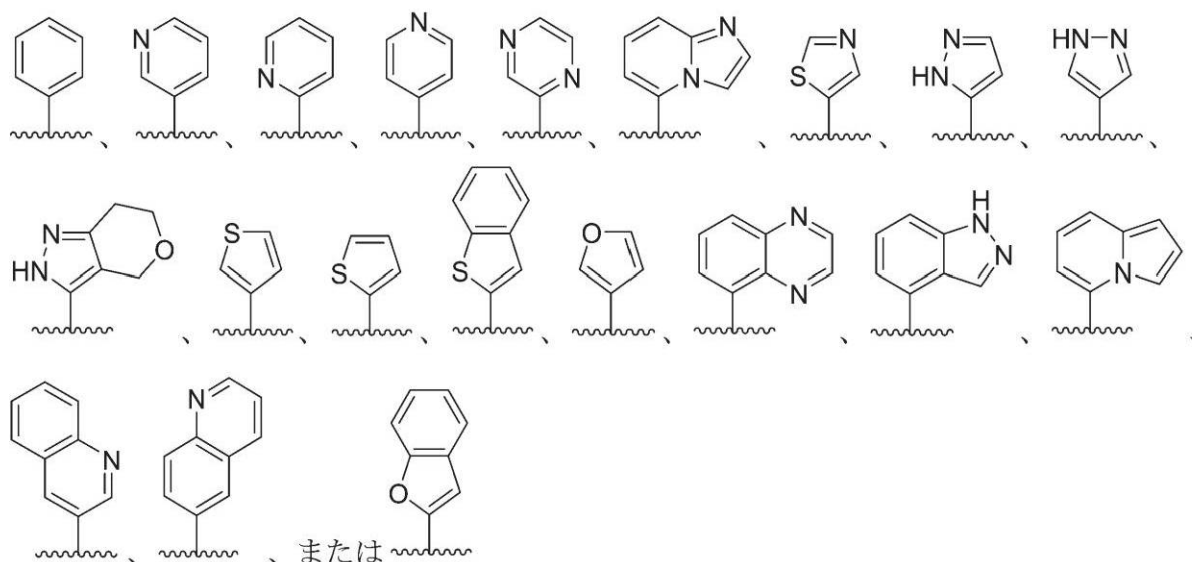
50

ルであり、これらのそれぞれは、それぞれ任意選択で、1～3つの R^5 で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1または第2の実施形態に記載されているとおりである。

【0024】

第10の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、

【化8】

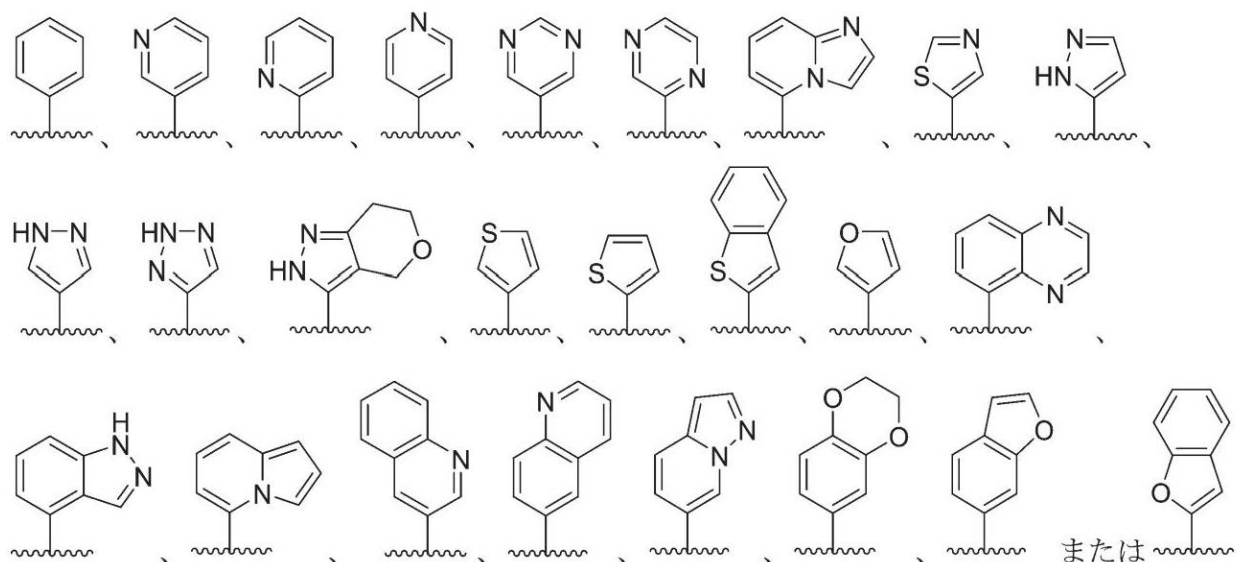


10

20

であり、これらのそれぞれは、1～3つの R^5 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1または第2の実施形態に記載されているとおりである。代替的な第10の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、以下の式：

【化9】



40

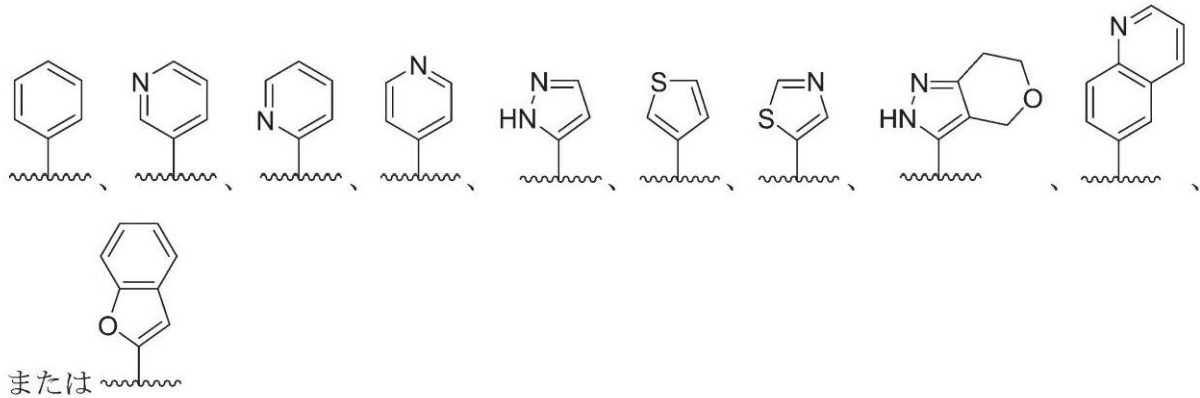
50

で表され、上記の式のそれぞれは、1～3つの R^5 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1または第2の実施形態に記載されているとおりである。

【0025】

第11の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、

【化10】



10

20

であり、これらのそれぞれは、1～3つの R^5 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1または第2の実施形態に記載されているとおりである。

【0026】

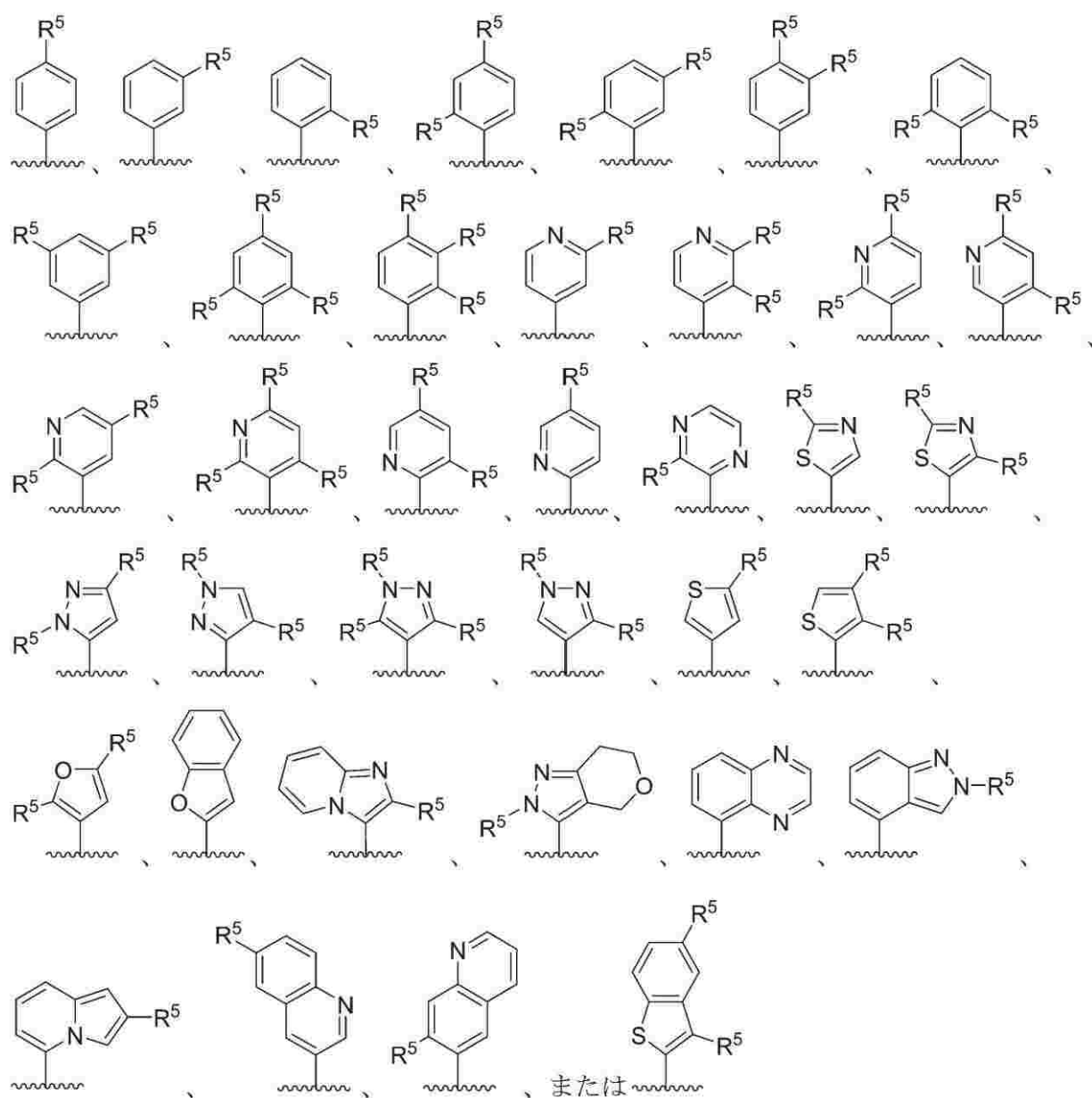
第12の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、

30

40

50

【化 1 1】



10

20

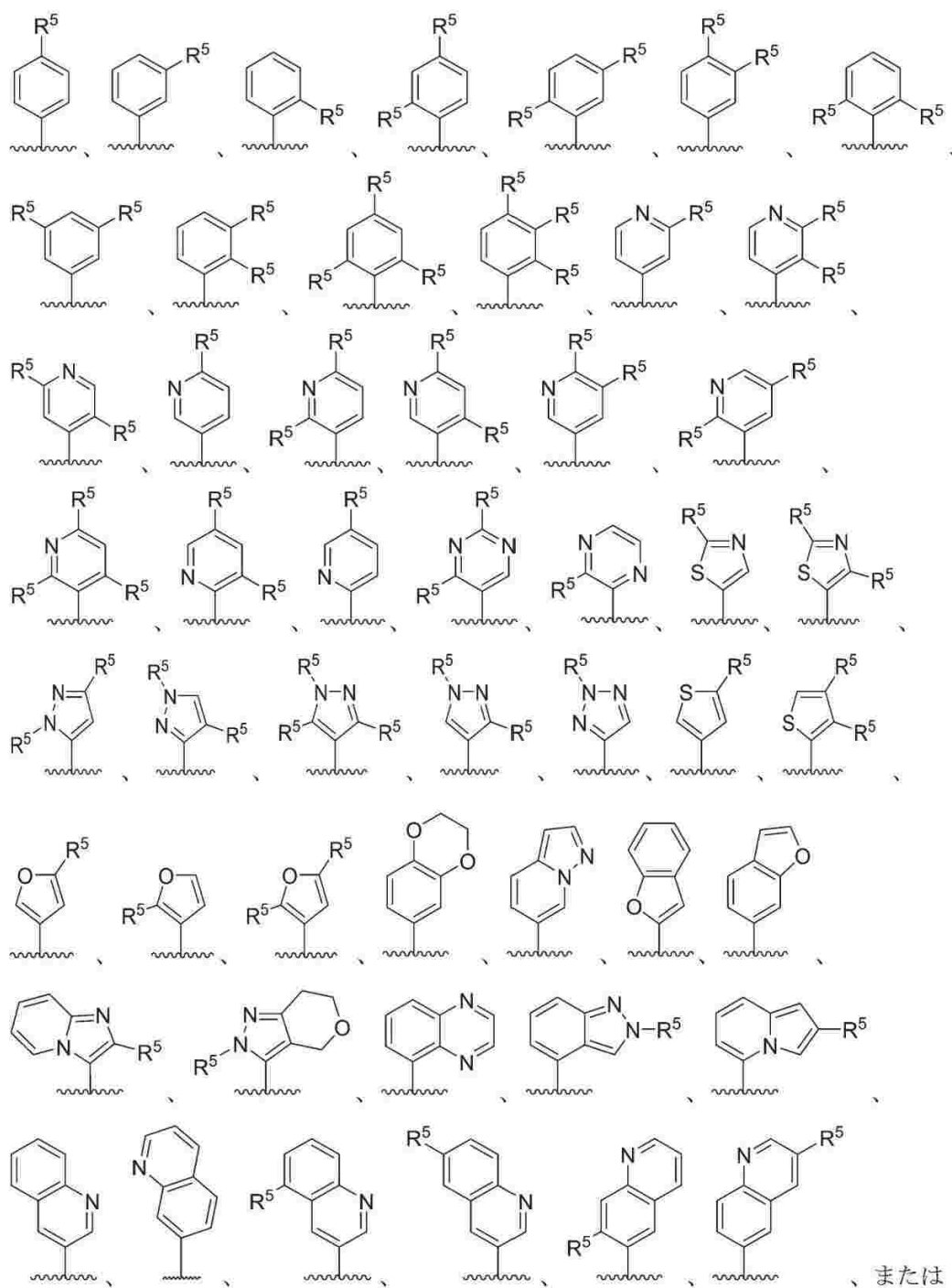
30

であり、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に記載されているとおりである。代替的な第 1 2 の実施形態では、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、以下の式：

40

50

【化 1 2 - 1】



10

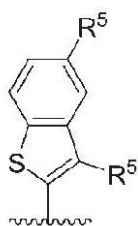
20

30

40

50

【化 1 2 - 2】



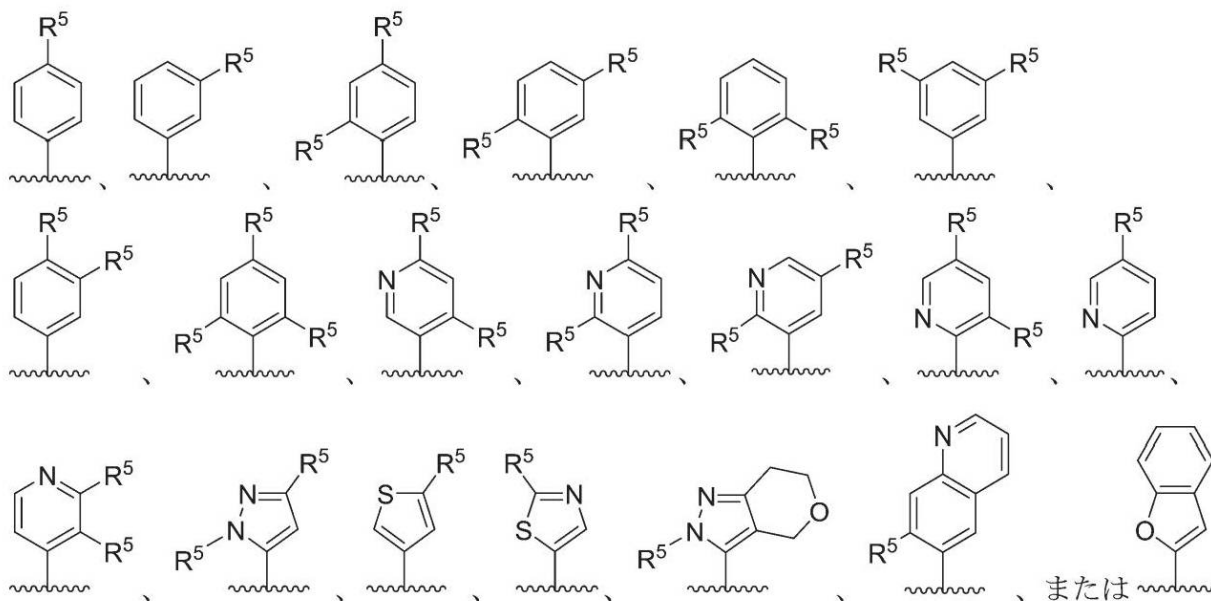
10

で表され、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に記載されているとおりである。

【 0 0 2 7 】

第13の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、R³は、

【化 1 3】



20

30

であり、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に記載されているとおりである。

【 0 0 2 8 】

第14の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、R⁵は、出現ごとに、独立して、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、5または6員の単環式ヘテロアリール、OR^{5a}、及びハロから選択され、ここで、C₁₋₄アルキルは、1~3つのR^{5b}で任意選択で置換され、5または6員の単環式ヘテロアリールは、C₁₋₃アルキルで任意選択で置換され、R^{5a}は、H、C₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり、ここで、C₁₋₃アルキルは、1~3つのハロで任意選択で置換され、R^{5b}は、出現ごとに、独立して、ハロ及び-OR^{5a}から選択され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、または第13の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

40

【 0 0 2 9 】

50

第15の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^5 は、出現ごとに、独立して、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、シクロプロピル、シクロプロピルオキシ、4-メチルオキサゾール-2-イル、及び $-CN$ から選択され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、または第13の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。代替的な第15の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^5 は、出現ごとに、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、シクロプロピル、シクロプロピルオキシ、4-メチルオキサゾール-2-イル、及び $-CN$ から選択され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、または第13の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

10

【0030】

第16の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 及び R^2 は、それらが結合しているN原子と一緒に、4~6員の単環式複素環または6~10員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1つまたは2つの R^4 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、または第15の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

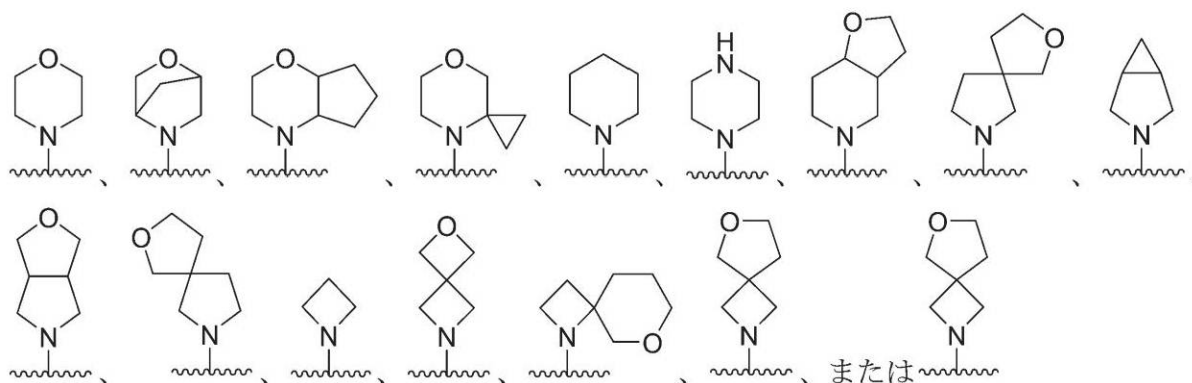
20

【0031】

第17の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 及び R^2 は、それらが結合しているN原子と一緒に、

30

【化14】



40

であり、これらのそれぞれは、1つまたは2つの R^4 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、または第15の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。代替的な第17の実施形態では、式(I

50

【化 1 5】



20

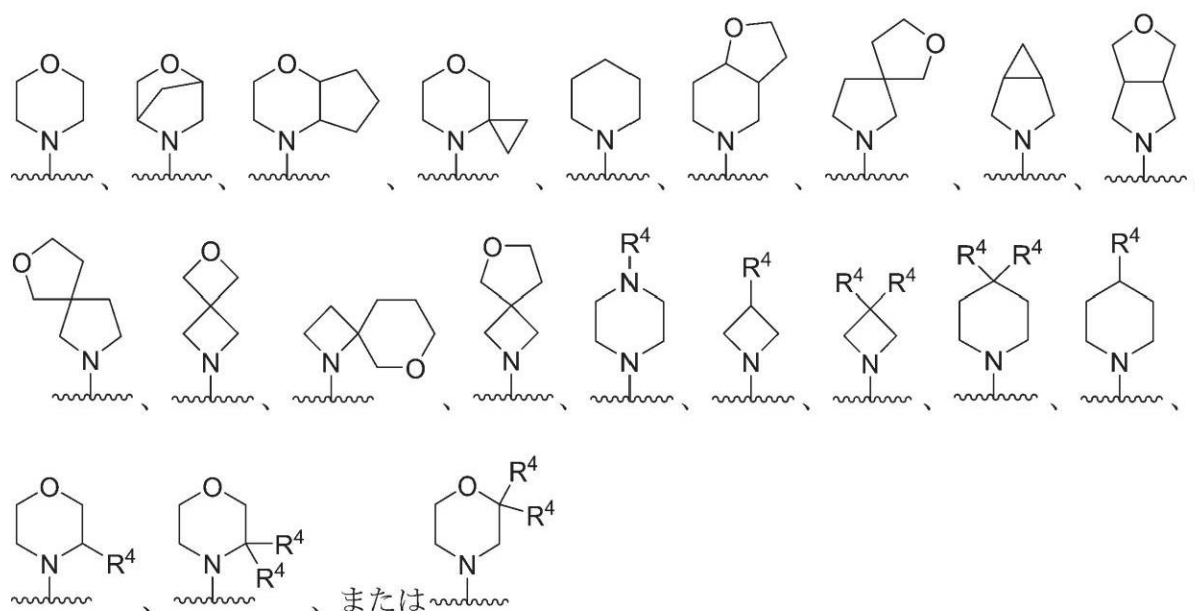
【化 1 6】



【 0 0 3 3 】

40

【化 1 7】

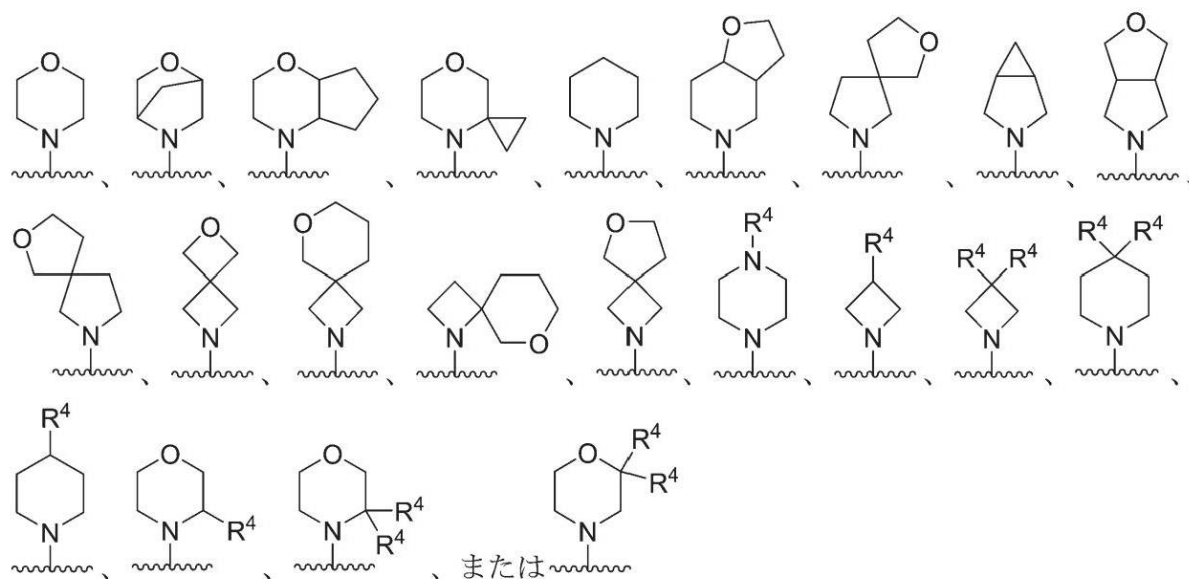


10

20

であり、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1、第 2、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、または第 15 の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。代替的な第 19 の実施形態では、式 (I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、以下の式：

【化 1 8】



30

40

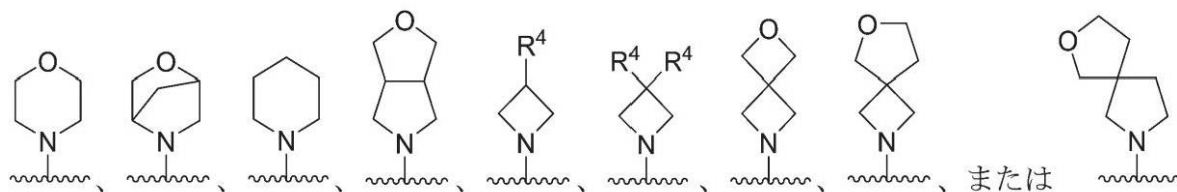
で表される基を形成し、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1、第 2、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、または第 15 の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0034】

50

第20の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 及び R^2 は、それらが結合しているN原子と一緒に、

【化19】



10

であり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、または第15の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0035】

第21の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^4 は、出現ごとに、独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキル及び $-OR^{4a}$ から選択され、 R^{4a} は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19または第20の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

20

【0036】

第22の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^4 は、出現ごとに、独立して、 $-OCH_3$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、及び $-CH_3$ から選択され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19または第20の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

30

【0037】

第23の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、Hまたは1~3つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、または4~6員の単環式ヘテロシクリルであり、ここで、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、及び4~6員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びハロから独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、または第15の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。代替的な第23の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、Hまたは1~3つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、6~10員の二環式ヘテロシクリル、または4~6員の単環式ヘテロシクリルであり、ここ

40

50

で、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{3-6} シクロアルケニル、6～10員の二環式ヘテロシクリル、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルは、それぞれ任意選択で、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ハロ、及び4～6員の単環式ヘテロシクリルから独立して選択される1つまたは2つの置換基で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、または第15の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0038】

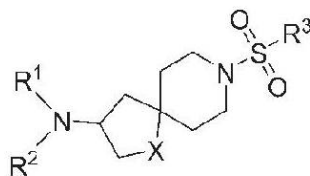
第24の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、Hまたは1～3つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシで置換されている C_{1-3} アルキル、1～2つのハロで任意選択で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、または1つまたは2つの C_{1-3} アルキルで任意選択で置換されている4～6員の単環式ヘテロシクリルであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、または第15の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。代替的な第24の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、Hまたは1～3つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシまたは4～6員の単環式ヘテロシクリルで置換されている C_{1-3} アルキル、1～2つのハロで任意選択で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、6～10員の二環式ヘテロシクリル、または1つまたは2つの C_{1-3} アルキルで任意選択で置換されている4～6員の単環式ヘテロシクリルであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、または第15の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0039】

第25の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、Hまたはメチルであり、 R^2 は、2-メトキシエチル、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、4-フルオロシクロヘキサ-3-エン-1-イル、2,2-ジフルオロエチル、4-メチルピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、3-メチルオキセタン-3-イル、オキサタン-3-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル及び2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、または第15の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。代替的な第25の実施形態では、式(I)、(II)、(IIA)、(IIB)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または(IVB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、Hまたはメチルであり、 R^2 は、2-メトキシエチル、-CH₂-テトラヒドロピラニル、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、4-フルオロシクロヘキサ-3-エン-1-イル、2,2-ジフルオロエチル、4-メチルピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、オキセタン-3-イル、3-メチルオキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル、及び2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、または第15の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0040】

第26の実施形態では、本開示の化合物は、以下の式：
【化20】



10

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Xは、OまたはCH₂であり、

R¹は、Hまたは1～3つのR⁴で任意選択で置換されているC₁～3アルキルであり、

R²は、C₁～3アルコキシで置換されているC₁～3アルキル、1～2つのハロで任意選択で置換されているC₃～6シクロアルキル、または1つまたは2つのC₁～3アルキルで任意選択で置換されている4～6員の単環式ヘテロシクリルであり、

または、R¹及びR²は、それらが結合しているN原子と一緒に、4～6員の単環式複素環、7～9員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1つまたは2つのR⁴で任意選択で置換され、

R⁴は、出現ごとに、独立して、C₁～3アルコキシ、OH、ハロ、及びC₁～3アルキルから選択され、

20

R³は、フェニル、5または6員の単環式ヘテロアリール、9または10員の二環式ヘテロアリール、または9または10員の二環式複素環であり、ここで、フェニル、5または6員の単環式ヘテロアリール、9または10員の二環式ヘテロアリール、及び9または10員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1～3つのR⁵で置換され、

R⁵は、シアノ、C₁～4アルキル、C₃～6シクロアルキル、OR^{5a}、及びハロであり、ここでC₁～4アルキルは、1～3つのR^{5b}で任意選択で置換され、

R^{5a}は、1～3つのハロで任意選択で置換されているC₁～3アルキルである。

【0041】

いくつかの実施形態では、第26の実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、(i) XがOである場合、R¹及びR²は、それらが結合しているN原子と一緒に、非置換モルホリン、非置換ピロリジン、または非置換N-メチルピペラジンを形成し、R³は、それぞれ任意選択で、1つ以上の置換基R⁵で置換されている、9または10員の二環式ヘテロアリールまたは6～10員の二環式複素環、またはフェニル、あるいは少なくとも2つのR⁵基またはOR^{5a}である1つのR⁵基でそれぞれ置換されている、5または6員の単環式ヘテロアリールから選択され、(ii) XがOである場合、R¹及びR²はともにC₁～6アルキルであり、R¹及びR²で表されるC₁～6アルキルのうちの少なくとも1つは、OR^{4a}、ハロ、及びC₃～8シクロアルキルから選択される1つ以上のR⁴で置換され、(iii) Xが結合である場合、R¹及びR²はともにC₁～6アルキルであり、R¹及びR²で表されるC₁～6アルキルのうちの少なくとも1つは、1つ以上のR⁴で置換され、または(iv) pが0である場合、qは1であり、XはOである。

30

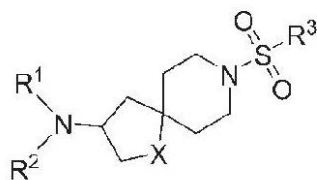
40

【0042】

代替的な第26の実施形態では、本開示の化合物は、以下の式：

50

【化 2 1】



で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

10

X は、O または CH_2 であり、

R^1 は、H または 1 ～ 3 つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、

R^2 は、 C_{1-3} アルコキシまたは 4 ～ 6 員の単環式ヘテロシクリルで置換されている C_{1-3} アルキル、1 ～ 2 つのハロで任意選択で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、6 ～ 10 員の二環式ヘテロシクリル、または 1 つまたは 2 つの C_{1-3} アルキルで任意選択で置換されている 4 ～ 6 員の単環式ヘテロシクリルであり、

または、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4 ～ 6 員の単環式複素環、7 ～ 9 員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R^4 で任意選択で置換され、

R^4 は、出現ごとに、独立して、 C_{1-3} アルコキシ、OH、ハロ、及び C_{1-3} アルキルから選択され、

20

R^3 は、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、または 9 または 10 員の二環式複素環であり、ここで、フェニル、5 または 6 員の単環式ヘテロアリール、9 または 10 員の二環式ヘテロアリール、及び 9 または 10 員の二環式複素環は、それぞれ任意選択で、1 ～ 3 つの R^5 で置換され、

R^5 は、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OR^{5a} 、及びハロであり、ここで C_{1-4} アルキルは、1 ～ 3 つの R^{5b} で任意選択で置換され、

R^{5a} は、1 ～ 3 つのハロで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルである。

【0043】

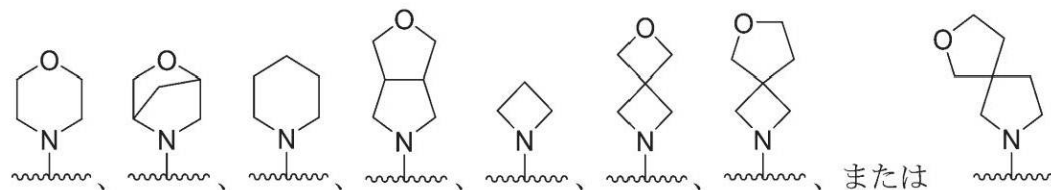
第 27 の実施形態では、第 26 の実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、H または 1 ～ 3 つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、

30

R^2 は、 C_{1-3} アルコキシで置換されている C_{1-3} アルキル、またはハロ及び C_{1-3} アルキルから独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択で置換されている 4 ～ 6 員の単環式ヘテロシクリルであり、

または、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、以下の式：

【化 2 2】



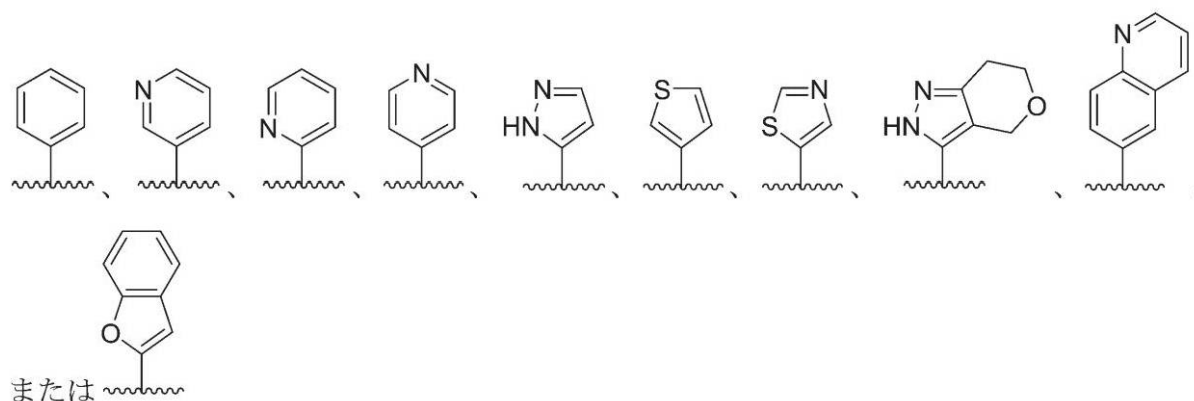
40

で表される基を形成し、これらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R^4 で任意選択で置換され、

R^3 は、

50

【化 2 3】



10

であり、これらのそれぞれは、1～3つの R^5 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第26の実施形態に記載されているとおりである。

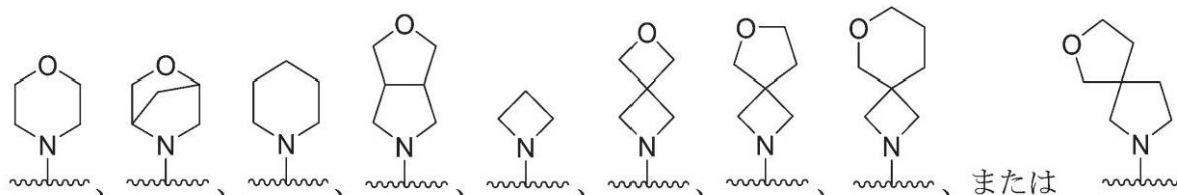
【0044】

代替的な第27の実施形態では、第26の実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、Hまたは1～3つの R^4 で任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシまたは4～6員の単環式ヘテロシクリルで置換されている C_{1-3} アルキル、6～10員の二環式ヘテロシクリル、またはハロ及び C_{1-3} アルキルから独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意選択で置換されている4～6員の単環式ヘテロシクリルであり、

20

または、 R^1 及び R^2 は、それらが結合しているN原子と一緒に、以下の式：

【化 2 4】

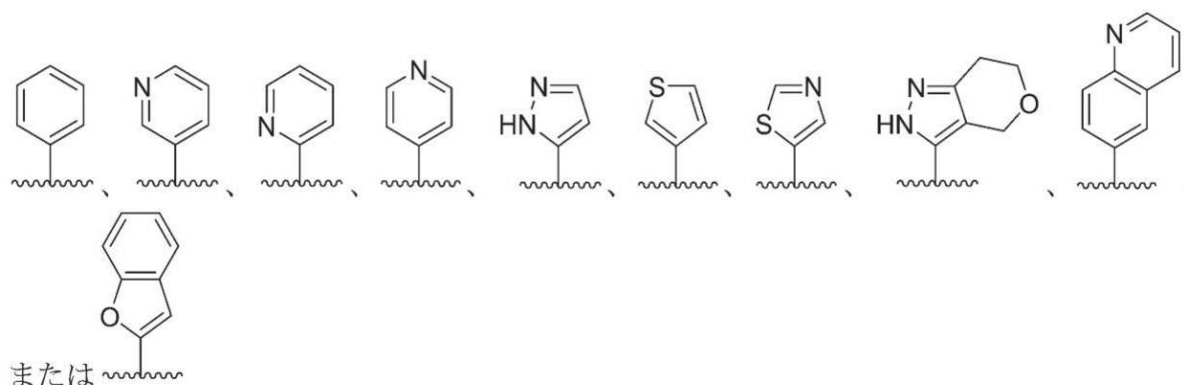


30

で表される基を形成し、これらのそれぞれは、1つまたは2つの R^4 で任意選択で置換され、

R^3 は、

【化 2 5】



40

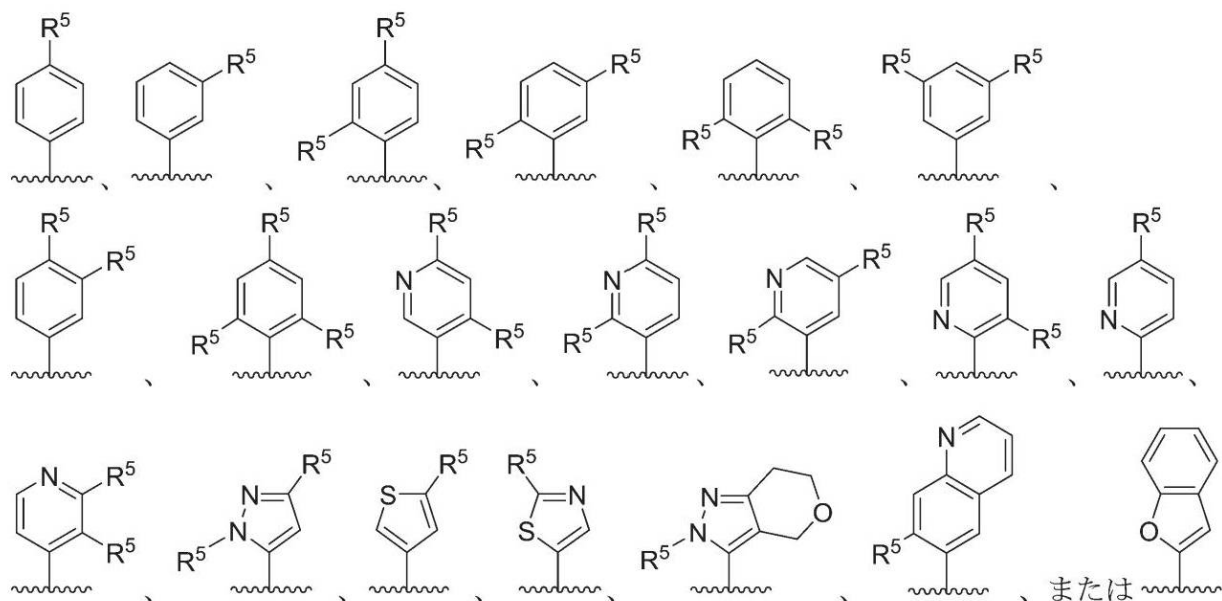
50

であり、これらのそれぞれは、1～3つの R^5 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第26の実施形態に記載されているとおりである。

【0045】

第28の実施形態では、第26の実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、

【化26】

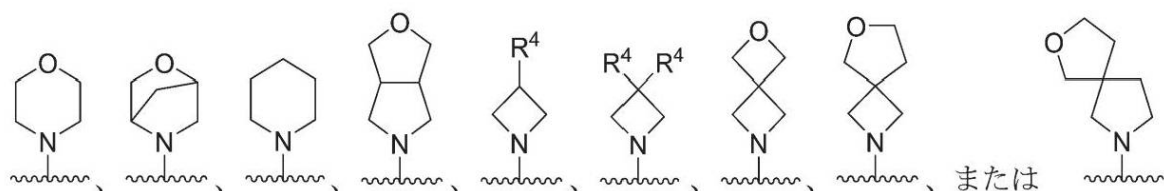


10

20

であり、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、

【化27】



30

であり、残りの可変要素は、第26または第27の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

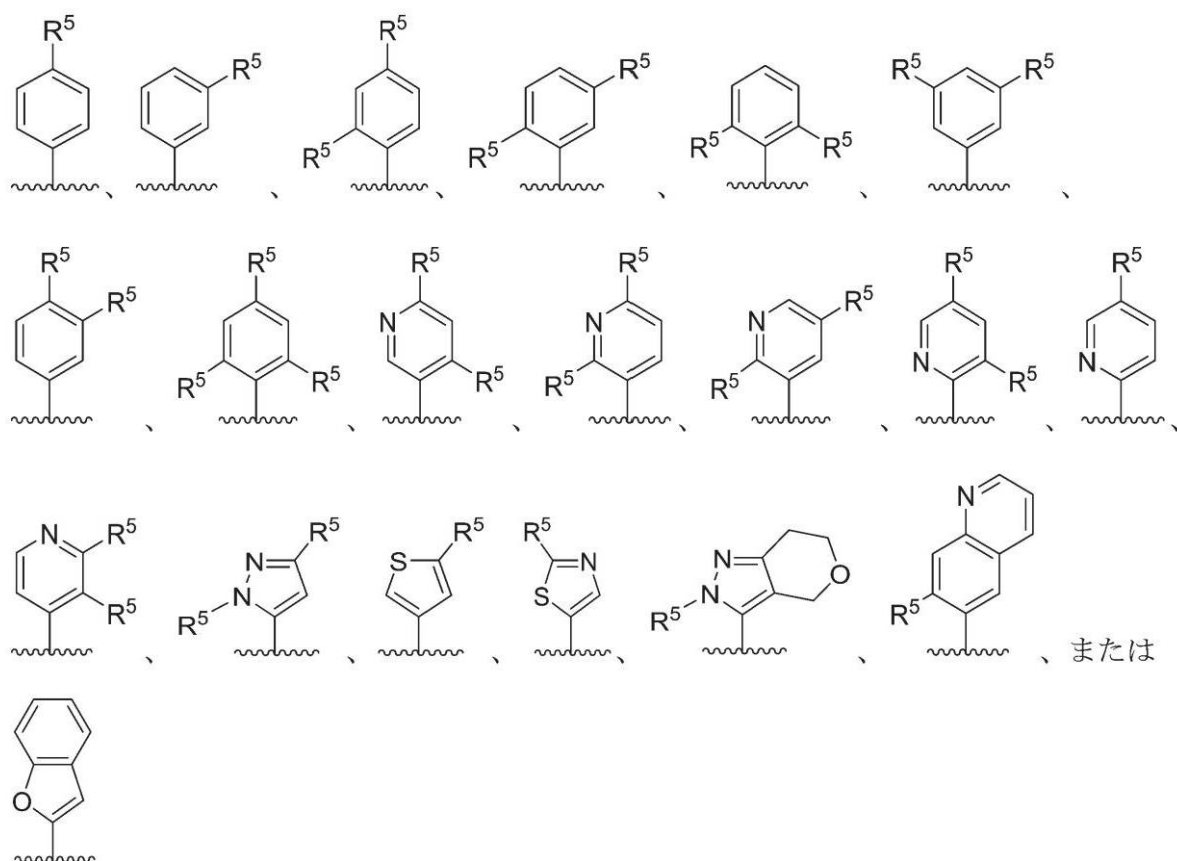
【0046】

代替的な第28の実施形態では、第26の実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、

40

50

【化 2 8】



10

20

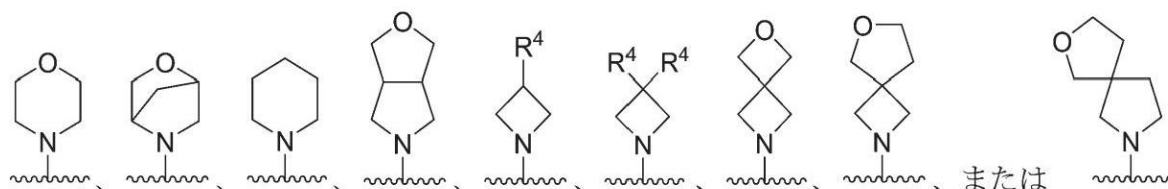
であり、

(1) R^1 は、H または CH_3 であり、 R^2 は、2-メトキシエチル、オキサタン-3-イルメチル、3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、 $-CH_2-$ テトラヒドロピラニル、または2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルであり、または

30

(2) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、

【化 2 9】



40

であり、残りの可変要素は、第 26 または第 27 の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0047】

第 29 の実施形態では、第 26 の実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^4 は、出現ごとに、独立して、ハロ、 C_{1-3} アルキル及び $-OR^{4a}$ から選択され、 R^{4a} は、H または C_{1-3} アルキルであり、残りの可変要素は、第 26、第 27、または第 28 の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

50

【0048】

第30の実施形態では、第26の実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^4 は、出現ごとに、独立して、 $-OCH_3$ 、 F 、 $-OH$ 、または $-CH_3$ から選択され、残りの可変要素は、第26、第27、または第28の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0049】

第31の実施形態では、第26の実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^5 は、出現ごとに、独立して、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 OR^{5a} 、及びハロから選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、1～3つの R^{5b} で任意選択で置換され、 R^{5a} は、 H 、 C_{3-6} シクロアルキル、または1～3つのハロで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^{5b} は、出現ごとに、独立して、ハロ及び C_{1-3} アルコキシから選択され、残りの可変要素は、第26、第27、第28、第29、または第30の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、1～3つのハロで置換されている C_{1-3} アルキルである。

10

【0050】

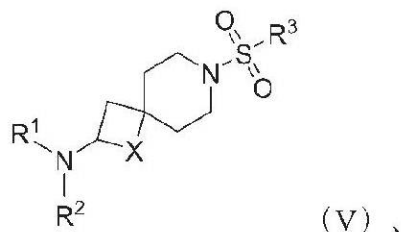
第32の実施形態では、第26の実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^5 は、出現ごとに、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 F 、 Cl 、 $-CH_2OCH_3$ 、シクロプロピル、及びシクロプロピルオキシから選択され、残りの可変要素は、第26、第27、第28、第29、または第30の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

20

【0051】

第33の実施形態では、本開示の化合物は、式(V)、

【化30】



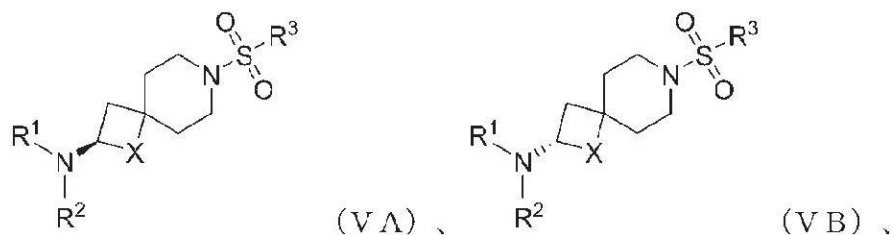
30

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式(V)中の可変要素は、上記の第1の態様、または第1または第2の実施形態に定義されているとおりである。

【0052】

第34の実施形態では、本開示の化合物は、式(VA)または(VB)、

【化31】



40

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式(VA)または(VB)中の可変要素は、上記の第1の態様、または第1または第2の実施形態に定義されているとお

50

りである。

【0053】

第35の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、Xは、 CH_2 であり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1または第2の実施形態に記載されているとおりである。

【0054】

第36の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、フェニルまたは5または6員の単環式ヘテロアリールであり、ここで、フェニルまたは5または6員の単環式ヘテロアリールは、それぞれ任意選択で、1~2つの置換基 R^5 で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、または第35の実施形態に記載されているとおりである。

10

【0055】

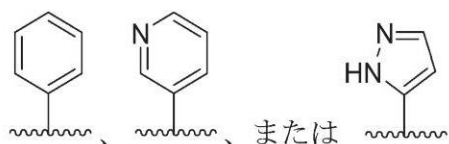
第37の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、ピリジル、フェニル、またはピラゾリルであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、または第35の実施形態に記載されているとおりである。

【0056】

第38の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、

【化32】

20



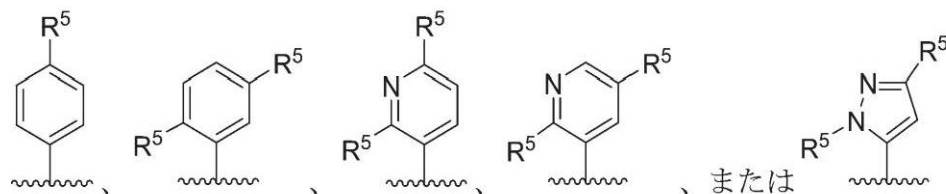
であり、これらのそれぞれは、1~2つの R^5 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、または第35の実施形態に記載されているとおりである。

30

【0057】

第39の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、

【化33】



40

であり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、または第35の実施形態に記載されているとおりである。

【0058】

第40の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^5 は、出現ごとに、独立して、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 OR^{5a} 、及びハロから選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、1~3つの R^{5b} で任意選択で置換され、 R^{5a} は、1~3つのハロで任意選択で置換されている C_{1-3}

50

アルキルであり、 R^{5b} は、出現ごとに、ハロであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、または第39の実施形態に記載されているとおりである。代替的な第40の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^5 は、出現ごとに、独立して、シアノ、 C_{1-4} アルキル、 OR^{5a} 、 C_{3-4} シクロアルキル、及びハロから選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、1~3つの R^{5b} で任意選択で置換され、 R^{5a} は、1~3つのハロで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^{5b} は、出現ごとに、ハロであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、または第39の実施形態に記載されているとおりである。

【0059】

第41の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^5 は、出現ごとに、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-F$ 、及び $-CN$ から選択され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、または第39の実施形態に記載されているとおりである。代替的な第41の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^5 は、出現ごとに、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、シクロプロピル、及び $-CN$ から選択され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、または第39の実施形態に記載されているとおりである。

【0060】

第42の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 及び R^2 がともに C_{1-6} アルキルである場合、該 C_{1-6} アルキルのうちの少なくとも1つは、少なくとも1つの R^4 でさらに置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、第38、第39、第40、または第41の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0061】

第43の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、第38、第39、第40、または第41の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。代替的な第43の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、Hまたは C_{1-3} アルキルであり、 R^2 は、 C_{1-3} アルコキシまたは4~6員のヘテロシクリルで任意選択で置換されている C_{1-3} アルキルであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、第38、第39、第40、または第41の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0062】

第44の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、 R^2 は、 $-CH_2OCH_3$ であり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、第38、第39、第40、または第41の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。代替的な第44の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 は、 $-CH_3$ であり、 R^2 は、 $-CH_2CH_2OCH_3$ またはテトラヒドロピラニルであり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、第38、第39、第40、または第41の実施形態、あるいは本明細

10

20

30

40

50

書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

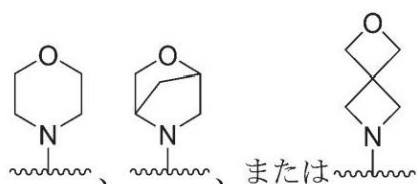
【0063】

第45の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 及び R^2 は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、4～6員の単環式複素環または6または7員の二環式複素環を形成し、これらのそれぞれは、1つまたは2つの R^4 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、第38、第39、第40、または第41の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0064】

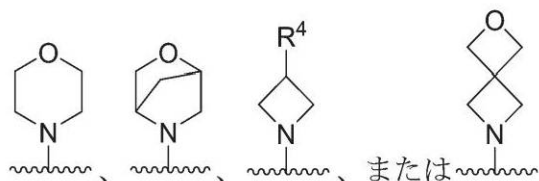
第46の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 及び R^2 は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、

【化34】



であり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、第38、第39、第40、または第41の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。代替的な第46の実施形態では、式(V)、(VA)、または(VB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^1 及び R^2 は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、

【化35】

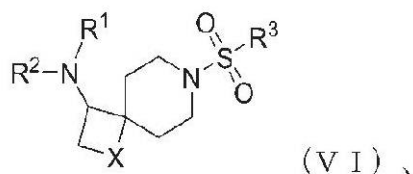


であり、残りの可変要素は、第1の態様、または第1、第2、第35、第36、第37、第38、第38、第39、第40、または第41の実施形態、あるいは本明細書に記載されている任意の代替的な実施形態に記載されているとおりである。

【0065】

第47の実施形態では、本開示の化合物は、式(VI)、

【化36】



10

20

30

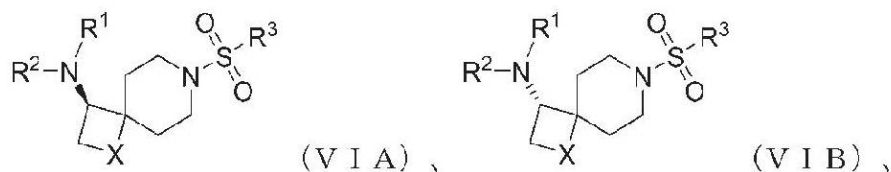
40

50

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式 (V I) 中の可変要素は、上記の第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に定義されているとおりである。

【0066】

第 48 の実施形態では、本開示の化合物は、式 (V I A) または (V I B)、
【化 37】



10

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式 (V I A) または (V I B) 中の可変要素は、上記の第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に定義されているとおりである。

【0067】

第 49 の実施形態では、式 (V I A) または (V I B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、X は、O であり、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1 または第 2 の実施形態に記載されているとおりである。

20

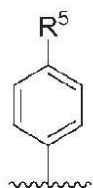
【0068】

第 50 の実施形態では、式 (V I A) または (V I B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、R³ は、1 ~ 2 つの R⁴ で任意選択で置換されているフェニルであり、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1、第 2、または第 49 の実施形態に記載されているとおりである。

【0069】

第 51 の実施形態では、式 (V I A) または (V I B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、R³ は、

【化 38】



30

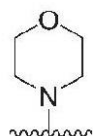
であり、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1、第 2、または第 49 の実施形態に記載されているとおりである。

【0070】

第 52 の実施形態では、式 (V I A) または (V I B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、R¹ 及び R² は、それらが結合している窒素原子と一緒になっ

40

【化 39】

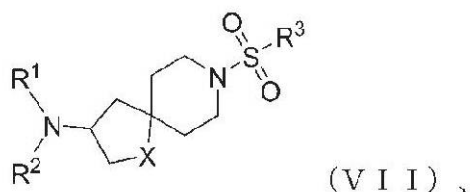


50

であり、残りの可変要素は、第 1 の態様、または第 1、第 2、第 49、第 50、または第 51 の実施形態に記載されているとおりである。

【0071】

第 53 の実施形態では、本開示の化合物は、式 (VII)、
【化 40】



10

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

X は、O、CH₂、または結合であり、

R¹ は、H であり、R² は、4～6 員の単環式ヘテロシクリルまたは 6～10 員の二環式ヘテロシクリルであり、

または R¹ 及び R² は、それらが結合している N 原子と一緒に、4～7 員の単環式複素環または 6～10 員の二環式複素環を形成し、

R³ は、フェニルまたは 5 または 6 員の単環式ヘテロアリールであり、これらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R⁵ で任意選択で置換され、

各 R⁵ は、独立して、C₁–3 アルキル、C₁–3 ハロアルキル、C₃–4 シクロアルキル、OR^{5a}、シアノ、及びハロから選択され、かつ

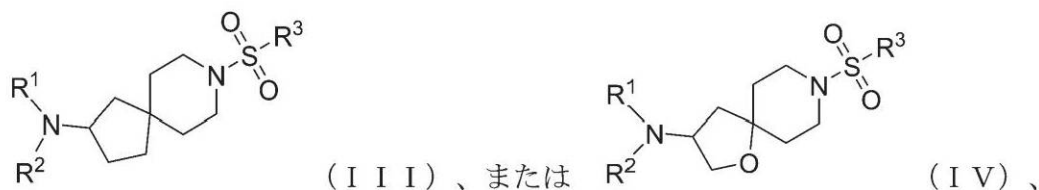
R^{5a} は、C₁–3 ハロアルキルである。

20

【0072】

第 54 の実施形態では、本開示の化合物は、式 (III) または (IV) :

【化 41】



30

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、残りの可変要素は、第 53 の実施形態に記載されているとおりである。

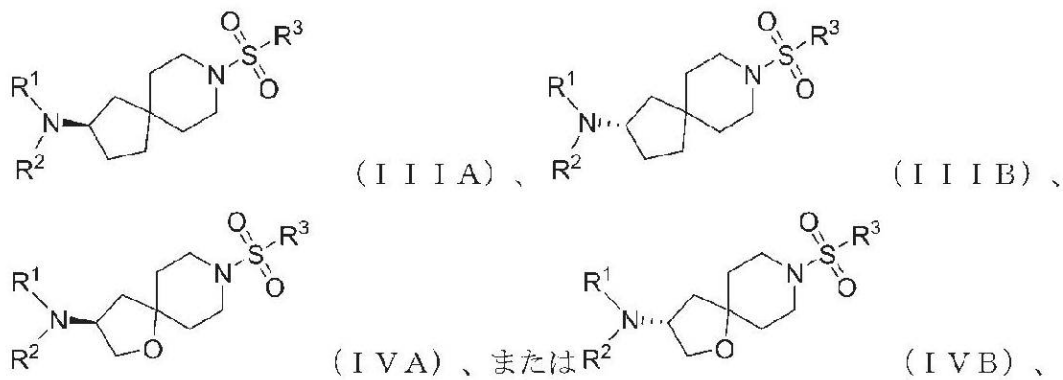
【0073】

第 55 の実施形態では、本開示の化合物は、式 (IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) :

40

50

【化 4 2】



10

で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、残りの可変要素は、第 53 の実施形態に記載されているとおりである。

【0074】

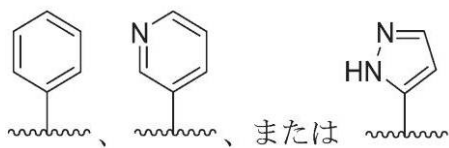
第 56 の実施形態では、式 (VII)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、フェニル、ピラゾリル、またはピリジニルであり、これらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R^5 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第 53、第 54、または第 55 の実施形態に記載されているとおりである。

20

【0075】

第 57 の実施形態では、式 (VII)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、以下の式：

【化 4 3】



30

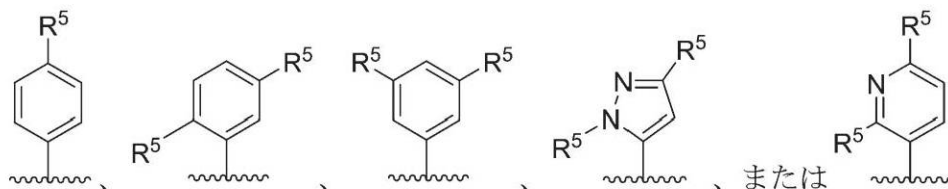
で表され、上記の式のそれぞれは、1 ~ 2 つの R^5 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第 56 の実施形態に記載されているとおりである。

【0076】

第 58 の実施形態では、式 (VII)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、以下の式：

40

【化 4 4】



50

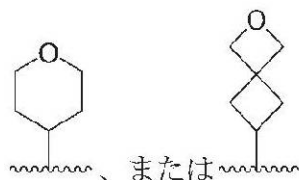
で表され、残りの可変要素は、第 56 の実施形態に記載されているとおりである。

【0077】

第 59 の実施形態では、式 (VII)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について：

(1) R^2 は、以下の式：

【化 45】

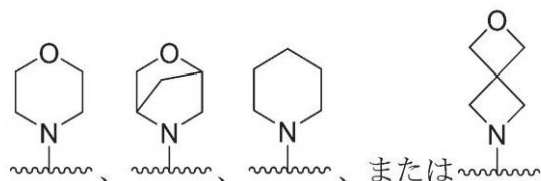


10

で表され、または

(2) R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、以下の式：

【化 46】



20

で表される基を形成し、残りの可変要素は、第 53、第 54、第 55、第 56、第 57、または第 58 の実施形態に記載されているとおりである。

【0078】

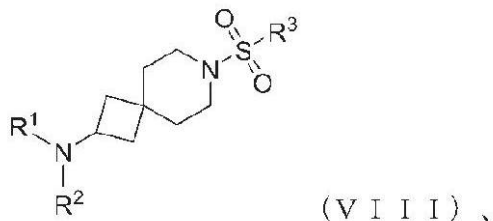
第 60 の実施形態では、式 (VII)、(III)、(IV)、(IIIA)、(IIB)、(IVA)、または (IVB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、各 R^5 は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、及び $-OCHF_2$ から選択され、残りの可変要素は、第 53、第 54、第 55、第 56、第 57、第 58 または第 59 の実施形態に記載されているとおりである。

30

【0079】

第 61 の実施形態では、本開示の化合物は、式 (VIII)：

【化 47】



40

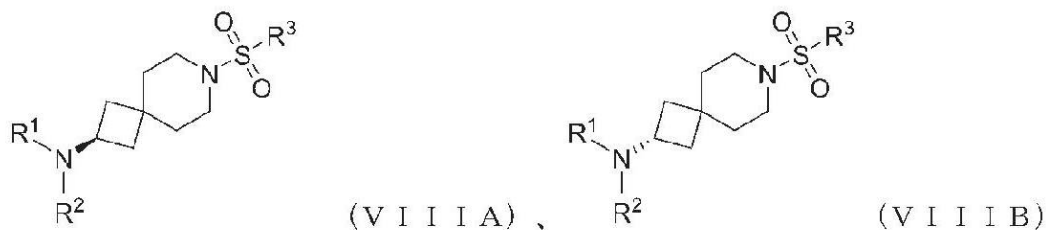
で表され、残りの可変要素は、第 53 の実施形態に記載されているとおりである。

【0080】

第 62 の実施形態では、本開示の化合物は、式 (VIII A) または (VIII B)：

50

【化 4 8】



10

で表され、残りの可変要素は、第 53 または第 61 の実施形態に記載されているとおりである。

【0081】

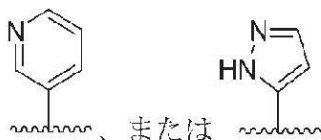
第 63 の実施形態では、式 (VII)、(VIII)、(VIIIA)、(VIIIB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、ピラゾリルまたはピリジニルであり、これらのそれぞれは、1 つまたは 2 つの R^5 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第 53、第 61、または第 62 の実施形態に記載されているとおりである。

【0082】

第 64 の実施形態では、式 (VII)、(VIII)、(VIIIA)、(VIIIB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、以下の式：

20

【化 4 9】



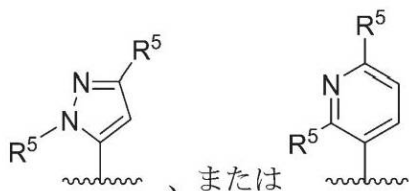
で表され、上記の式のそれぞれは、1 ~ 2 つの R^5 で任意選択で置換され、残りの可変要素は、第 53、第 61、第 62、または第 63 の実施形態に記載されているとおりである。

30

【0083】

第 65 の実施形態では、式 (VII)、(VIII)、(VIIIA)、(VIIIB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、 R^3 は、以下の式：

【化 5 0】



40

で表され、残りの可変要素は、第 53、第 61、第 62、第 63、または第 64 の実施形態に記載されているとおりである。

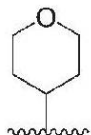
【0084】

第 66 の実施形態では、式 (VII)、(VIII)、(VIIIA)、(VIIIB) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について：

(1) R^2 は、以下の式：

50

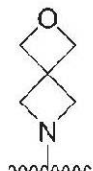
【化 5 1】



で表され、または

(2) R^1 及び R^2 は、それらが結合している N 原子と一緒に、以下の式：

【化 5 2】



で表される基を形成し、残りの可変要素は、第 5 3、第 6 1、第 6 2、第 6 3、第 6 4、または第 6 5 の実施形態に記載されているとおりである。

【0085】

第 6 7 の実施形態では、式 (VII)、(VIII)、(VIII A)、(VIII B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩について、各 R^5 は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、及びシクロプロピルから選択され、残りの可変要素は、第 5 3、第 6 1、第 6 2、第 6 3、第 6 4、第 6 5、または第 6 6 の実施形態に記載されているとおりである。

【0086】

第 6 8 の実施形態では、本開示は、本明細書に記載されている化合物（例えば、実施例 1～144 のいずれか 1 つの化合物）、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0087】

第 6 9 の実施形態では、本開示は、以下からなる基から選択される化合物：

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

8 - (ベンゾフラン-2-イルスルホニル) - 3 - モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

8 - ((3-クロロ-5- (メトキシメチル) フェニル) スルホニル) - 3 - モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

2 - ((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノール、

8 - ((4-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) スルホニル) - 3 - モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

8 - ((5-メチルチオフェン-3-イル) スルホニル) - 3 - モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

(R) - または (S) - 8 - ((1-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 3 - モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

8 - ((4-フルオロフェニル) スルホニル) - 3 - (2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

4 - ((3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) - 3-クロロベンゾニトリル、

6 - (8 - ((3-フルオロ-4-メトキシフェニル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4, 5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

3 - ((2- (2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル) - 8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

6 - (8 - ((4-フルオロフェニル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4, 5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

3 - ((2- (2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル) - 8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) - 5-フルオロベンゾニトリル、

8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - (ピペリジン-1-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン、

4-メチル-3 - ((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

(R) - 4-メチル-3 - ((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

(S) - 4-メチル-3 - ((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

4-フルオロ-3 - ((3- (ピペリジン-1-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

8 - ((2-メチル-4- (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル) - 3-モルホリノー1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((2-フルオロ-5-メチルフェニル) スルホニル) - 3-モルホリノー1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((2, 5-ジフルオロフェニル) スルホニル) - 3-モルホリノー1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) - 3-モルホリノー1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

4 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

(R) - 4 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

(S) - 4 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

4 - (8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

2-メチル-3 - ((2-モルホリノー8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) スルホニル) - 2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [4, 3-c] ピラゾール、

4 - (8 - ((3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

4 - (8 - ((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) モルホリン、

5 - (8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1R, 4R) - 5 - (8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

8 - ((4, 6-ジメチルピリジン-3-イル) スルホニル) - 3 - (2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) - 3 - (2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - (2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

(S) - 8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - ((R) - 2-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) - 1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

(S) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - ((S) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

(R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - ((R) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

(R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - ((S) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

4 - (8 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (8 - ((5 - シクロプロボキシピリジン - 2 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (8 - ((3 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (7 - ((1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (7 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (7 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (7 - ((3 - シクロプロビル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (8 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [ビスクロ [3. 2. 1] オクタン - 3, 1' - シクロブタン] - 3' - イル) モルホリン、

7 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - モルホリノ - 1 - オキサ - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン、

8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - アミン、

8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (3 - メチルオキセタン - 3 - イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - アミン、

8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (3 - メチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - アミン、

2 - (8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン、

4 - フルオロ - 3 - ((3 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

3 - ((3 - ((1 R, 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン
- 5 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 8 - イル) スルホニル)
- 4 - フルオロベンゾニトリル、

3 - ((3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ
- 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 4 - フルオロベンゾニ
トリル、

4 - フルオロ - 3 - ((3 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4,
5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

3 - ((3 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキサ - 8 - アザ
スピロ [4, 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 4 - フルオロベンゾニトリル、

8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - 3 - (2 - オキサ - 6 - アザ
スピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

1 - (8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザ
スピロ [4, 5] デカン - 3 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - オール、

8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H -
ピラン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、

1 - (8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザ
スピロ [4, 5] デカン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - オール、

(R) - 1 - (8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - 1 - オキサ -
8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - オール、

(S) - 1 - (8 - ((2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) スルホニル) - 1 - オキサ -
8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - オール、

8 - ((2 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - モル
ホリノ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

8 - ((2 - シクロプロピルチアゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - (3 - メトキシ
アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、

8 - ((3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル)
- 3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8
- アザスピロ [4, 5] デカン、

(R) - 6 - (8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル)
- 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3]
ヘプタン、

(S) - 6 - (8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル)
- 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3]
ヘプタン、

8 - ((3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル)
- 3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5]
デカン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

8 - ((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -N- (2-メトキシエチル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、

8 - ((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -N- (2-メトキシエチル) -N-メチル-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、

8 - ((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

(R) -8- ((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

(S) -8- ((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

3- ((3- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) スルホニル) -4-クロロベンゾニトリル、

8 - ((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) -N- (2-メトキシエチル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、

8 - ((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) -N- (2-メトキシエチル) -N- (メチル-d3) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、

8 - ((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) -N- (2-メトキシエチル) -N-メチル-1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、

6- (8- ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

(R) -6- (8- ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

(S) -6- (8- ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

8 - ((4- (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) -3- (6-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - ((3 a R, 6 a S) - テトラヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - c] ピロール - 5 (3 H) - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

10

(S) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - ((R) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

(S) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - ((S) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

(R) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - ((R) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

20

(S) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 3 - ((S) - 2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン、

4 - (7 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

4 - (7 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) モルホリン、

6 - (7 - ((6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

6 - (7 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

30

6 - (7 - ((6 - クロロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

6 - (7 - ((4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

6 - (7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

40

【表 1 - 7】

6 - (7 - ((3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

5 - (7 - ((6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1 R, 4 R) - 5 - (7 - ((6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

10

5 - (7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1 R, 4 R) - 5 - (7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

7 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - アミン、

20

7 - ((4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - アミン、

1 - (8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール、

(R) - 3 - ((2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、

(S) - 3 - ((2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、

30

(1 R, 4 R) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1 S, 4 S) - 5 - ((R) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1 R, 4 R) - 5 - ((R) - 8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

40

【表 1 - 8】

(1S, 4S) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1S, 4S) - 5 - ((S) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

(1S, 4S) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

7 - ((1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - アミン、

6 - (7 - ((1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

6 - (7 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

(1R, 4R) - 5 - (7 - ((6 - クロロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、

1 - (7 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - オール、

3 - ((2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、

3 - (((S) - 2 - ((1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリル、

3 - フルオロ - 5 - ((3 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリル、

1 - (8 - ((2 - メトキシ - 6 - メチル - 2H - 1,1,2 - ピリジン - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - オール、

8 - ((2 - メトキシ - 6 - メチル - 2H - 1,1,2 - ピリジン - 5 - イル) スルホニル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - アミン、

6 - (8 - ((5 - (トリフルオロメチル) フラン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

6 - (8 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

6 - (8 - (キノリン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

3- ((2- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -8-アザ
 スピロ [4. 5] デカン-8-イル) スルホニル) -2-フルオロベンゾニトリル、
 6- (8- ((2-メチルフラン-3-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4. 5]
 デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6- (8- ((5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -8-アザ
 スピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6- (8- ((2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシ-6-イル) スルホ
 ニル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3.
 3] ヘプタン、
 6- (8- ((4-エトキシフェニル) スルホニル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン
 -2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6- (8- ((5, 6-ジメチルピリジン-3-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4.
 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6- (8- ((6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4.
 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6- (8- ((2-エチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) スルホニル)
 -8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3]
 ヘプタン、
 6- (8- ((2-メトキシピリジン-4-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4.
 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 6- (8- ((5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) スルホニル) -8-ア
 ザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタ
 ン、
 8- ((5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (2-オキ
 サ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4.
 5] デカン、
 6- (8- ((5- (トリフルオロメトキシ) ピリジン-2-イル) スルホニル) -8-
 アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプ
 タン、
 8- ((5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) スルホニル) -3- (2-オ
 キサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4.
 5] デカン、
 8- ((2, 4-ジメチルフェニル) スルホニル) -N- (2-メトキシエチル) -1-
 オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-3-アミン、
 8- ((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (2-オキ
 サ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4.
 5] デカン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

Rac-8-((3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン、

(R)-8-((3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン、

(S)-8-((3, 5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4. 5]デカン、

7-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-アミン、

6-(7-((6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(7-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(7-((1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(8-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(8-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

4-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)スルホニル)-3-クロロベンゾニトリル、

5-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)スルホニル)-2-フルオロベンゾニトリル、

5-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-8-イル)スルホニル)-2-メチルベンゾニトリル、

6-(8-((2-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(8-((6-イソプロポキシピリジン-3-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

6-(8-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4. 5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

6 - (8 - ((5 - フルオロキノリン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、
 6 - (8 - ((3 - フルオロキノリン - 6 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、
 6 - (8 - ((4 - シクロプロポキシフェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、
 6 - (8 - (ベンゾフラン - 6 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、
 8 - ((2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) スルホニル) - N - メチル - N - (2 - オキサスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、
 8 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (2 - オキサスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、
 8 - ((2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、
 8 - ((1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - N - (2 - オキサスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、
 N - メチル - 8 - ((4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) スルホニル) - N - (2 - オキサスピロ [3, 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 3 - アミン、
 (S) - 4 - フルオロ - 3 - ((3 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリル、
 6 - (8 - ((1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、
 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - (6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン、及び
 6 - (8 - (キノリン - 7 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3, 3] ヘプタン、

10

20

30

40

またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0088】

いくつかの実施形態では、表 I の化合物またはその薬学的に許容される塩は、本開示の化合物（例えば、式 (I) の化合物）から除外される。

【表 2 - 1】

表 I

N, N-ジメチル-7-(o-トリルスルホニル)-7-アザスピロ [3, 5] ノナン-2-アミン	
N, N-ジメチル-7-((3-メチルチオフエン-2-イル) スルホニル) -7-アザスピロ [3, 5] ノナン-2-アミン	
N, N-ジメチル-7-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニル) -7-アザスピロ [3, 5] ノナン-2-アミン	
4-(7-(o-トリルスルホニル)-7-アザスピロ [3, 5] ノナン-1-イル) モルホリン	10
4-(7-((1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニル) -7-アザスピロ [3, 5] ノナン-1-イル) モルホリン	
4-(7-((3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) スルホニル) -7-アザスピロ [3, 5] ノナン-1-イル) モルホリン	
4-(7-((2, 5-ジメトキシフェニル) スルホニル) -7-アザスピロ [3, 5] ノナン-1-イル) モルホリン	
4-(7-((1H-3,1,2-ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾール-4-イル) スルホニル) -7-アザスピロ [3, 5] ノナン-1-イル) モルホリン	
4-(7-((3-メトキシフェニル) スルホニル) -7-アザスピロ [3, 5] ノナン-1-イル) モルホリン	
4-(7-((2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) スルホニル) -7-アザスピロ [3, 5] ノナン-1-イル) モルホリン	20
4-(7-(チオフエン-2-イルスルホニル) -7-アザスピロ [3, 5] ノナン-1-イル) モルホリン	
4-(7-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) スルホニル) -7-アザスピロ [3, 5] ノナン-1-イル) モルホリン	
N, N-ジメチル-8-(m-トリルスルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-3-アミン	
8-((4-フルオロフェニル) スルホニル) -N, N-ジメチル-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-3-アミン	
N, N-ジメチル-8-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニル) -1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-3-アミン	30
4-((3-(エチル(メチル)アミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル	
N-エチル-8-((4-イソプロピルフェニル) スルホニル) -N-メチル-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-3-アミン	
N-エチル-8-((4-エチルフェニル) スルホニル) -N-メチル-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン-3-アミン	
8-((3-メチルチオフエン-2-イル) スルホニル) -3-(ピロリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン	
8-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) スルホニル) -3-(ピロリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4, 5] デカン	40

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - (m - トリルスルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン
8 - ((4 - イソプロピルフェニル) スルホニル) - 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン
8 - ((3 - メチルチオフェン - 2 - イル) スルホニル) - 3 - モルホリノ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン
3 - モルホリノ - 8 - トシル - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4, 5] デカン

10

【0089】

第70の実施形態では、本開示は、本開示の化合物（例えば、先行実施形態のいずれか1つに従う）、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0090】

第71の実施形態では、本開示は、EBPによって媒介される疾患または障害を治療する方法であって、対象に、有効量の本開示の化合物（例えば、実施形態1～69のうちのいずれか1つに従う式（I）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩、あるいは第55の実施形態の医薬組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0091】

第72の実施形態では、本開示は、EBPによって媒介される疾患または障害の治療における使用のための、本開示の化合物（例えば、実施形態1～69のうちのいずれか1つに従う式（I）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0092】

第73の実施形態では、本開示は、EBPによって媒介される疾患または障害の治療のための医薬品の製造における、本開示の化合物（例えば、実施形態1～69のうちのいずれか1つに従う式（I）の化合物）、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0093】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法及び使用で使用することができる化合物は、表I中の化合物のいずれか1つ、またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0094】

本明細書に記載される化合物及び中間体は、化合物そのものとして単離及び使用され得る。あるいは、塩を形成することが可能な部位が存在する場合、化合物または中間体はその対応する塩として単離及び使用されてもよい。本明細書で使用される場合、「塩（salt）」または「塩（salts）」という用語は、本明細書に記載される化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」には、特に「薬学的に許容される塩」が含まれる。「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載される化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、かつ典型的には生物学的にもその他の点でも望ましくないものではない塩を指す。多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基及び／またはカルボキシル基またはそれらと同様の基の存在により酸及び／または塩基の塩を形成することが可能である。

40

【0095】

薬学的に許容される酸付加塩は、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロルテオフィロン酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、

50

ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩など、無機酸または有機酸を用いて形成することができる。

【0096】

塩を誘導できる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が挙げられる。

【0097】

塩を誘導できる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸等が挙げられる。

10

【0098】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基を用いて形成され得る。

【0099】

塩を誘導できる無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩及び周期表の第Ⅰ列～第ⅩⅠⅠ列の金属が挙げられる。特定の実施形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅に由来し、特に好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩が挙げられる。

【0100】

塩を誘導できる有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等が挙げられる。特定の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが挙げられる。

20

【0101】

塩は、塩基性部位または酸性部位を含有する化合物から従来の化学的方法によって合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を化学量論的量の適切な塩基（例えば、Na、Ca、Mg、もしくはK水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論的量の適切な酸と反応させることによって調製することができる。そのような反応は、典型的に、水中もしくは有機溶媒中、またはそれら2つの混合物中で行われる。概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体の使用は、実行可能な場合に望ましい。追加の好適な塩のリストは、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)、及び「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)に見出すことができる。

30

【0102】

同位体標識された式(I)の化合物は、概して、当業者に公知の従来の技術によって、または、以前に用いられた標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用して、付随する実施例及び調製物に記載されるものに類似したプロセスによって調製され得る。一実施形態では、本開示は、本明細書に記載される重水素化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

40

【0103】

本発明に従う薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体的に置換され得るもの、例えばD₂O、d₆-アセトン、及びd₆-DMSOを含む。

【0104】

50

本発明の化合物がキラル中心を含有する場合があり、したがって異なる立体異性形態で存在し得ることは、当業者には認識されるであろう。本明細書で使用される場合、「光学異性体」または「立体異性体」という用語は、本開示の所定の化合物について存在し得る様々な立体異性体構成のいずれかを指す。置換基が炭素原子のキラル中心で結合し得ることは理解されている。したがって、本開示は、化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、またはラセミ体を含む。

【0105】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一对の立体異性体である。一对のエナンチオマーの1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。「ラセミ」または「rac」という用語は、適切な場合のラセミ混合物を指定するために使用される。本発明の化合物の立体化学を指定する場合、2つのキラル中心の相対的及び絶対的配置が既知である単一の立体異性体が、従来のRSシステム（例えば、(1S, 2S)）を使用して指定される。

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-S系に従って規定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体化学は、RまたはSのいずれかにより規定され得る。絶対配置が未知である分割化合物は、それらがナトリウムD線の波長において平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて(+)または(-)と指定され得る。あるいは、分割化合物は、キラルHPLCを介して対応するエナンチオマー／ジアステレオマーに対するそれぞれの保持時間によって定義され得る。

【0106】

本明細書に記載される化合物のいくつかは、1つ以上の不斉中心または軸を含有し、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び絶対立体化学の観点から(R)-または(S)-と定義され得る他の立体異性形態を生じ得る。

【0107】

別段の規定がない限り、本開示の化合物は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態及び中間体混合物を含む、そのような可能性のある立体異性体をすべて含むことを意図する。光学活性のある(R)立体異性体及び(S)立体異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製されるか、または従来技術を使用して分割される（例えば、良好な分離を達成するのに適切な溶媒または溶媒混合物を使用して、DAICEL Corp. から入手可能なCHIRALPAK（登録商標）及びCHIRALCEL（登録商標）などのキラルSFCまたはHPLCクロマトグラフィーカラムで分離される）場合がある。化合物が二重結合を含有する場合、置換基はE配置またはZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含有する場合、シクロアルキル置換基は、シス配置またはトランス配置を有し得る。すべての互変異性型も含まれることが意図されている。

【0108】

使用方法

本明細書に開示する化合物は、EBP阻害活性を有する。本明細書で使用される場合、「EBP阻害活性」とは、化合物または組成物の、インビボまたはインビトロでのEBP活性の検出可能な減少（例えば、実施例に記載され、当該技術分野で知られているバイオアッセイなどの所与のアッセイによって測定した場合の、少なくとも10%のEBP活性の減少）を誘導する能力を指す。

【0109】

特定の実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象において、EBP活性の阻害に応答する疾患または障害（本明細書では「EBP媒介性疾患または障害」または「EBPによって媒介される疾患または障害」と呼ばれる）を治療する方法を提供する。この方法は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0110】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩、またはEBP媒介性障害または疾患の治療を必要とする対象におけるその治療のための医薬品の製造のための、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用を提供する。

【0111】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩、またはEBP媒介性障害または疾患の治療を必要とする対象におけるその治療における使用のための、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

10

【0112】

特定の実施形態では、EBP媒介性障害は、大腸癌である。

【0113】

特定の実施形態では、本開示は、自己免疫疾患の治療を必要とする対象におけるその治療方法を提供する。この方法は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0114】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩、または自己免疫疾患の治療を必要とする対象におけるその治療のための医薬品の製造のための、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用を提供する。

20

【0115】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩、または自己免疫疾患の治療を必要とする対象におけるその治療における使用のための、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

30

【0116】

特定の実施形態では、自己免疫疾患は多発性硬化症（MS）である。本開示の化合物は、再発性多発性硬化症（または多発性硬化症の再発型（複数可））、再発寛解型多発性硬化症、一次性進行型多発性硬化症、二次性進行型多発性硬化症、及び臨床的に単離されている症候群（以下、「CIS」）を含む、MSのすべての段階を治療するために使用することができる。

【0117】

再発性多発性硬化症（または多発性硬化症の再発型（複数可））は、臨床的に単離されている症候群、再発寛解型多発性硬化症及び活動性二次性進行型多発性硬化症を含む。

【0118】

再発寛解型多発性硬化症は、予測不可能な再発と、それに続く、疾患活動性の新たな徴候のない数ヶ月～数年間の比較的静かな（寛解）期間を特徴とするMSの病期である。発作中に生じる欠陥は、問題を解決する場合もあれば、問題を残す場合もあり、後者は、発作の約40%であり、患者の疾患の期間が長いほどより一般的である。これは、多発性硬化症を有する個体の80%の初期経過を説明するものである。

40

【0119】

二次性進行型多発性硬化症は、初期の再発寛解型多発性硬化症の患者の約65%に発生し、最終的には、明確な寛解期間なしで急性発作の間に進行性の神経学的機能が低下する。時としての再発及び軽度の寛解が現れ得る。疾患の発症から、再発寛解型から二次性進行型多発性硬化症への転換までの最も一般的な期間は、19年である。

50

【0120】

一次性進行型多発性硬化症は、二次性進行型多発性硬化症と同じ症状、すなわち、事前の再発寛解期なしで、明確な寛解期間を有さない急性発作の間の進行性の神経学的機能低下を特徴とする。

【0121】

CISは、中枢神経系の炎症及び脱髄によって引き起こされる神経学的症状の最初のエピソードである。定義上、少なくとも24時間続く必要があるエピソードは、多発性硬化症の特徴であるが、CISを経験した人がMSを発症するまたはしない場合があるため、MSの診断の基準をまだ満たしていない。CISが、MSで見られるものと類似した脳MRI（磁気共鳴イメージング）上の病変を伴う場合、その人は、神経学的症状の第2のエピソード及び再発寛解型MSの診断の可能性が高い。CISが脳MRIにMS様の病変を伴わない場合、その人はMSを発症する可能性がかなり低い。

10

【0122】

特定の実施形態では、本開示は、治療を必要とする対象においてミエリン関連疾患または障害を有する対象におけるミエリン化を促進する方法を提供する。この方法は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0123】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩、または治療を必要とする対象においてミエリン関連疾患または障害を有する対象におけるミエリン化を促進するための医薬品の製造のための、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用を提供する。

20

【0124】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩、または治療を必要とする対象においてミエリン関連疾患または障害を有する対象におけるミエリン化を促進することにおける使用のための、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

30

【0125】

特定の実施形態では、ミエリン関連疾患または障害は、多発性硬化症（MS）、視神経脊髄炎（NMO）、視神経炎、小児白質ジストロフィー、新生児白質損傷、加齢に伴う認知症、統合失調症、進行性多巣性白質脳症（PML）、脳脊髄炎（EPL）、急性播種性脳脊髄炎（ADEM）、中枢橋性骨髄炎（CPM）、副腎白質ジストロフィー、アレクサンダー病、ペリゼウス・メルツバッハー病（PMD）、白質消失病、ワラー変性、横断性脊髄炎、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄損傷、外傷性脳損傷、放射線照射後障害、化学療法の神経学的合併症、脳卒中、急性虚血性視神経症、ビタミンE欠乏症、孤立性ビタミンE欠乏症候群、バッセン・コーンツヴァイク症候群、マルキアファーク・ビニャミ症候群、自閉症、異染性白質ジストロフィー、三叉神経痛、急性散在性脳炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、ギラン・バレー症候群、シャルコー・マリー・トゥース病、ベル麻痺及び放射線誘発脱髄、例えば、視神経脊髄炎（NMO）、視神経炎、小児白質ジストロフィー、新生児白質損傷、加齢に伴う認知症、及び統合失調症から選択される。

40

【0126】

特定の実施形態では、本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法を提供する。この方法は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0127】

50

特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩、またはがんの治療を必要とする対象においてがんの治療のための医薬品の製造のための、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の使用を提供する。

【0128】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載される化合物（例えば、第1～69の実施形態のいずれか1つに記載される化合物）またはその薬学的に許容される塩、またはがんの治療を必要とする対象においてがんを治療することにおける使用のための、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

10

【0129】

特定の実施形態では、がんは、大腸癌である。

【0130】

特定の実施形態では、本開示は、該対象が哺乳動物である前述の方法に関する。特定の実施形態では、対象は、霊長動物である。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【0131】

本明細書で使用される場合、「有効量」及び「治療有効量」は互換的に使用され得る。本明細書に記載される疾患、障害、または状態のうちの1つ以上を治療するか、またはその重症度を軽減するのに有効な量を意味する。いくつかの実施形態では、有効用量は、10 μ g～500mgであり得る。

20

【0132】

本開示の方法による化合物及び組成物は、上記で挙げた疾患、障害または状態のうちの1つ以上を処置するまたはその重篤度を軽減するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与され得る。

【0133】

特定の実施形態では、本開示は、該化合物を非経口的に投与する前述の方法に関する。特定の実施形態では、本開示は、該化合物を筋肉内に、静脈内に、皮下に、経口的に、肺に、直腸内に、髄腔内に、局所に、または鼻腔内に投与する、前述の方法に関する。特定の実施形態では、本開示は、該化合物を全身投与する前述の方法に関する。

【0134】

本発明の化合物は、医薬組成物（例えば、本発明の化合物及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体）として使用され得る。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語には、当業者には分かるように、一般に安全と認められる（GRAS）溶媒、分散媒、界面活性剤、抗酸化剤、保存料（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張化剤、塩、保存料、薬物安定化剤、緩衝剤（例えば、マレイン酸、酒石酸、酪酸、クエン酸、酢酸、重炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等）及びこれらに類するものならびにそれらの組み合わせが含まれる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照されたい）。いずれかの従来の特許が活性成分と不適合である場合を除き、治療用組成物または医薬組成物におけるその使用が企図される。本開示の目的上、溶媒和物及び水和物は、本発明の化合物及び溶媒（すなわち、溶媒和物）または水（すなわち、水和物）を含む医薬組成物であると考えられる。

30

40

【0135】

製剤は、従来の溶解及び混合手順を使用して調製され得る。例えば、原薬（bulk drug substance）（すなわち、本発明の化合物、または化合物の安定化形態（例えば、シクロデキストリン誘導体との複合体または他の既知の複合体形成剤））が、上述の賦形剤のうちの1つ以上の存在下で、好適な溶媒に溶解される。本発明の化合物は、典型的には、容易にコントロール可能な薬物投与量を提供するように、かつ洗練され容易に扱うことのできる生成物を患者に与えるように、医薬剤形へと製剤化される。

【0136】

50

適用のための医薬組成物（または製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に応じて多様な手段でパッケージングされ得る。概して、分配用物品は、適切な形態の医薬製剤が中に配された容器を含む。好適な容器は、当業者に周知であり、ボトル（プラスチック及びガラス）、小袋、アンプル、プラスチックバッグ、金属シリンダー等の材料を含む。容器はまた、パッケージの内容物への不用意なアクセスを防止するための不正開封防止アセンブリを含んでもよい。それに加えて、容器の上には、容器の内容物を説明するラベルが配されている。ラベルはまた、適切な注意書きを含んでいてもよい。

【0137】

本開示の化合物を含む医薬組成物は、概して、非経口投与または経口投与、あるいは坐剤として使用するために製剤化される。

【0138】

例えば、本開示の経口医薬組成物は、固体の形態（限定されるものではないが、カプセル、錠剤、丸剤、顆粒、粉末または坐剤など）で、または液体の形態（限定されるものではないが、溶液、懸濁液またはエマルションなど）で構成され得る。医薬組成物は、例えば滅菌といった従来の調剤工程に供することができ、及び／または、従来の不活性希釈剤、滑沢剤、もしくは緩衝剤のほか、保存料、安定化剤、湿潤剤、乳化剤及びバッファー等のようなアジュバントを含有することができる。

【0139】

典型的には、医薬組成物は、活性成分を以下と一緒に含む錠剤またはゼラチンカプセルである

a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／またはグリシン、

b) 滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩及び／またはポリエチレングリコール、錠剤の場合も

c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び／またはポリビニルピロリドン、所望により

d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡混合物、及び／または

e) 吸収剤、着色剤、風味剤及び甘味料。

【0140】

錠剤は、当技術分野で公知の方法に従って、フィルムコーティングまたは腸溶性コーティングが施されていてもよい。

【0141】

経口投与に好適な組成物としては、錠剤、トローチ剤、水性もしくは油性の懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルション、硬カプセルもしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤の形態にある本開示の化合物が挙げられる。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法に従って調製され、そのような組成物は、薬学的に洗練され味の良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含有してもよい。錠剤は、錠剤の製造に好適である無毒で薬学的に許容される賦形剤との混合物中に活性成分を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、またはアカシア；ならびに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、または、胃腸管での崩壊及び吸収を遅延させることによってより長い期間にわたって持続的作用を提供するために、公知技術によりコーティングされる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が利用され得る。経口使用のための製剤は、活性成分が、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカ

10

20

30

40

50

オリンと混合された硬ゼラチンカプセルとして、または、活性成分が、水または油媒体、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軟ゼラチンカプセルとして提示され得る。

【0142】

非経口組成物（例えば、静脈内（IV）製剤）は、水性で等張の溶液または懸濁液である。非経口組成物は、滅菌されていてもよく、及び／または、保存剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を制御するための塩、及び／またはバッファーなどのアジュバントを含有してもよい。さらに、それらは、他の治療上価値のある物質を含有してもよい。組成物は、概して、それぞれ従来の混合方法、造粒方法、またはコーティング方法に従って調製され、かつ活性成分を約0.1～75%含有するか、または約1～50%含有する。

10

【0143】

対象（例えば、ヒト）に使用するための本開示の化合物またはその医薬組成物は、通常、治療用量で経口的または非経口的に投与される。注入によって静脈内投与される場合、投与量は、IV製剤が投与される注入速度に依存し得る。一般に、化合物、医薬組成物、またはそれらの組み合わせの治療有効用量は、対象の種、体重、年齢及び個々の状態、治療される障害もしくは疾患、またはその重症度に依存する。当業者である医師、薬剤師、臨床医または獣医であれば、障害または疾患の進行を防止、処置または阻害するために必要な活性成分の各々の有効量を容易に決定することができる。

20

【0144】

上記の投与特性は、有利に哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル、または単離された臓器、組織及びそれらの調製物を使用して、インビボ及びインビトロ試験で実証可能である。本発明の化合物は、インビトロで溶液、例えば水溶液の形態で適用することができ、インビボで腸溶、非経口、有利には静脈内のいずれかで、例えば懸濁液または水溶液中で適用することができる。インビトロでの用量は、約10～3モル濃度～10～9モル濃度の範囲であり得る。

【0145】

定義

本明細書で使用される場合、「患者」、「対象」または「個体」は、互換的に使用され、ヒトまたは非ヒト動物のいずれかを指す。この用語には、ヒトなどの哺乳動物が含まれる。典型的には、動物は哺乳動物である。対象はまた、例えば、霊長動物（例えば、男性または女性のヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥類等を指す。ある特定の実施形態において、対象は、霊長動物である。好ましくは、対象は、ヒトである。

30

【0146】

本明細書で使用される場合、「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」という用語は、所定の状態、症状、もしくは障害、もしくは疾患の低減もしくは抑制、または生物学的活性もしくはプロセスのベースライン活性の有意な減少を指す。

【0147】

本明細書で使用される場合、何らかの疾患、状態、または障害についての「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、疾患、状態、または障害に対抗することを目的とした患者の管理及びケアを指し、所望の薬理学的及び／または生理学的効果を得るための、本発明の化合物の投与を含む。効果は、治療的であり得、これには、以下の結果のうちの1つ以上を部分的または実質的に達成することが含まれる：疾患、状態、または障害の程度を部分的もしくは完全に低減させること；疾患、状態、または障害と関連する臨床的症状、合併症、もしくは指標を寛解もしくは改善させること；または疾患、状態、または障害の進行の可能性を遅延させるか、阻害するかもしくは低下させること；または疾患、状態、または障害を取り除くこと。特定の実施形態では、効果は、疾患、状態、または障害の症状または合併症の発症を予防することであり得る。

40

【0148】

50

本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、当該技術分野で通常受け入れられている意味を有する。この用語は、異常な細胞増殖を広く指し得る。

【0149】

本明細書で使用される場合、「自己免疫疾患」という用語は、当該技術分野で通常受け入れられている意味を有する。この用語は、宿主の免疫系が宿主の正常な組織または健康な組織を標的とするかまたは攻撃する疾患を広く指し得る。

【0150】

本明細書で使用される場合、「髄鞘形成」という用語は、当該技術分野で通常受け入れられている意味を有する。この用語は、ミエリンが産生されるプロセスを広く意味し得る。

10

【0151】

本明細書で使用される場合、「ミエリン関連疾患または障害」、「脱髄性疾患」、または「脱髄障害」という用語は、当該技術分野で通常受け入れられている意味を有する。これらの用語は、ミエリンの損傷を伴う疾患または障害を広く指し得る。

【0152】

本明細書で使用される場合、対象が処置「を必要とする」というのは、そのような対象（好ましくはヒト）が、そのような処置から生物学的に、医学的に、または生活の質において利益を得る場合である。

【0153】

本明細書で使用される場合、「場合により置換されている」という語句は、「置換または非置換」という語句と互換的に使用される。概して、「場合により置換されている」という用語は、所定の構造中の水素ラジカルを、規定の置換基のラジカルで置き換えることを指す。特定の置換基は、化合物及びその例の定義及び説明に記載されている。別段の記載がない限り、場合により置換されている基は、その基の置換可能な位置の各々に置換基を有していてもよく、任意の所定の構造中の2つ以上の位置が規定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、その置換基は、すべての位置で同じであっても異なっている場合もある。

20

【0154】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、完全に飽和した分岐状または非分岐状の炭化水素部位を指す。「 C_{1-4} アルキル」という用語は、1～4個の炭素原子を有するアルキルを指す。「 C_{1-3} アルキル」及び「 C_{1-2} アルキル」という用語は、それに応じて解釈されるべきである。「 C_{1-4} アルキル」の代表例は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、及びtert-ブチルを含むが、これらに限定されない。同様に、アルコキシのアルキル部分（すなわち、アルキル部位）は、上記と同じ定義を有する。「場合により置換されている」として示される場合、アルカン基またはアルキル部位は、非置換であるか、または1つ以上の置換基（概して、ペルクロロまたはペルフルオロアルキルなどのハロゲン置換基の場合を除いて、1～3つの置換基）で置換されている場合もある。

30

【0155】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、酸素架橋を介して結合した完全飽和の分枝または非分枝のアルキル部分を指す（すなわち、 $-O-C_{1-4}$ アルキル基（式中、 C_{1-4} アルキルは、本明細書で定義される通りである））。アルコキシの代表例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等を含むが、これらに限定されない。好ましくは、アルコキシ基は、約1～4個の炭素、より好ましくは約1～2個の炭素を有する。「 C_{1-2} アルコキシ」という用語は、それに応じて解釈されるべきである。

40

【0156】

本明細書で使用される場合、「 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル」という用語は、水素原子の少なくとも1つが C_{1-4} アルコキシによって置き換えられている、本明細書で定義される C_{1-4} アルキル基を指す。 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル基は、アル

50

キル基を介して、本明細書に記載される分子の残部を通じて連結される。

【0157】

基の炭素原子の数は、本明細書では、接頭辞「C_{x-x}」で明示され、ここで、x及びx_xは整数である。例えば、「C₁₋₃アルキル」は、1～3個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0158】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素であり得る。

【0159】

本明細書で使用される場合、「ハロ置換C₁₋₄アルキル」または「C₁₋₄ハロアルキル」という用語は、水素原子の少なくとも1つがハロ原子によって置き換えられている、本明細書で定義されるC₁₋₄アルキル基を指す。C₁₋₄ハロアルキル基は、モノハロ-C₁₋₄アルキル、ジハロ-C₁₋₄アルキル、またはペルハロ-C₁₋₄アルキルを含むポリハロ-C₁₋₄アルキルであり得る。モノハロ-C₁₋₄アルキルは、アルキル基内に1個のヨード、ブromo、クロロまたはフルオロを有し得る。ジハロ-C₁₋₄アルキル基及びポリハロ-C₁₋₄アルキル基は、アルキル内に2個以上の同じハロ原子または異なるハロ基の組み合わせを有し得る。典型的には、ポリハロ-C₁₋₄アルキル基は、最高9個、または8個、または7個、または6個、または5個、または4個、または3個、または2個のハロ基を含有する。C₁₋₄ハロアルキルの非限定的な例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが含まれる。ペルハロ-C₁₋₄アルキル基は、すべての水素原子がハロ原子で置き換えられたC₁₋₄アルキル基を指す。

【0160】

「アリール」という用語は、芳香族炭素環式単環または6～10個の炭素原子を含有する2つの縮合環系を指す。例としては、フェニル及びナフチルが挙げられる。

【0161】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～12員の芳香族ラジカルを指す。場合によっては、ヘテロアリール中の窒素原子は、四級化されていてもよい。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「複素環式芳香族化合物」という用語と同じ意味で用いられ得る。ヘテロアリール基は、単環式または二環式であり得る。単環式ヘテロアリールとしては、例えば、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、フラニル、オキサジアゾリル、チオフェニルなどが挙げられる。二環式ヘテロアリールには、単環式ヘテロアリール環が1つ以上のアリールまたはヘテロアリール環に縮合している基が含まれる。非限定的な例としては、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリジニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、及びインドイルが挙げられる。

【0162】

「炭素環式環」または「カルボシクリル」という用語は、4～12員の飽和または部分的に不飽和の炭化水素環を指し、単環、二環式環（縮合、螺旋、または架橋炭素環式環を含む）、または螺旋環として存在し得る。二環式カルボシクリル基としては、例えば、別の不飽和炭素環式ラジカル、シクロアルキル、またはアリールに縮合した不飽和炭素環式ラジカル、例えば、2,3-ジヒドロインデニル、デカヒドロナフタレニル、及び1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルが挙げられる。別途明記されない限り、炭素環式環は一般に4～10個の環員を含有する。

【0163】

「C₃₋₆シクロアルキル」という用語は、完全に飽和した炭素環式環を指す（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル）。

【0164】

「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、及びSから独立して選択

10

20

30

40

50

される1～4個のヘテロ原子を含有する4～12員の飽和または部分的に不飽和の複素環を指す。ヘテロシクリル基は、単環式または二環式であってよい（例えば、架橋、縮合、またはスピロ二環式環）。単環式飽和または部分的に不飽和の複素環式ラジカルの例としては、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、及びピペリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロシクリル基としては、例えば、別の不飽和複素環式ラジカル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール環に縮合した不飽和複素環式ラジカル、例えば、テトラヒドロ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、5-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、及び9-アザビシクロ[3.3.1]ノナニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、4～6員の単環式ヘテロシクリル基である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、4～6員の単環式飽和ヘテロシクリル基である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、8～10員の二環式ヘテロシクリル基である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、8～10員の二環式飽和ヘテロシクリル基である。

10

【0165】

本明細書で使用される場合、「螺旋」環という用語は、両方の環が1つの共通の原子を共有する二環系を意味する。螺旋環の例としては、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル等が挙げられる。

【0166】

「縮合」環という用語は、2つの隣接する環原子を共有する2つの環系を指す。縮合複素環は、O、N、及びSから選択されるヘテロ原子である環原子を含む環系を少なくとも1つ有する（例えば、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン）。

20

【0167】

本明細書で使用される場合、「架橋」という用語は、2つの隣接しない環原子において接続された5～10員の環状部分を指す（例えば、5-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン）。

【0168】

「薬学的に許容される」という語句は、物質、組成物、または剤形が、製剤に含まれる他の成分及び／またはそれを用いて処置される哺乳動物と、化学的及び／または毒物学的に適合しなければならないことを示す。

30

【0169】

別段の規定がない限り、「本開示の化合物」という用語は、式(I)の化合物、ならびにすべての立体異性体（ジアステレオ異性体及びエナンチオマーを含む）、回転体、互変異性体、同位体標識化合物（重水素置換を含む）を指す。塩を形成することが可能な部位が存在する場合、塩、特に薬学的に許容される塩も含まれる。

【0170】

本明細書で使用される場合、本発明の文脈中で（特に請求項の文脈中で）使用される「a」、「an」、「the」という用語、及び同様の用語は、本明細書中に別段の定めがない限りまたは文脈により明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方を含むと解釈されるべきである。本明細書に提供される任意及びすべての例または例示的な言語（例えば、「等」）の使用は、単に本発明をより良く説明することが意図され、別途特許請求される本発明の範囲を限定しない。

40

【0171】

本発明の中間体及び化合物は、異なる互変異性型で存在し得ることもまた可能であり、そのような型はすべて本発明の範囲内に包含される。「互変異性体」または「互変異性体形態」という用語は、低エネルギー障壁を介して相互転換性である、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られる）は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化など、プロトンの転位を介した相互転換を含む。プロトン互変異性体の具体的な例は、プロトンが2つの環窒素間を移動することができるイミダゾール部分である。原子価互変異性体は、結合電子のいくつかの

50

再編成による相互転換を含む。

【0172】

一実施形態では、本開示は、遊離形態の、本明細書で定義される式(I)の化合物に関する。別の実施形態では、本開示は、塩形態の、本明細書で定義される式(I)の化合物に関する。別の実施形態では、本開示は、酸付加塩形態の、本明細書で定義される式(I)の化合物に関する。さらなる実施形態では、本開示は、薬学的に許容される塩形態の、本明細書で定義される式(I)の化合物に関する。またさらなる実施形態では、本開示は、薬学的に許容される酸付加塩形態の、本明細書で定義される式(I)の化合物に関する。またさらなる実施形態では、本開示は、遊離形態での実施例の化合物のいずれか1つに関する。またさらなる実施形態では、本開示は、塩形態での実施例の化合物のいずれか1つに関する。またさらなる実施形態では、本開示は、酸付加塩形態での実施例の化合物のいずれか1つに関する。またさらなる実施形態では、本開示は、薬学的に許容される塩形態での実施例の化合物のいずれか1つに関する。また別の実施形態では、本開示は、薬学的に許容される酸付加塩形態での実施例の化合物のいずれか1つに関する。

10

【0173】

本開示の化合物は、特に本明細書に含まれる説明に照らして、化学技術分野で周知のプロセスに類似したプロセスを含む合成経路によって合成され得る。出発物質は、一般にSigma-Aldrich等の商業的供給源から入手可能であり、または当業者に周知の方法を用いて容易に調製される(例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.)), またはBeilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin、(栄養補助食品を含む)(Beilsteinオンラインデータベースを介しても入手可能)に一般に記載されている方法により調製される)。

20

【0174】

例示の目的で、以下に図示される反応スキームは、本開示の化合物及び主要な中間体を合成するための潜在的な経路を提供する。個々の反応ステップのより詳細な説明については、以下の実施例のセクションを参照されたい。特定の出発物質及び試薬がスキームに図示され、以下で考察されているが、他の出発物質及び試薬は、様々な誘導体及び／または反応条件を提供するように容易に置き換えることができる。

30

【実施例】

【0175】

略記:

PE = 石油エーテル

EtOAc = EA = 酢酸エチル

ESI = エレクトロスプレーイオン化

MeOH = メタノール

EtOH = エタノール

DCE = 1, 2-ジクロロエタン

DCM = ジクロロメタン

CHCl₃ = クロロホルム

HCl = 塩酸

H₂O = 水

IPA = イソプロピルアルコール

LCMS = 液体クロマトグラフィー質量分析

HFIPO = ヘキサフルオロ-2-プロパノール

HPLC = 高圧液体クロマトグラフィー

THF = テトラヒドロフラン

MeCN = ACN = アセトニトリル

40

50

MgSO_4 = 硫酸マグネシウム
 DMSO = ジメチルスルホキシド
 AcOH = 酢酸
 TFA = トリフルオロ酢酸
 DIPEA = ジイソプロピルエチルアミン
 N_2 = 窒素
 NH_4HCO_3 = 重炭酸アンモニウム
 $t\text{-BuOH}$ = *tert*-ブタノール
 NH_4Cl = 塩化アンモニウム
 NaH = 水素化ナトリウム
 Na_2SO_4 = 硫酸ナトリウム
 K_2CO_3 = 炭酸カリウム
 NaHCO_3 = 重炭酸ナトリウム
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ = STAB = トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
 SiO_2 = 二酸化ケイ素またはシリカ
 PDA = フォトダイオードアレイ検出

10

【0176】

一般的方法

LCMS機器の仕様：

- ・Agilent Technologies 1200シリーズLC/MSDシステム : DAD¥ELSD Alltech 3300及びAgilent LC¥MSD G6130A、G6120B質量分析計。
- ・Agilent Technologies 1260インフィニティLC/MSDシステム : DAD¥ELSD Alltech 3300及びAgilent LC¥MSD G6120B質量分析計。
- ・Agilent Technologies 1260インフィニティII LC/MSDシステム : DAD¥ELSD G7102A 1290インフィニティII及びAgilent LC¥MSD G6120B質量分析計。
- ・Agilent 1260シリーズLC/MSDシステム : DAD¥ELSD及びAgilent LC¥MSD (G6120B) 質量分析計。
- ・UHPLC Agilent 1290シリーズLC/MSDシステム : DAD¥ELSD及びAgilent LC¥MSD (G6125B) 質量分析計。

20

30

【0177】

HPLC分析方法の仕様：

- ・カラム : Agilent Poroshell 120 SB-C18 4.6×30 mm 2.7 µmと、UHPLCガードインフィニティLab Poroshell 120 SB-C18 4.6×5 mm 2.7 µm
- ・カラム温度 60 °C
- ・注入容積 0.5 µL
- ・修飾剤 : 濃度0.1% (v/v) のギ酸
- ・方法 : 99%水/1%MeCN (初期条件)、初期条件を0.1分間保持、1.5分に0%水/100%MeCNまで線形勾配、1.73分まで0%水/100%MeCNを保持、1.74分に99%水/1%MeCNまで線形勾配。流量3.0 mL/分。
- ・UVスキャン : 207~223 nm、246~262 nm、272~288 nm

40

【0178】

QC分析LC/MS法条件：

水酸化アンモニウム (塩基性pH) 条件

MSモード : MS : ESI + スキャン範囲165~650ダルトン

PDA : 200~400 nmスキャン範囲

カラム : Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×50 mm

50

、1.7 μm 、部品番号186002350

修飾剤：濃度0.2% (v/v) の水酸化アンモニウム

方法：95%水/5%MeCN (初期条件)、3.75分に5%水/95%MeCNまで線形勾配、4分まで5%水/95%MeCNを保持。流量0.8 mL/分。

【0179】

トリフルオロ酢酸 (酸性pH) 条件

MSモード：MS：ESI+スキャン範囲165~650ダルトン

PDA：200~400nmスキャン範囲

カラム：Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×50mm

、1.7 μm 、部品番号186002350

修飾剤：濃度0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸

方法：95%水/5%MeCN (初期条件)、3.75分に5%水/95%MeCNまで線形勾配、4分まで5%水/95%MeCNを保持。流量0.8 mL/分。

【0180】

一般的な分取HPLC条件：

水酸化アンモニウム (塩基性pH) 条件

流量：30 mL/分

MSモード：MS：ESI+スキャン範囲165~650ダルトン

PDA：200~400nmスキャン範囲

カラム：Waters XSELECT CSH C18 PREP 19×100mm

、5 μm 、部品番号186005421

修飾剤：濃度0.2% (v/v) の水酸化アンモニウム

方法：A%水/B%MeCN (初期条件)、8分にA%水/B%MeCNまで線形勾配、8.5分に5%水/95%MeCNまで上昇、10分まで5%水/95%MeCNを保持。

流量：50 mL/分

MSモード：MS：ESI+スキャン範囲165~650ダルトン

PDA：200~400nmスキャン範囲

カラム：Waters XSELECT CSH C18 PREP 30×100mm

、5 μm 、部品番号186005425

修飾剤：濃度0.2% (v/v) のNH₄OH

方法：A%水/B%MeCN (初期条件)、8分にA%水/B%MeCNまで線形勾配、8.5分に5%水/95%MeCNまで上昇、10分まで5%水/95%MeCNを保持。

流量：60 mL/分

MSモード：MS：ESI+スキャン範囲165~650ダルトン

PDA：200~400nmスキャン範囲

カラム：Waters XSELECT CSH C18 PREP 30×50mm、

5 μm 、部品番号186005423

修飾剤：濃度0.2% (v/v) のNH₄OH

方法：A%水/B%MeCN (初期条件)、8分にA%水/B%MeCNまで線形勾配、8.5分に5%水/95%MeCNまで上昇、10分まで5%水/95%MeCNを保持。

【0181】

トリフルオロ酢酸 (酸性pH) 条件

流量：30 mL/分

MSモード：MS：ESI+スキャン範囲165~650ダルトン

PDA：200~400nmスキャン範囲

カラム：Waters Sunfire OBD C18 PREP 19×100mm

、5 μm 、部品番号186002567

10

20

30

40

50

修飾剤：濃度 0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸

方法：A%水／B%MeCN（初期条件）、8分にA%水／B%MeCNまで線形勾配、8.5分に5%水／95%MeCNまで上昇、10分まで5%水／95%MeCNを保持。

流量：50 mL／分

MSモード：MS：ESI＋スキャン範囲 165～650 ダルトン

PDA：200～400 nm スキャン範囲

カラム：Waters Sunfire OBD C18 PREP 30×100 mm、5 μm、部品番号 186002572

修飾剤：濃度 0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸

方法：A%水／B%MeCN（初期条件）、8分にA%水／B%MeCNまで線形勾配、8.5分に5%水／95%MeCNまで上昇、10分まで5%水／95%MeCNを保持。

流量：60 mL／分

MSモード：MS：ESI＋スキャン範囲 165～650 ダルトン

PDA：200～400 nm スキャン範囲

カラム：Waters Sunfire OBD C18 PREP 30×50 mm、5 μm、部品番号 186002570

修飾剤：濃度 0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸

方法：A%水／B%MeCN（初期条件）、8分にA%水／B%MeCNまで線形勾配、8.5分に5%水／95%MeCNまで上昇、10分まで5%水／95%MeCNを保持。

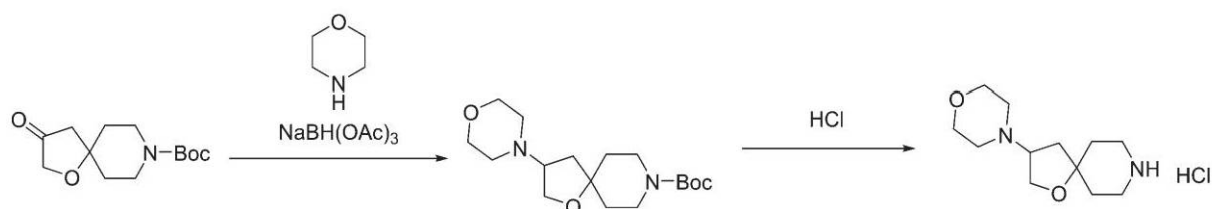
10

20

【0182】

中間体の調製

中間体 A：3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩
【化53】



30

【0183】

1. 3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルの合成

反応容器に、DCE（20 mL）中の3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（2 g、7.8 mmol）、モルホリン（1.0 mL、11.8 mmol）及びNaBH(OAc)₃（3.3 g、15.7 mmol）を投入し、得られた溶液を室温で24時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、2 MのK₂CO₃水溶液（50 mL）及びDCM（50 mL）で希釈し、層を分離した。有機層を減圧下で蒸発させ、粗製の3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチルをさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS m/z = 327.1 [M+H]⁺。

40

【0184】

2. 3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

反応容器に、ジオキサン（10 mL）中の3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル（2.4 g、7.4 mmol）及びジオキサン中10% HCl（10.4 g、29.4 mmol）を投入し、得られた溶液

50

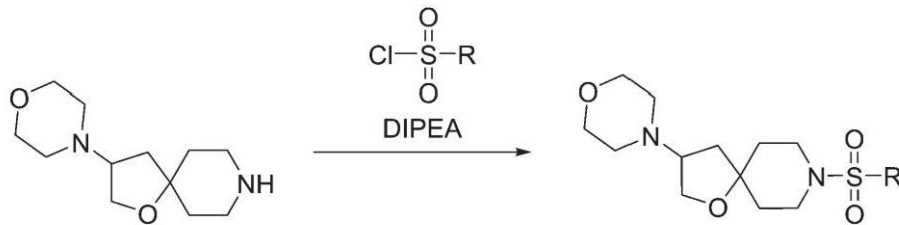
を 50℃で 24 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、沈殿物を EtOAc で洗浄し、70℃で乾燥させ、3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (2 g) を得て、これをさらに精製することなく使用した。LCMS $m/z = 227.2$ $[M+H]^+$.

【0185】

実施例 1～5

表題化合物を、次のプロトコルを使用して、およそ 50 mg の標的生成物スケールで、単一ステップライブラリ内で調製した。

【化 5 4】



適切な塩化スルホニル (1.1 当量) を、乾燥 MeCN (1.2 mL) 中の 3-(モルホリン-4-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン二塩酸塩 (1.0 当量) 及び DIPEA (4.5 当量+塩化スルホニルビルディングブロック塩についての各酸当量につき 1.1 当量) の溶液に加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を DMSO (0.8 mL) に溶解し、分取 HPLC (カラム: YMC Actus Trial C18 20×100 5mm、方法: 移動相として水-MeOH-NH₃ 0.1%) によって精製し、純粋な生成物を得た。

10

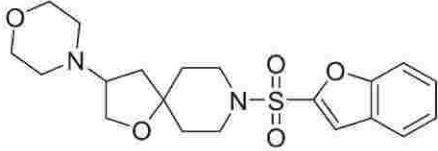
20

30

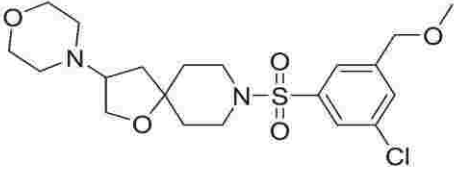
40

50

【表 3 - 1】

実施例 番号	名称／構造／塩化スルホニル	HPLC 勾配／収率／データ
1	8 - (ベンゾフラン-2-イルスルホニル) - 3 - モルホリノ-1 - オキサ-8 - アザスピロ [4. 5] デカン  塩化スルホニル：ベンゾフラン-2-スルホニルクロリド	HPLC 勾配：30～80% 16.1 mg (32%) LCMS $m/z = 407.2$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 7.81 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (br t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.78 (br t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.50 (br s, 4H), 3.45 (br t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.40 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.82 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 2.37-2.16 (m, 4H), 1.88 (br dd, J = 7.6, 12.3 Hz, 1H), 1.72-1.43 (m, 5H).

【表 3 - 2】

2	8-((3-クロロ-5-(メトキシメチル)フェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン  塩化スルホニル: 3-クロロ-5-(メトキシメチル)ベンゼンスルホニルクロリド	HPLC勾配: 45~75% 8.4mg (17%) LCMS $m/z = 445.2 [M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.71 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.77 (t, $J = 7.59$ Hz, 1H), 3.50 (br s, 4H), 3.44 (br t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.27 (br d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.82 (br s, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.35 - 2.17 (m, 4H), 1.86 (dd, $J = 7.8, 12.4$ Hz, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.48 (br dd, $J = 8.4, 12.3$ Hz, 1H)
---	--	---

10

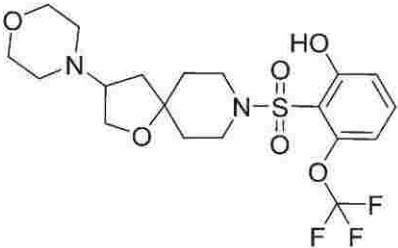
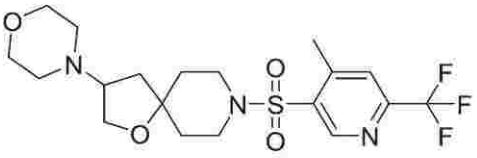
20

30

40

50

【表 3 - 3】

3	2 - ((3 - モルホリノ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェノール  塩化スルホニル：2 - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド	HPLC 勾配：30 ~ 55 % 1. 3 mg (3%) LCMS $m/z = 467.0$ [M+H]⁺. $R_f = 0.856$ 分
4	8 - ((4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 3 - モルホリノ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン  塩化スルホニル：4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - スルホニルクロリド	HPLC 勾配：45 ~ 75 % 8. 3 mg (17%) LCMS $m/z = 450.2$ [M+H]⁺. $R_f = 1.058$ 分

10

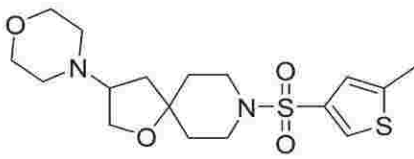
20

30

40

50

【表 3 - 4】

5	8 - ((5 - メチルチオフェン - 3 - イル) スルホニル) - 3 - モルホリノ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン  塩化スルホニル：5 - メチルチオフェン - 3 - スルホニルクロリド	HPLC 勾配：40 ~ 70 % 8. 7 mg (17 %) LCMS $m/z = 387. 2 [M+H]^+$ 1H-NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7. 40 (d, $J = 3. 6$ Hz, 1H), 6. 98 (d, $J = 3. 6$ Hz, 1H), 3. 79 (dd, $J = 6. 8, 8. 5$ Hz, 1H), 3. 51 (br t, $J = 4. 4$ Hz, 4H), 3. 49 - 3. 43 (m, 1H), 3. 26 - 3. 19 (m, 2H), 2. 83 (br t, $J = 7. 4$ Hz, 1H), 2. 67 - 2. 56 (m, 2H), 2. 51 (s, 3H), 2. 35 - 2. 19 (m, 4H), 1. 87 (dd, $J = 7. 8, 12. 4$ Hz, 1H), 1. 74 - 1. 56 (m, 4H), 1. 49 (dd, $J = 8. 4, 12. 4$ Hz, 1H)
---	---	--

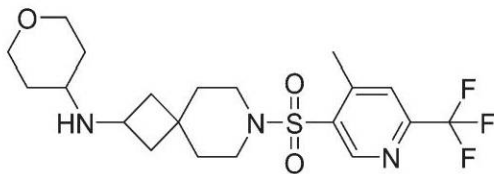
10

20

【0186】

30

実施例 6：7 - ((4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - アミン
 【化 55】



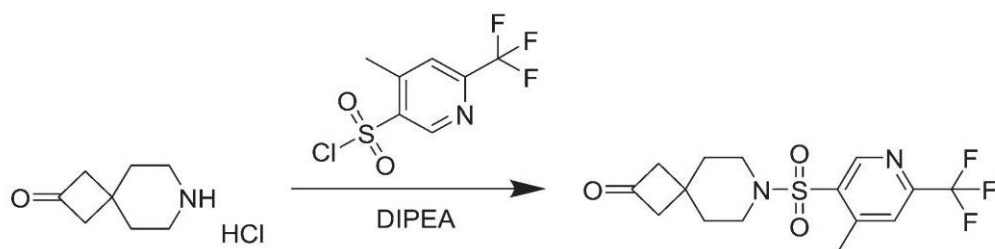
40

【0187】

1. 7 - ((4 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - オンの合成

50

【化 5 6】



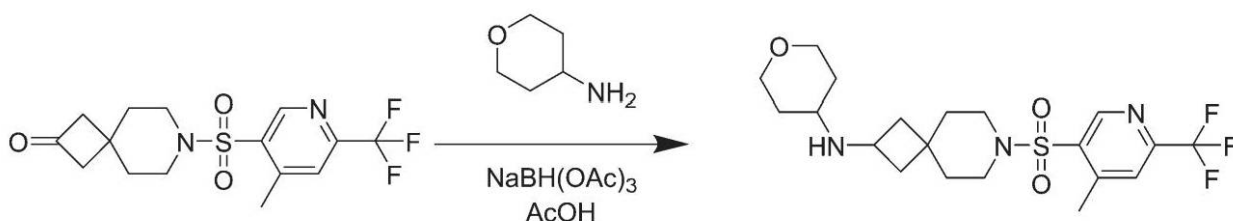
10

無水DCM (4 mL) 中の7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-オン塩酸塩 (184 mg、1.1 mmol) が入ったバイアルに、DIPEA (0.6 mL、3.4 mmol) を5℃未満で滴加した。5分後、4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリド (351 mg、1.4 mmol) を加えた。反応物を室温にし、30分間攪拌し、1 MのNaOH水溶液をゆっくりと加えることによってクエンチし、さらに10分間攪拌した。二相混合物をシリカゲルに直接装填し、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中20~70%のEtOAc) によって精製し、7-((4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-オンを白色固体として得て (285 mg、75%)、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS $m/z = 363.2$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.28 – 3.25 (m, 4H), 2.80 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.86 – 1.83 (m, 4H). [0188]

20

2. 7-((4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-アミンの合成
【化 5 7】

30



無水DCM (6 mL) 中の7-((4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-オン (85 mg、0.2 mmol) が入ったバイアルに、テトラヒドロピラン-4-アミン (24 mg、0.2 mmol)、続いてAcOH (30 μ L、0.5 mmol) を室温で滴加した。15分後、NaBH(OAc)₃ (199 mg、0.94 mmol) を加えた。6時間後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、10分間攪拌し、DCMで抽出した (3回)。有機層を無水MgSO₄で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(2%のアンモニア水を含むヘプタン中0~100%の3:1のEtOAc:EtOHで) 精製して、7-((4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-アミンを無色のフィルムとして得た (30 mg、28%)。LCMS $m/z = 448.2$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.05 (s, 1H), 7.65 (s,

40

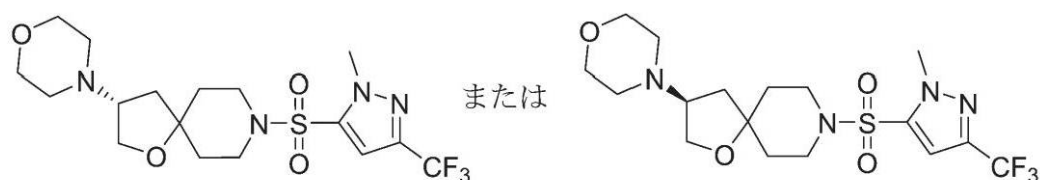
50

1 H), 3.98 – 3.90 (m, 2 H), 3.45 – 3.38 (m, 3 H), 3.25 – 3.20 (m, 2 H), 3.17 – 3.13 (m, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.65 – 2.62 (m, 1 H), 2.20 – 2.15 (m, 2 H), 1.9 – 1.8 (ブロード m, 1 H), 1.75 – 1.70 (m, 4 H), 1.74 – 1.60 (m, 2 H), 1.52 – 1.48 (m, 2 H), 1.42 – 1.35 (m, 2 H).

【0189】

実施例7：(R) – または (S) – 8 – ((1 – メチル – 3 – (トリフルオロメチル) – 1 H – ピラゾール – 5 – イル) スルホニル) – 3 – モルホリノ – 1 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカン

【化58】

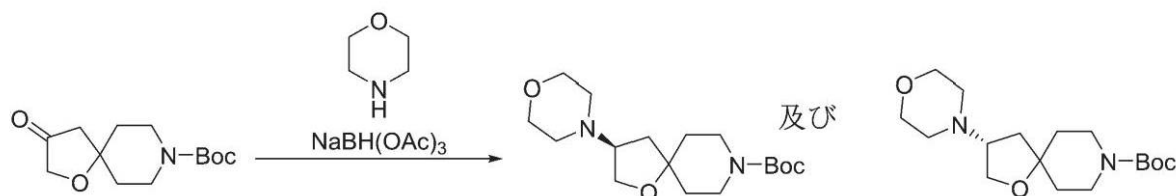


10

【0190】

1. (R) – 3 – モルホリノ – 1 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 8 – カルボン酸 tert – ブチル 及び (S) – 3 – モルホリノ – 1 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 8 – カルボン酸 tert – ブチルの合成

【化59】



20

30

NaBH(OAc)₃ (13.3 g、211.5 mmol) を、MeOH (450 mL) 中の 3 – オキサ – 1 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 8 – カルボン酸 tert – ブチル (18 g、70.5 mmol) 及び モルホリン (18.2 mL、211.5 mmol) の溶液と酢酸 (1.21 mL、21.2 mmol) に少しずつ加え、反応混合物を N₂ 下で、20 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE 中 0 % ~ 60 %、EtOAc) によって精製し、3 – モルホリノ – 1 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 8 – カルボン酸 tert – ブチルを得た (20 g、87 %)。これを分取 SFC (カラム：Chiral Pak AD-3 150 × 4.6 mm I.D.、3 μm、移動相：A：CO₂ B：エタノール (0.05 % の DEA)、勾配：5 % ~ 40 % の B を 4.5 分、次いで 5 % の B を 1.5 分、流量：2.5 mL / 分、カラム温度：40 °C、圧力 100 bar) によってさらに精製し、最初の溶出ピーク、E1 (5.1 g、22 %) を白色固体として得た。LCMS m/z = 327.2 [M+H]⁺.

40

¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.00 (dd, J = 6.8, 8.4 Hz, 1 H), 3.74 – 3.66 (m, 5 H), 3.56 (s, 2 H), 3.35 – 3.24 (m, 2 H), 2.96 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.54 – 2.43 (m, 2 H), 2.42 – 2.32 (m, 2 H), 1.96 (dd, J = 7.6, 12.0

50

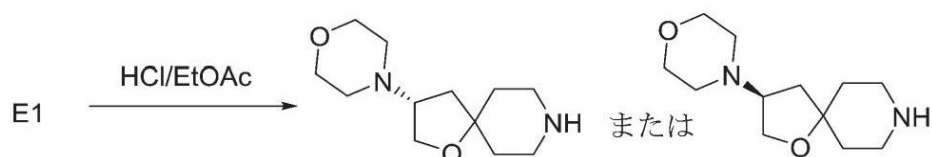
H z, 1 H), 1.66 – 1.58 (m, 4 H), 1.53 – 1.46 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H). また、第2の溶出ピーク、E2 (6.2 g、27%) を白色固体として得た。LCMS $m/z = 327.2$ $[M+H]^+$. ^1H-NMR : (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.00 (dd, $J = 6.8, 8.4$ Hz, 1 H), 3.75 – 3.67 (m, 5 H), 3.63 – 3.51 (m, 2 H), 3.36 – 3.25 (m, 2 H), 2.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 2.54 – 2.44 (m, 2 H), 2.43 – 2.34 (m, 2 H), 1.96 (dd, $J = 7.6, 12.0$ Hz, 1 H), 1.65 – 1.59 (m, 4 H), 1.53 – 1.47 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H).

10

【0191】

2. (R) –または (S) – 3 – モルホリノ – 1 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩の合成

【化60】



20

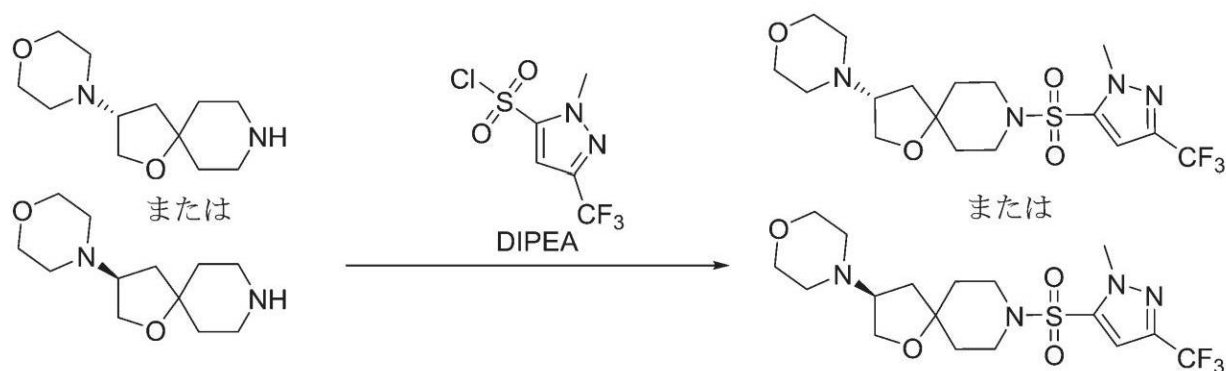
EtOAc (2 mL) 中の (R) –または (S) – 3 – モルホリノ – 1 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 8 – カルボン酸 tert-ブチル (326 mg、1.0 mmol) の溶液に、EtOAc 中の HCl (1 M、3.0 mL) を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。得られた白色懸濁液を濾過し、Et₂O で洗浄し、(R) –または (S) – 3 – モルホリノ – 1 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩を白色固体として得た。LCMS $m/z = 227.1$ $[M+H]^+$.

【0192】

3. (R) –または (S) – 8 – ((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) – 3 – モルホリノ – 1 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカンの合成

30

【化61】



40

DCM (2 mL) 中の (R) –または (S) – 3 – モルホリノ – 1 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (41 mg、0.1 mmol) 及び 2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-スルホニルクロリド (31 mg、0.1 mmol) の混合物に、DIPEA (85 mL、0.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。有機相を飽和 NaHCO₃ 及び水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 50 ~ 10

50

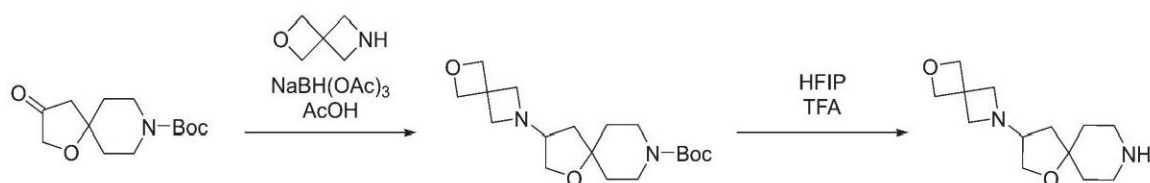
0%のEtOAc)によって精製し、(R)-または(S)-8-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(28mg、52%)を無色の油として得た。LCMS $m/z = 439.2$ ($[M+H]^+$). ^1H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm): 7.11 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 8.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 4.8$ Hz, 5H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.57 – 2.32 (m, 4H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 3H), 1.73 – 1.60 (m, 2H).

10

【0193】

中間体B: 3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

【化62】



20

【0194】

1. 3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルの合成

2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン塩酸塩(186mg、1.9mmol)を、DCM(40mL)中の3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(400mg、1.6mmol)の溶液に加え、反応物を室温で15分間攪拌した。酢酸(180μL、3.1mmol)を滴加し、続いて30分後、 $NaBH(OAc)_3$ (1.3g、6.3mmol)を滴加した。反応混合物を、出発物質が消失するまで室温で攪拌した。ブライン(20mL)及びDCM(40mL)を加え、層を分離し、有機層を水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルを得た。LCMS $m/z = 339.1$ ($[M+H]^+$).

30

【0195】

2. 3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

DCM(5mL)中の3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル(400mg、1.2mmol)の溶液に、TFA(270μL、3.6mmol)及び1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(10mL、95.0mmol)を加え、混合物を25℃で1時間攪拌した。DIPEA(0.5mL、2.9mmol)を加え、得られた混合物を減圧下で濃縮し、3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(450mg)を無色の油として得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS $m/z = 239.1$ ($[M+H]^+$).

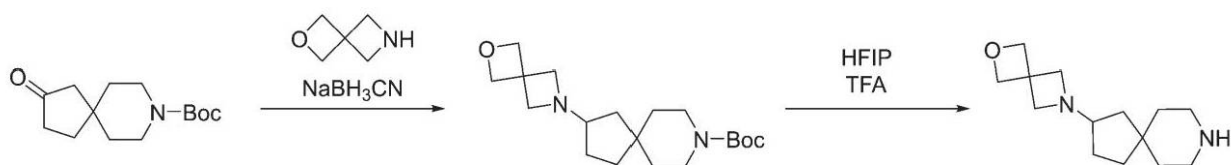
40

【0196】

中間体C: 6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの合成

50

【化 6 3】



【0197】

10

1. 3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルの合成

MeOH (20 mL) 中の3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (950 mg、3.8 mmol) 及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (1.1 g、3.8 mmol) の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (707 mg、11.3 mmol) を加え、混合物を25℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得て、これを分取HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm; 条件: 水 (NH₄HC O₃)-MeCN; 開始B: 36; 終了B: 66; 勾配時間 (分): 10; 流量 (mL/分): 25) によって精製し、3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (1.0 g、81%) を淡黄色の油として得た。LCMS m/z = 337.2 [M+H]⁺.

20

【0198】

2. 6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの合成

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (12 mL、114.0 mmol) 中の3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (600 mg、1.8 mmol) の溶液に、TFA (410 μL、5.4 mmol) を加え、混合物を25℃で1時間撹拌した。DIPEA (3 mL、17.3 mmol) を加え、得られた混合物を減圧下で濃縮し、6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (650 mg) を無色の油として得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS m/z = 237.2 [M+H]⁺.

30

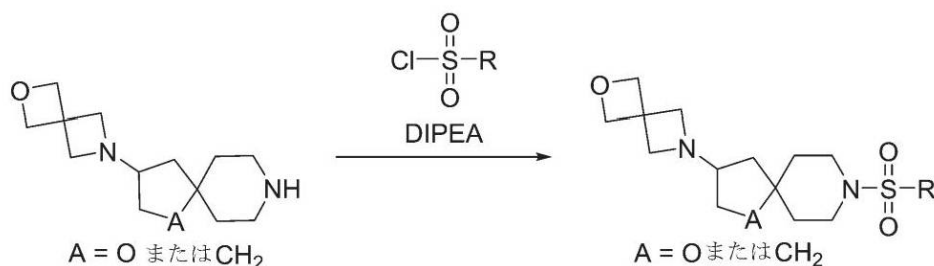
【0199】

実施例 8～13

表題化合物を、次のプロトコルを使用して、およそ60 mgの標的生成物スケールで、単一ステップライブラリ内で調製した。

【化 6 4】

40

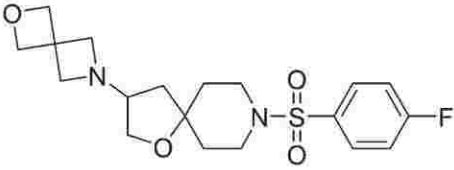
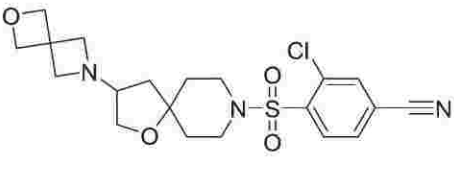


適切な塩化スルホニル (1.0 当量) を、乾燥DCM (10 mL) 中の3-(2-オキ

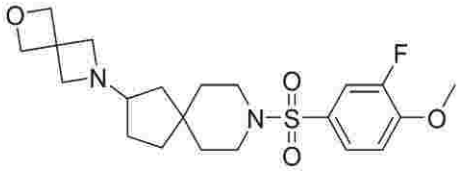
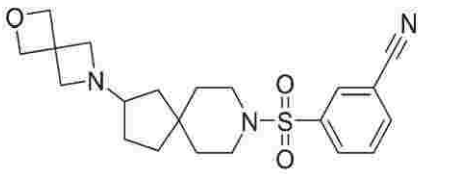
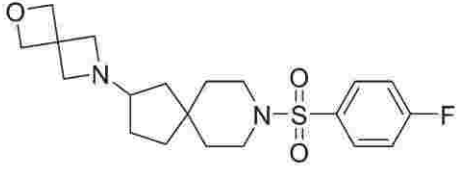
50

サ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル)－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン(１．０当量)または６－(８－アザスピロ〔４．５〕デカン－２－イル)－２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン(１．０当量)及びＤＩＰＥＡ(２．０当量)の溶液に加え、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。固形物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を適切な勾配での分取ＨＰＬＣ(カラム：Welch Xtimate C18 150×25mm×5μm；条件：水(10mM NH₄HCO₃)－MeCN)によって精製し、所望の生成物を得た。

【表４－１】

実施例 番号	名称／構造／塩化スルホニル	一般の手順／ＨＰＬＣ勾配／収率／データ
8	８－((４－フルオロフェニル)スルホニル)－３－(２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル)－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン  塩化スルホニル：４－フルオロベンゼン スルホニルクロリド	ＨＰＬＣ勾配：２５～５５％Ｂ ２７．６ｍｇ(３２％) ＬＣＭＳ $m/z = 397.1$ $[M+H]^+$. $R_t = 1.510$分
9	４－((３－(２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル)－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン－８－イル)スルホニル)－３－クロロベンズニトリル  塩化スルホニル：２－クロロ－４－シア ノベンゼンスルホニルクロリド	ＨＰＬＣ勾配：２５～５５％Ｂ １８．６ｍｇ(３０％) ＬＣＭＳ $m/z = 438.0$ $[M+H]^+$. $R_t = 1.574$分

【表 4 - 2】

10	6 - (8 - ((3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン  塩化スルホニル: 3 - フルオロ - 4 - メトキシベンゼンスルホニルクロリド	HPLC 勾配: 34 ~ 64 % B 29.6 mg (33%) LCMS $m/z = 425.1$ $[M+H]^+$. $R_f = 1.757$ 分
11	3 - ((2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリル  塩化スルホニル: 3 - シアノベンゼンスルホニルクロリド	HPLC 勾配: 20 ~ 50 % B 22.5 mg (27%) LCMS $m/z = 402.1$ $[M+H]^+$. $R_f = 1.670$ 分
12	6 - (8 - ((4 - フルオロフェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン  塩化スルホニル: 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド	HPLC 勾配: 34 ~ 64 % B 10.2 mg (10%) LCMS $m/z = 395.1$ $[M+H]^+$. $R_f = 1.713$ 分

10

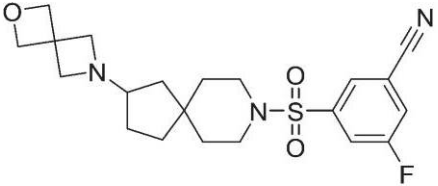
20

30

40

50

【表 4 - 3】

13	3 - ((2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリル  塩化スルホニル: 3 - シアノ - 5 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド	HPLC 勾配: 31 ~ 61 % B 26.3 mg (30 %) LCMS m/z = 420.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 4.53 (s, 4H), 3.11 (s, 4H), 2.96 - 2.94 (m, 4H), 1.52 - 1.00 (m, 11H)
----	---	--

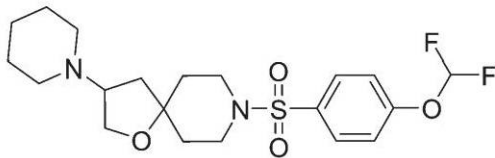
10

【0200】

実施例 14: 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン

20

【化 6 5】

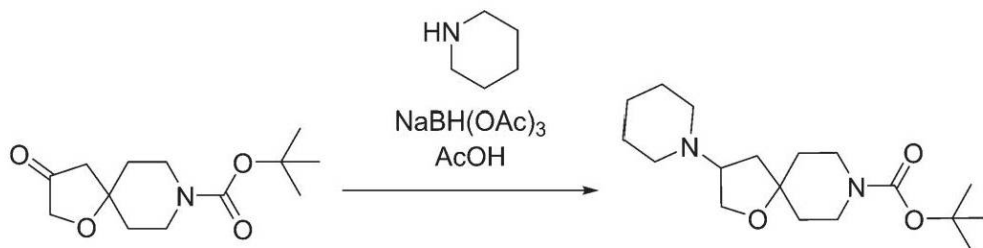


30

【0201】

1. 3 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルの合成

【化 6 6】



40

ピペリジン塩酸塩 (160 mg、1.9 mmol) を、DCM (40 mL) 中の 3 - オキサ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (400 mg、1.6 mmol) の溶液に加え、反応物を室温で 15 分間攪拌した。酢酸 (180 μL、3.1 mmol) を滴加し、溶液をさらに 30 分間攪拌し、NaBH(OAc)₃ (1.3 g、6.3 mmol) を加え、反応物を室温で 6 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、DCM で希釈した。有機物を水及びブラインで洗浄し、次いで真空中で濃縮し、所望の生成物 (450 mg、70 %) を得て、これをさら

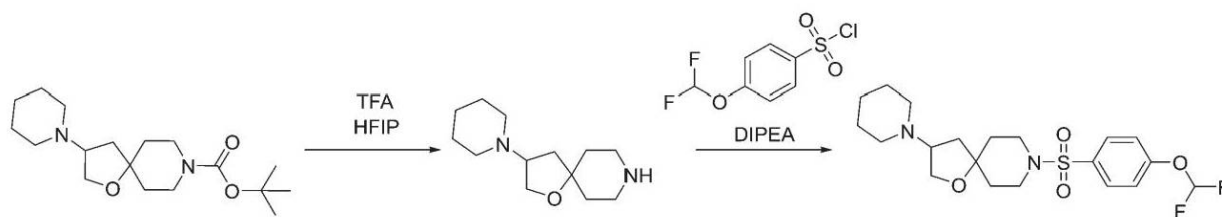
50

に精製しなかった。LCMS $m/z = 325.2 [M+H]^+$.

【0202】

2. 8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(ピペリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

【化67】



10

【0203】

ステップA：TFA (180 μ L、2.3 mmol) を1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (10 mL、95 mmol) 中の3-(1-ピペリジル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (340 mg、1.1 mmol) の溶液に0℃で加え、溶液を90分かけて室温まで温めた。反応混合物を真空中で濃縮し、次いでDMF (8 mL) で希釈した。物質を10 g hyper Sep SCX カラム (MeOH 中 2 N NH₃ で溶出) で濾過し、溶媒を真空中で除去し、3-(ピペリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを得て、これをさらに精製することなく使用した。

20

【0204】

ステップB：3-(ピペリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (85 mg、0.4 mmol) をDMF (2 mL) に溶解し、DIPEA (660 μ L、3.8 mmol) 及び4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド (92 mg、0.4 mmol) を加え、反応物を30分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し (2回)、次いで無水Na₂SO₄で乾燥させた。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (0~65%のEtOAcから3:1のEtOAc:EtOH) によって精製し、8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(ピペリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (27 mg、16%) を得た。LCMS $m/z = 431.2 [M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 6.8, 8.5 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.47 (tdd, J = 2.0, 4.1, 11.5 Hz, 2H), 2.88 (quin, J = 8.0 Hz, 1H), 2.72 (dq, J = 4.0, 11.1 Hz, 2H), 2.50 – 2.20 (m, 4H), 1.94 (dd, J = 7.8, 12.3 Hz, 1H), 1.80 – 1.50 (m, 9H), 1.50 – 1.40 (m, 2H).

30

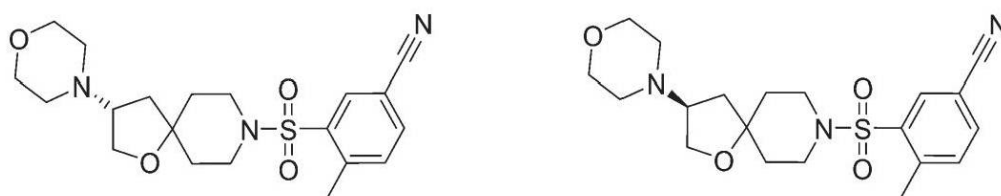
40

【0205】

実施例15a及び15b：(R)-4-メチル-3-((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル及び(S)-4-メチル-3-((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル

50

【化 6 8】

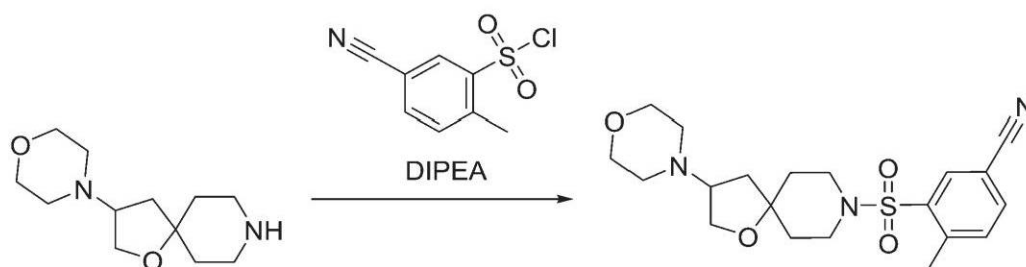


【0206】

10

1. 4-メチル-3-((3-モルホリノ-1-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルの合成

【化 6 9】



20

DIPEA (335 μ L、1.9 mmol)を、無水DMF (1.5 mL)中の3-モルホリノ-1-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(中間体A、75 mg、0.3 mmol)に加えた。5分後、5-シアノ-2-メチル-ベンゼンスルホニルクロリド(71.5 mg、0.3 mmol)を加え、得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、水層を分離し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し(2回)、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(0~65%のEtOAcから3:1のEtOAc:EtOH)によって精製し、4-メチル-3-((3-モルホリノ-1-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル(27 mg、16%)を得た。

30

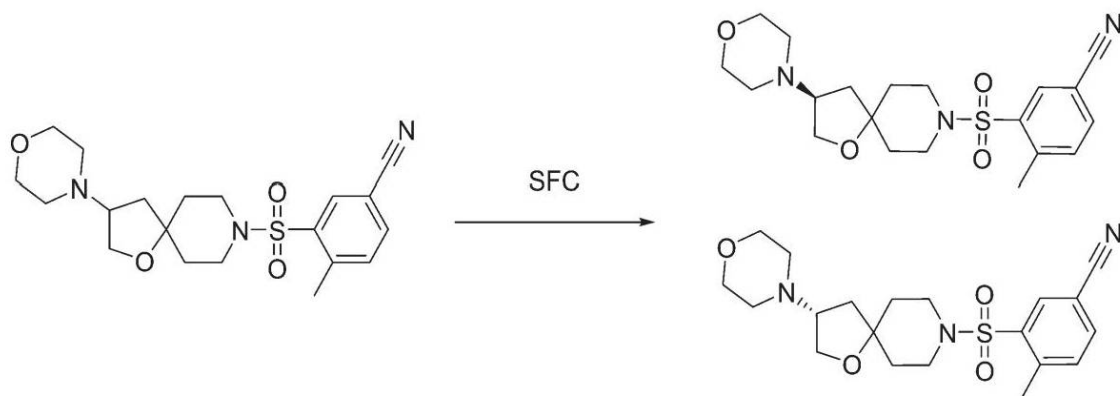
【0207】

2. 4-メチル-3-((3-モルホリノ-1-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルの分離

40

50

【化 70】



10

4-メチル-3-((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルをSFC(LUX Cellulose-2 LC 30×250mm、5μmカラム、方法:CO₂中30%MeOH)(流量:100mL/分、ABPR 120bar、MBPR 40psi、カラム温度40℃)によっ

20

てさらに精製し、任意に割り当てられた立体化学の2つのエナンチオマーを得た:
ピーク1、(R)-4-メチル-3-((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル:LCMS m/z=406.2 [M+H]⁺. R_f=4.01分、ee=98.86%

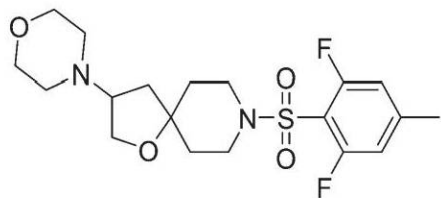
ピーク2、(S)-4-メチル-3-((3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル、この立体化学は任意に割り当てられた。:LCMS m/z=406.2 [M+H]⁺. R_f=4.31分、ee=90.62%

【0208】

実施例16:4-フルオロ-3-((3-(ピペリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル

30

【化 71】



40

4-フルオロ-3-((3-(ピペリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルを、2,6-ジフルオロ-4-メチルベンゼンスルホニルクロリド及び3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(中間体A)から、実施例16、ステップ1に記載の手順に従って得た(15mg、35%)。LCMS m/z=417.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.82 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 6.9, 8.4 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.54 - 2.29 (m, 7H), 1.

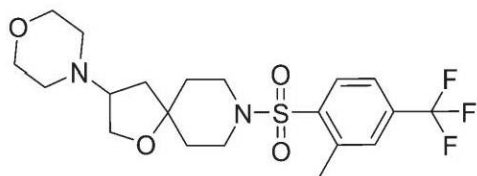
50

9.5 (dd, $J = 7.7, 12.4$ Hz, 1H), 1.85 – 1.58 (m, 6H).

【0209】

実施例 17：8-((2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

【化72】



10

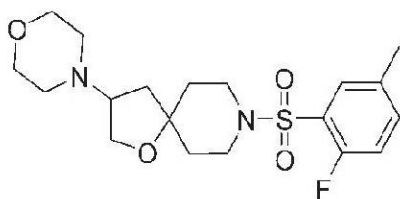
8-((2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、2-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド及び3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(中間体A)から、実施例16、ステップ1に記載の手順に従って得た(26mg、46%)。LCMS $m/z = 449.1$ $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.10 – 7.90 (m, 1H), 7.58 (br s, 2H), 3.98 (dd, $J = 6.8, 8.3$ Hz, 1H), 3.80 – 3.60 (m, 5H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.20 – 2.90 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.60 – 2.30 (m, 4H), 1.90 – 1.60 (m, 6H).

20

【0210】

実施例 18：8-((2-フルオロ-5-メチルフェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

【化73】



30

8-((2-フルオロ-5-メチルフェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(中間体A)及び2-フルオロ-5-メチルベンゼンスルホニルクロリドから、実施例16、ステップ1に記載の手順に従って得た(41mg、61%)。LCMS $m/z = 399.2$ $[M+H]^+$. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.62 (dd, $J = 1.6, 6.7$ Hz, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.5, 9.8$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 6.8, 8.5$ Hz, 1H), 3.80 – 3.40 (m, 6H), 3.20 – 2.80 (m, 4H), 2.60 – 2.30 (m, 7H), 1.90 – 1.60 (m, 6H).

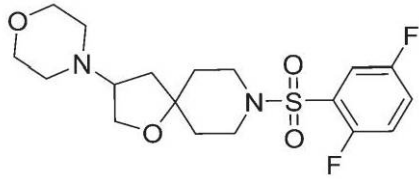
40

【0211】

実施例 19：8-((2,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-

50

1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン
【化74】



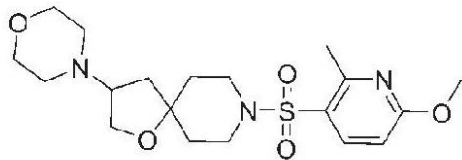
10

8-((2,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、2,5-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド及び3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(中間体A)から、実施例16、ステップ1に記載の手順に従って得た(41mg、61%)。LCMS $m/z = 403.1$ $[M+H]^+$. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.56 (ddd, $J = 3.1, 5.0, 7.7$ Hz, 1H), 7.30 – 7.10 (m, 2H), 3.96 (dd, $J = 6.8, 8.5$ Hz, 1H), 3.80 – 3.50 (m, 6H), 3.10 – 2.90 (m, 4H), 2.60 – 2.30 (m, 4H), 2.00 – 1.60 (m, 6H).

20

【0212】

実施例20: 8-((6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン
【化75】



30

8-((6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-スルホニルクロリド及び3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(中間体A)から、実施例16、ステップ1に記載の手順に従って得た(42mg、61%)。LCMS $m/z = 412.2$ $[M+H]^+$. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 3H), 3.80 – 3.60 (m, 6H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.10 – 2.90 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.60 – 2.30 (m, 4H), 2.00 – 1.60 (m, 6H).

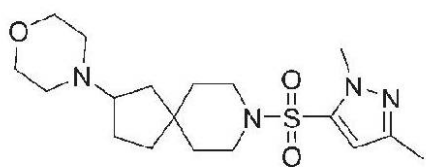
40

【0213】

実施例21: 4-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン

50

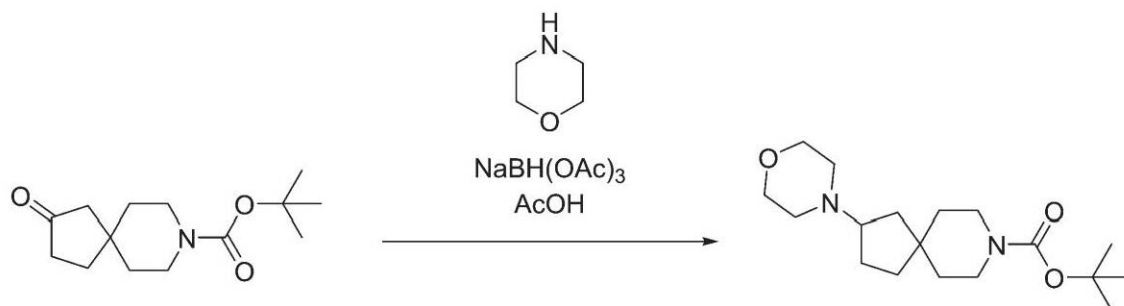
【化 7 6】



【0 2 1 4】

10

1. 2-モルホリノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートの合成
【化 7 7】



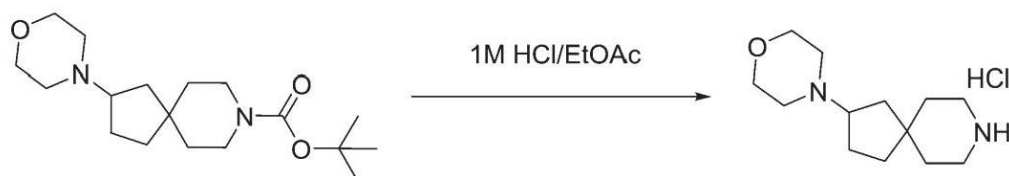
20

モルホリン (2 mL、22.9 mmol) を、無水 DCM (40 mL) 中の 3-オキソ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (2.75 g、10.9 mmol) の溶液及び酢酸 (0.67 mL、11.7 mmol) に 0℃ で滴加した。15 分後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.0 g、33 mmol) を少しずつ加えた。加え終わったら、反応物を室温まで温め、5 時間攪拌した。反応物を 2 M の NaOH 水溶液でクエンチし、混合物を室温で 20 分間攪拌した。相を分離し、水相を DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、2-モルホリノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレートを得た。LCMS $m/z = 325.2$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

【0 2 1 5】

2. 4-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン塩酸塩の合成
【化 7 8】



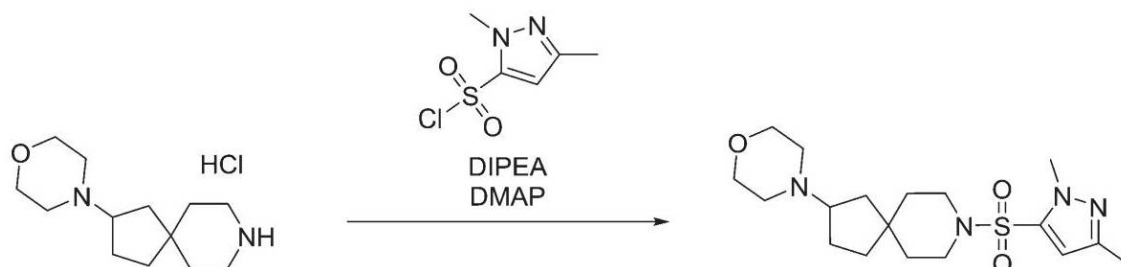
40

EtOAc (35 mL) 中の 1 M の HCl を、MeOH (25 mL) 中の 2-モルホリノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (3.5 g、10.8 mmol) の溶液に 0℃ で滴加した。反応混合物を室温まで温め、7 日間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc で希釈し、濾過し、4-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン塩酸塩を白色固体として得た (2.79 g、99%)。LCMS $m/z = 225.1$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。¹H-NMR (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4.06 (br d, $J = 1$

50

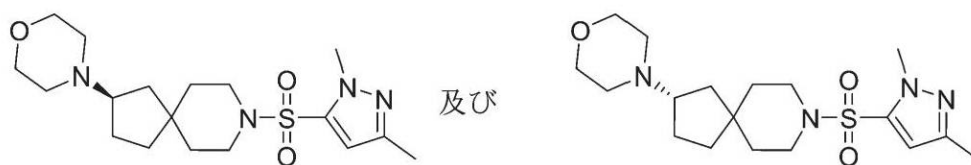
2.8 Hz, 2H), 3.83 (br t, J = 11.3 Hz, 2H), 3.71 (quin, J = 8.7 Hz, 1H), 3.52 (br t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.22 – 3.10 (m, 6H), 2.30 – 2.22 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 4H).
【0216】

3.4 – (8 – ((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) – 8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンの合成
【化79】



無水THF (1 mL) 中の4 – (8 – アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン塩酸塩 (81 mg、0.3 mmol) の溶液に、DIPEA (320 μ L、1.8 mmol) 及びDMAP (4 mg、0.04 mmol) を5℃未満で滴加した。5分後、2,5-ジメチルピラゾール-3-スルホニルクロリド (88.3 mg、0.5 mmol) を冷溶液に加え、反応物を室温まで温め、30分間攪拌した。反応混合物を2 MのNaOH水溶液でクエンチし、混合物を室温で10分間攪拌した。二相混合物をシリカゲルカラムに装填し、クロマトグラフィー (ヘプタン中15～95%の3:1のEtOAc:EtOH) によって精製し、4 – (8 – ((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) – 8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンを得た (80 mg、64%)。LCMS m/z = 383.1 (M+H)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.59 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (br t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.08 – 3.03 (m, 4H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.58 – 1.52 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 4H), 1.43 – 1.33 (m, 2H), 1.19 – 1.14 (m, 1H).
【0217】

実施例22a及び22b: (R) – 4 – (8 – ((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) – 8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン及び (S) – 4 – (8 – ((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) – 8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン
【化80】



10

20

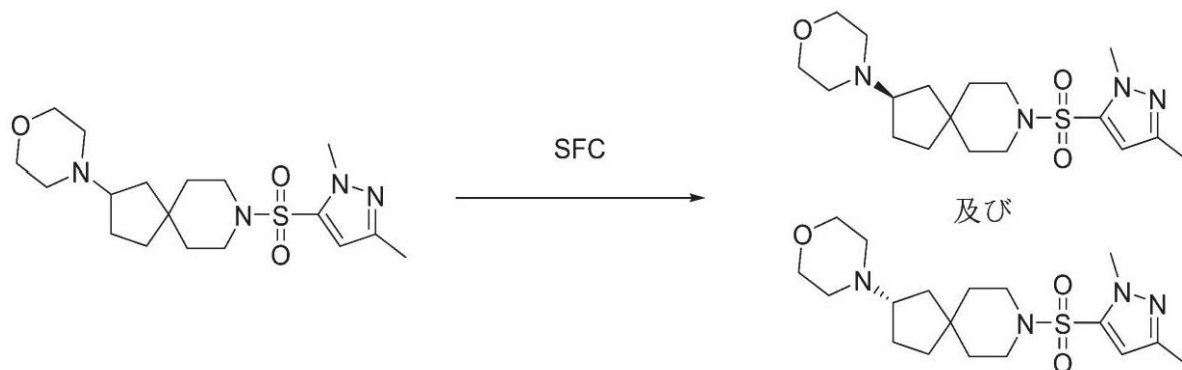
30

40

50

【0218】

1. (R)-4-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン及び(S)-4-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンの合成
【化81】



10

4-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン(実施例22、74mg、0.2mmol)を、CO₂中40%のMeOHで溶出しながら、Lux Cellulose-4 30×250mm、5µmカラムで精製し(流量:100mL/分、ABPR 120bar、MBPR 40psi、カラム温度40℃)、任意に割り当てられた立体化学の2つのエナンチオマーを得た:

20

ピーク1、(R)-4-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン(t_R =2.35分でエナンチオマー1)を無色のフィルムとして得た(25mg、32%)。LCMS m/z =383.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.59 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (br s, 4H), 3.09 – 3.02 (m, 4H), 2.39 – 2.27 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 1.65 – 1.27 (m, 8H), 1.20 – 1.12 (m, 1H).

30

ピーク2、(S)-4-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン(t_R =2.68分でエナンチオマー2)を無色のフィルムとして得た(25mg、33%)。LCMS m/z =383.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.59 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (br s, 4H), 3.05 (br s, 4H), 2.37 – 2.26 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.80 – 1.73 (m, 1H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.59 – 1.30 (m, 8H), 1.19 – 1.13 (m, 1H).

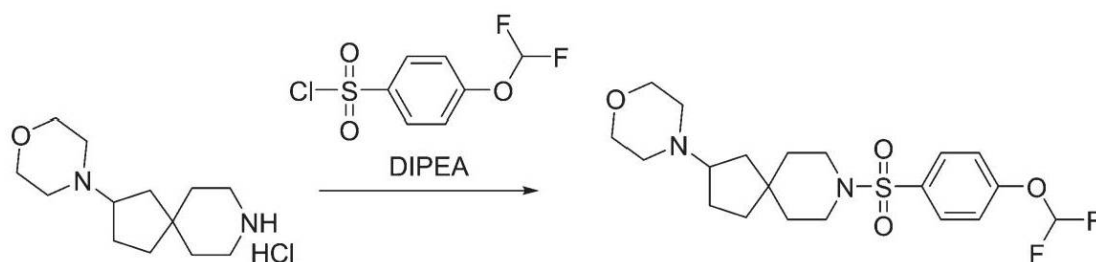
40

【0219】

実施例23: 4-(8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン

50

【化 8 2】



10

DCM (3 mL) 中の 4-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル) モルホリン塩酸塩 (130 mg、0.5 mmol) の溶液に、DIPEA (260 μ L、1.5 mmol) 及び 4-(ジフルオロメトキシ) ベンゼンスルホニルクロリド (133 mg、0.6 mmol) を 0℃ で加え、混合物を 20℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC (カラム: Boston Prime C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m、方法: 水 (0.05% の NH_4OH v/v) - MeCN 開始 B34 終了 B64、流量 (mL/分) 30) によって精製し、4-(8-(4-(ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル) モルホリン (98 mg、46%) を黄色のゴム状物質として得た。LCMS m/z = 431.2 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 - 7.21 (m, 3H), 3.51 (br t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.96 - 2.80 (m, 4H), 2.35 - 2.23 (m, 5H), 1.78 - 1.03 (m, 10H).

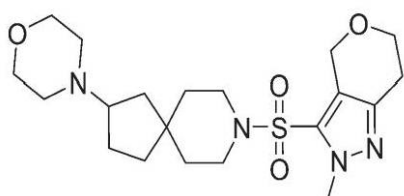
20

【0220】

実施例 24: 2-メチル-3-((2-モルホリノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) スルホニル) - 2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ[4, 3-c]ピラゾール

【化 8 3】

30



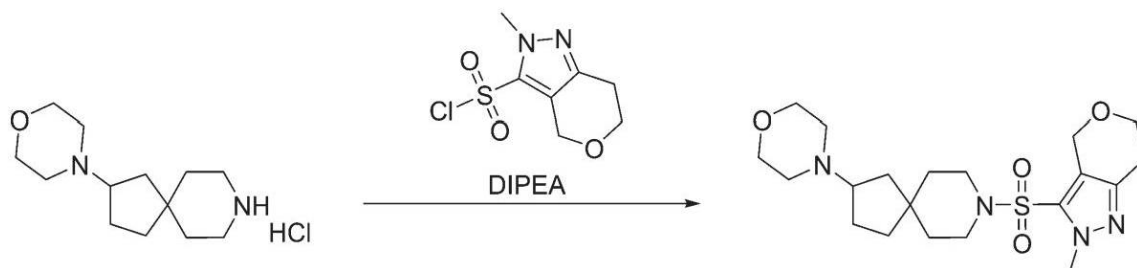
【0221】

1. 2-メチル-3-((2-モルホリノ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) スルホニル) - 2, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ[4, 3-c]ピラゾールの合成

40

50

【化 8 4】



10

無水THF（1mL）中の4-（8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）モルホリン塩酸塩（実施例22、ステップ2、70mg、0.3mmol）の溶液に、DIPEA（300μL、1.7mmol）を5℃未満で滴加した。5分後、2-メチル-6,7-ジヒドロ-4H-ラピノ〔4,3-c〕ピラゾール-3-スルホニルクロリド（89mg、0.4mmol）を加え、反応物を室温まで温め、30分間攪拌した。不均質な反応混合物を2MのNaOH水溶液でクエンチし、混合物を室温で10分間攪拌した。二相混合物をシリカゲルカラムに装填し、（ヘプタン中20～80%の3：1のEtOAc：EtOH）で精製し、2-メチル-3-（（2-モルホリノ-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-8-イル）スルホニル）-2,4,6,7-テトラヒドロピラノ〔4,3-c〕ピラゾールを得た（17mg、14%）。LCMS $m/z = 425.3$ ($M+H$)⁺.

20

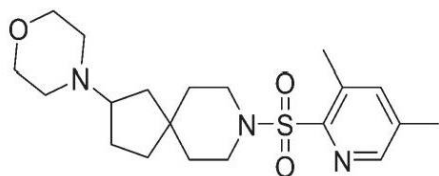
¹H-NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ（ppm）：4.63（s, 2H），3.94（s, 3H），3.84（t, J = 5.8 Hz, 2H），3.53（br t, J = 4.0 Hz, 4H），3.08（br t, J = 5.5 Hz, 4H），2.67（t, J = 5.8 Hz, 2H），2.48 – 2.44（m, 1H），2.37 – 2.27（m, 4H），1.81 – 1.73（m, 1H），1.69（dd, J = 7.3, 12.8 Hz, 1H），1.57 – 1.50（m, 1H），1.50 – 1.44（m, 4H），1.43 – 1.35（m, 2H），1.19 – 1.14（m, 1H）。

30

【0222】

実施例25：4-（8-（（3,5-ジメチルピリジン-2-イル）スルホニル）-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）モルホリン

【化 8 5】



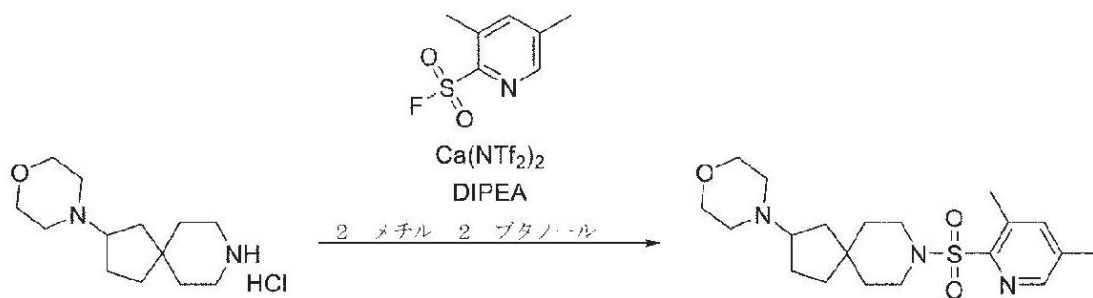
40

【0223】

1. 4-（8-（（3,5-ジメチルピリジン-2-イル）スルホニル）-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）モルホリンの合成

50

【化 8 6】



10

無水THF (1.5 mL) 及びMeOH (0.2 mL) 中の4-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン塩酸塩(実施例22、ステップ2、154 mg、0.6 mmol)の溶液に、DIPEA (300 μ L、1.7 mmol)を室温で滴加した。得られた混合物を10分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。2-メチル-2-ブタノール (1.5 mL)、3,5-ジメチルピリジン-2-スルホニルフッ化物 (567 mg、0.3 mmol)を加え、続いてCa(NTf₂)₂ (195 mg、0.3 mmol)をバッチ式で加えた。得られた混合物を60℃で19時間加熱した。反応混合物を室温にし、2 MのNaOH水溶液でクエンチし、得られた不均一混合物を、シリカゲルカラムに装填し、カラムクロマトグラフィー(ヘプタン中25~85%の3:1のEtOAc:EtOH)によって精製した。生成物を、Waters XSelect CSH C18、5 μ m、50 mm×100 mmカラムを使用して、移動相水(A)及びMeCN(B)ならびに5~60%のB(0.2%のNH₄OH最終v/v%修飾剤)の勾配、80 mL/分の流量で、分取HPLCによってさらに精製し、4-(8-((3,5-ジメチルピリジン-2-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンを白色固体として得た(30 mg、24%)。LCMS m/z=394.4 (M+H)⁺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.33 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.56 (br s, 4H), 3.42 - 3.36 (m, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 7H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 7H), 1.27 - 1.21 (m, 1H)。

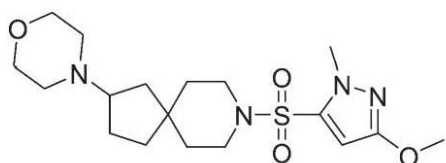
20

30

【0224】

実施例26: 4-(8-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン

【化 8 7】



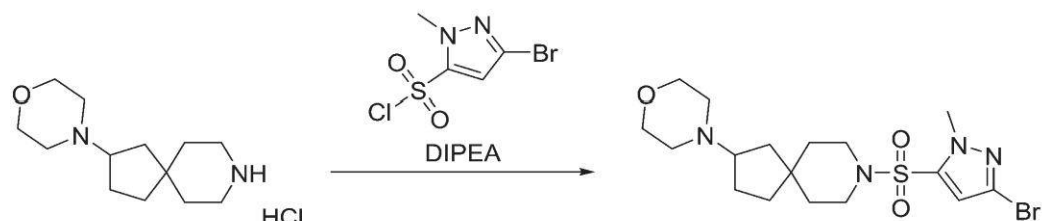
40

【0225】

1. 4-(8-((3-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンの合成

50

【化 8 8】



10

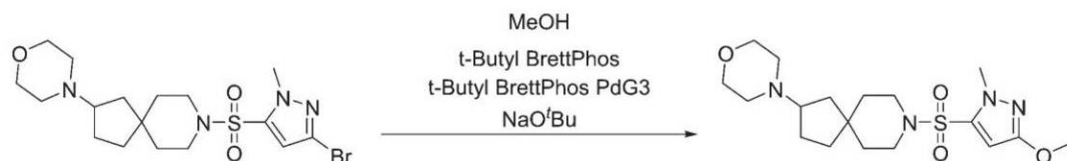
4-(8-((3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンを、4-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン塩酸塩及び5-ブロモ-2-メチル-ピラゾール-3-スルホニルクロリドから、実施例23、ステップ1に記載の手順に従って得た(582mg、84%)。¹H-NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm): 6.66 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.62 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.16 - 3.09 (m, 4H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 4H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.26 - 1.21 (m, 1H).

20

【0226】

2. 4-(8-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンの合成

【化 8 9】



30

無水ジオキサン(3mL)中の4-(8-((3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン(152mg、0.3mmol)、*t*-ブチルBrettPhos(50mg、0.1mmol)、*t*-ブチルBrettPhos PdG3(43mg、0.01mmol)、及びナトリウム*tert*-ブトキシド(176mg、1.8mmol)が入ったバイアルを減圧し、N₂で埋め戻した。脱気したMeOH(400μL、9.9mmol)を滴加し、得られた混合物を55℃で24時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、DCMで抽出した(3回)。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、(ヘプタン中30~90%の3:1のEtOAc:EtOH)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。得られた生成物を、Waters XSelect CSH C18、5μm、50mm×100mmカラムを使用して、移動相水(A)及びMeCN(B)ならびに5~50%のB(0.2%のNH₄OH最終v/v%修飾剤)の勾配、60mL/分の流量で、HPLCによってさらに精製し、4-(8-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンを無色のフィルムと

40

50

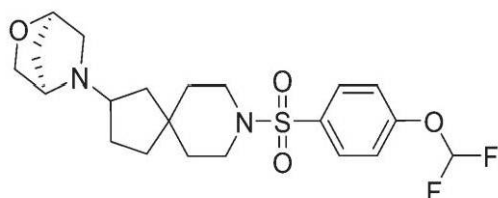
して得た (6 mg、4%)。LCMS $m/z = 399.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H-NMR (500 MHz, $DCM-d_2$) δ (ppm): 6.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.73 – 3.54 (m, 4H), 3.15 – 3.07 (m, 4H), 2.76 – 2.55 (m, 1H), 2.54 – 2.22 (m, 4H), 1.90 – 1.83 (m, 1H), 1.76 – 1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.64 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 5H), 1.46 – 1.40 (m, 1H), 1.35 – 1.20 (m, 1H)。

【0227】

実施例 27: (1R, 4R) – 5 – (8 – ((4 – (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 2 – イル) – 2 – オキサ – 5 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン

10

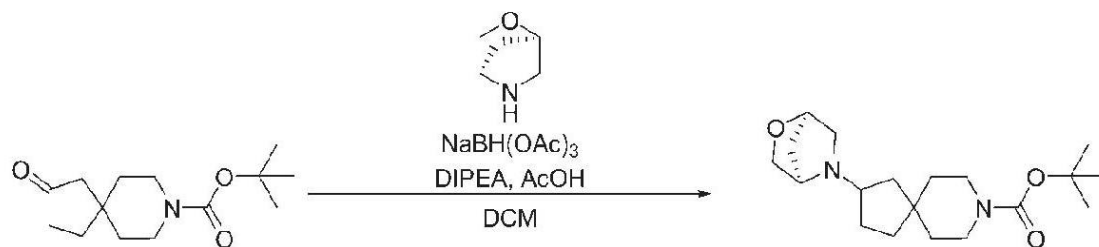
【化90】



20

【0228】

1. 2 – ((1R, 4R) – 2 – オキサ – 5 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン – 5 – イル) – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 8 – カルボン酸 tert – ブチルの合成
【化91】



30

無水 DCM (3 mL) 中の 3 – オキサ – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 8 – カルボン酸 tert – ブチル (247 mg、1.0 mmol) の溶液及び酢酸 (200 μ L、3.5 mmol) に、無水 DCM (3 mL) 中の (1R, 4R) – 2 – オキサ – 5 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (295 mg、2.2 mmol) 及び DIPEA (430 μ L、2.5 mmol) の溶液を加えた。15 分後、 $NaBH(OAc)_3$ (857 mg、4.0 mmol) を少しずつ加え、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応物を 2 M の NaOH 水溶液でクエンチし、混合物を室温で 20 分間攪拌した。二相混合物を DCM で抽出し (3 回)、合わせた有機抽出物を無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、2 – ((1R, 4R) – 2 – オキサ – 5 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン – 5 – イル) – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 8 – カルボン酸 tert – ブチルを得て (307 mg、94%)、これをさらに精製することなく使用した。LCMS $m/z = 337.3$ $(M+H)^+$ 。

40

【0229】

2. (1R, 4R) – 5 – (8 – アザスピロ [4.5] デカン – 2 – イル) – 2 – オキサ – 5 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩の合成

50

【化 9 2】

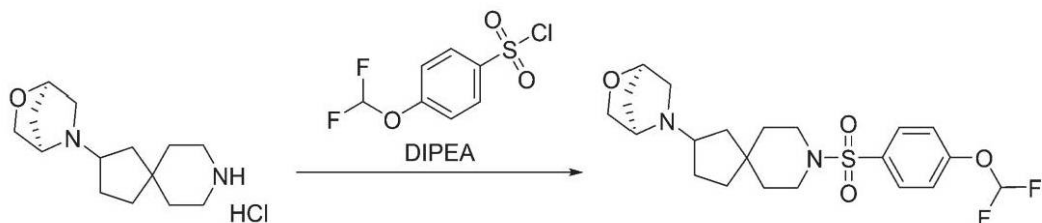


MeOH (0.5 mL) 中の 2-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル)-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (307 mg、0.9 mmol) の溶液を氷水浴で冷却し、EtOAc 中の 1 M の HCl (1 M、3.5 mL) を滴加した。加え終わったら、反応混合物を室温まで温め、5 日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(1R, 4R)-5-(8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS $m/z = 237.1$ ($M+H$)⁺.

【0230】

3. (1R, 4R)-5-(8-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンの合成

【化 9 3】



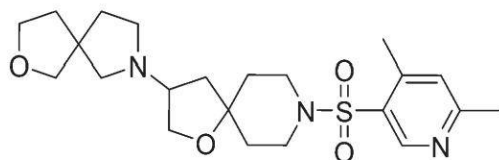
無水 THF (2 mL) 中の (1R, 4R)-5-(8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (124 mg、0.5 mmol) の溶液に、DIPEA (500 μ L、2.9 mmol) を 5℃未満で滴加した。5 分後、4-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ベンzenesulfonyl クロリド (120 μ L、0.8 mmol) を加え、反応物を室温まで温め、30 分間攪拌した。反応混合物を 2 M の NaOH 水溶液でクエンチし、得られた二相混合物を室温で 10 分間攪拌した。二相混合物をシリカゲルに装填し、カラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 15~85% の 3:1 の EtOAc:EtOH) によって精製した。生成物を、Waters XSelect CSH C18、5 μ m、50 mm $\times$ 100 mm カラムを使用して、移動相水 (A) 及び MeCN (B) ならびに 5~70% の B (0.2% の NH₄OH 最終 v/v% 修飾剤) の勾配、80 mL/分の流量で、HPLC によってさらに精製し、(1R, 4R)-5-(8-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンをベージュ色固体として得た (67 mg、30%)。LCMS $m/z = 443.3$ [$M+H$]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.80 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.22 (m, 3H), 3.80 - 3.78 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 5H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.28 (br dd, J = 5.1, 9.4 Hz, 1H), 1.63 (br d, J = 8.7 Hz, 2H),

1.58 – 1.53 (m, 2H), 1.52 – 1.46 (m, 6H), 1.42 – 1.35 (m, 3H), 1.28 (br dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 1.15 – 1.11 (m, 1H).

【0231】

実施例28：8-((4,6-ジメチルピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン

【化94】

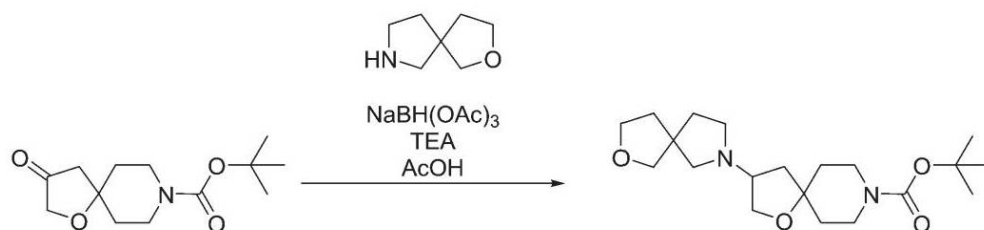


10

【0232】

1.3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルの合成

【化95】



20

TEA (601 μ L, 4.3 mmol) を、DCM (15 mL) 中の3-オキサー1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (500 mg, 2.0 mmol) 及び2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン (299 mg, 2.4 mmol) の溶液に室温でゆっくりと加えた。15分後、酢酸 (280 μ L, 4.90 mmol) をゆっくりと加え、続いてさらに30分後にNaBH(OAc)₃ (1.7 g, 7.8 mmol) を加えた。攪拌を室温で1日間継続させ、飽和NH₄Cl水溶液を加えた。相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中0~100%の1:3のEtOH:EtOAc) によって精製し、3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルを得た (197 mg, 27%)。LCMS m/z = 367.2 [M+H]⁺.

30

40

【0233】

2.3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩の合成

50

【化 9 6】



3- (2-オキサー7-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) -1-オキサー8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸 tert-ブチル (197 mg、0.5 mmol) を EtOAc (4 mL) に溶解した。ジオキサン中の4 Mの HCl (670 μ L、2.7 mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、3- (2-オキサー7-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) -1-オキサー8-アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (215 mg) を得た。LCMS $m/z = 267.1$ [M+H]⁺.

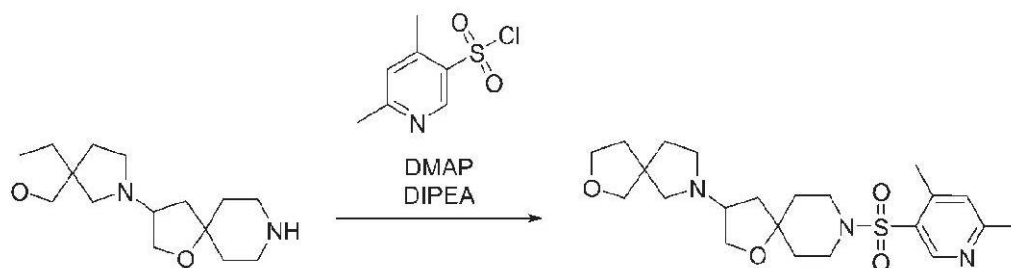
10

【0234】

3. 8- ((4, 6-ジメチルピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (2-オキサー7-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) -1-オキサー8-アザスピロ [4.5] デカンの合成

【化 9 7】

20



30

THF (1 mL) 中の 3- (2-オキサー7-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) -1-オキサー8-アザスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (36 mg、0.1 mmol) の溶液に、DMA (83 μ L)、DMAP (1 mg、0.01 mmol)、及び 4, 6-ジメチルピリジン-3-スルホニルクロリド (29 mg、0.1 mmol) を室温で加えた。DCM (1 mL)、DMF (0.5 mL) 及び DIPEA (80 μ L、0.5 mmol) を加え、反応物を15分間攪拌した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインを加えることによってクエンチした。混合物を EtOAc で抽出し (2回)、合わせた有機抽出物を分離し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (Waters Sun Fire Prep C18、5 μ m、OBD 30 $\times$ 100 mm、方法: (A) 95% 水 / (B) 5% MeCN と 0.1% の TFA を 70% (A) / 30% (B) まで 7.5 分かけて (流量: 50 mL / 分) によって精製し、8- ((4, 6-ジメチルピリジン-3-イル) スルホニル) -3- (2-オキサー7-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) -1-オキサー8-アザスピロ [4.5] トリフルオロ酢酸デカン (7.9 mg、14%) を透明の油として得た。LCMS $m/z = 436.2$ [M+H]⁺.

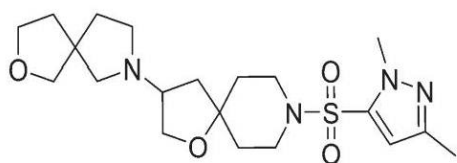
40

【0235】

実施例 29: 8- ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル) -3- (2-オキサー7-アザスピロ [4.4] ノナン-7-イル) -1-オキサー8-アザスピロ [4.5] デカン

50

【化 9 8】

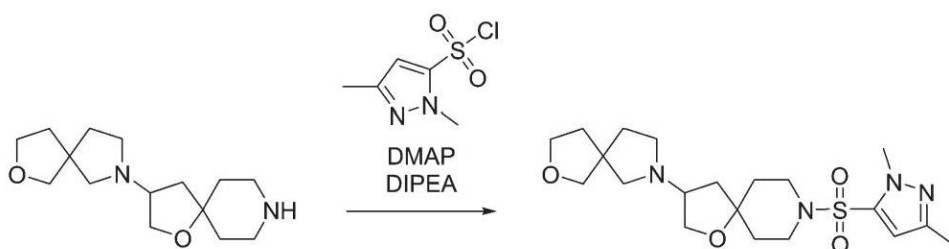


【0236】

10

1. 8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

【化 9 9】



20

DIPEA (120 μ L、0.7 mmol) に続いて DMAP (1 mg、0.01 mmol) を、THF (1 mL) 中の 3-((2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (実施例 28、ステップ 2、36 mg、0.11 mmol) の溶液に加えた。1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-スルホニルクロリド (28 mg、0.1 mmol) を加え、反応物を室温で 1 日間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 及びブラインで希釈し、EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (Waters SunFire Prep C18、5 μ m、OBD 30 $\times$ 100 mm、方法: (A) 95% 水 / (B) 5% MeCN と 0.1% の TFA を 50% (A) / 50% (B) まで 7.5 分かけて (流量: 50 mL / 分) によって精製し、8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-((2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]トリフルオロ酢酸デカン (7.4 mg、13%) を黄色の油として得た。LCMS m/z = 425.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

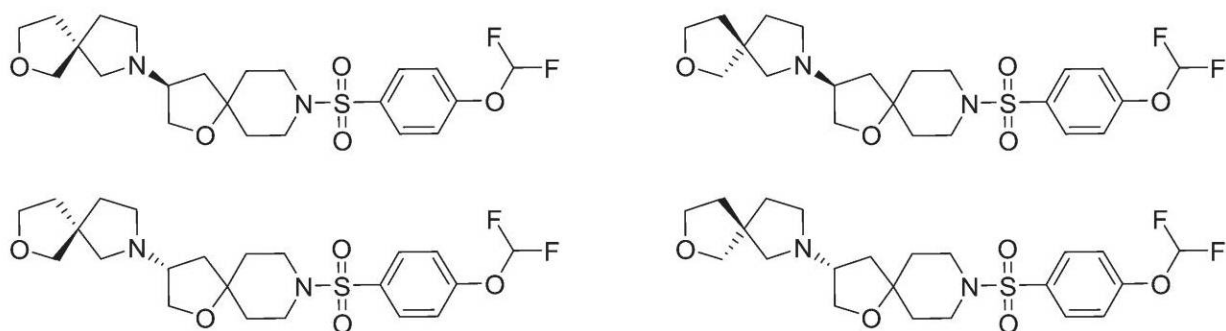
【0237】

実施例 30 a、30 b、30 c、30 d: (S)-8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-((R)-2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン、(S)-8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-((S)-2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン、(R)-8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-((R)-2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン、及び (R)-8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-((S)-2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン

40

50

【化 1 0 0】



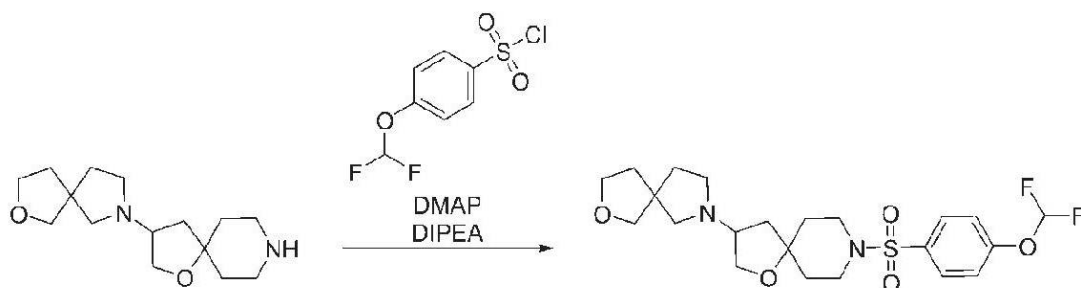
10

【 0 2 3 8】

1. 8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

【化 1 0 1】

20



8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカンを、3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩(実施例28、ステップ2)及び4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリドから、実施例28、ステップ3に記載のものと同様の反応に従って得た。

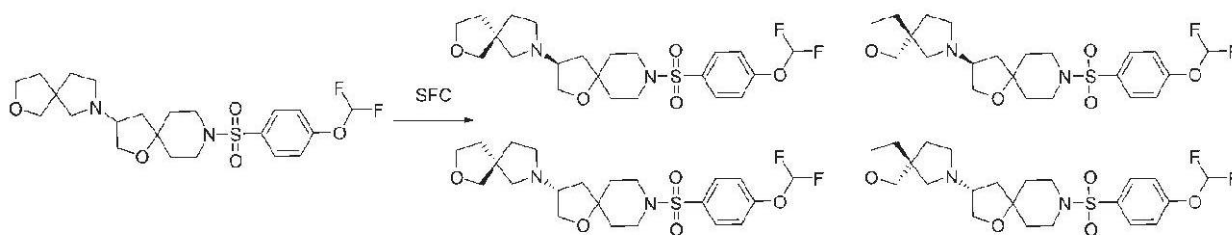
30

【 0 2 3 9】

2. 8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカンの分離

【化 1 0 2】

40



8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(2-オキサー7-

50

ーアザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル) -1-オキサ-8-アザスピロ〔4.5〕デカンを、キラルSFC (CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5μm、方法: CO₂中30%のEtOH及び0.1%のDEA (流量: 100mL/分、ABPR 120bar、MBPR 40psi、カラム温度40℃) によって精製し、任意に割り当てられた立体化学の以下のエナンチオマーを得た:

ピーク1、エナンチオマー1 (4.1mg、3%)、 $R_f = 4.82$ 分、LCMS $m/z = 473.2$ [M+H]⁺

ピーク2、エナンチオマー2 (4.4mg、3%)、 $R_f = 5.43$ 分、LCMS $m/z = 473.2$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.21 – 6.80 (m, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 3H), 3.64 – 3.51 (m, 3H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.95 (quin, J = 7.47 Hz, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 3H), 2.46 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.61 (m, 3H).

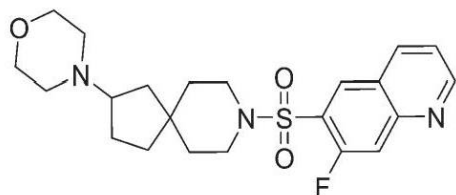
ピーク3、エナンチオマー3 (1.2mg、1%)、 $R_f = 6.27$ 分、LCMS $m/z = 473.2$ [M+H]⁺

ピーク4、エナンチオマー4 (1.3mg、1%)、 $R_f = 6.50$ 分、LCMS $m/z = 473.2$ [M+H]⁺

【0240】

実施例31: 4-(8-((7-フルオロキノリン-6-イル)スルホニル)-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル)モルホリン

【化103】



【0241】

1. 7-フルオロキノリン-6-スルホニルフッ化物の合成

【化104】

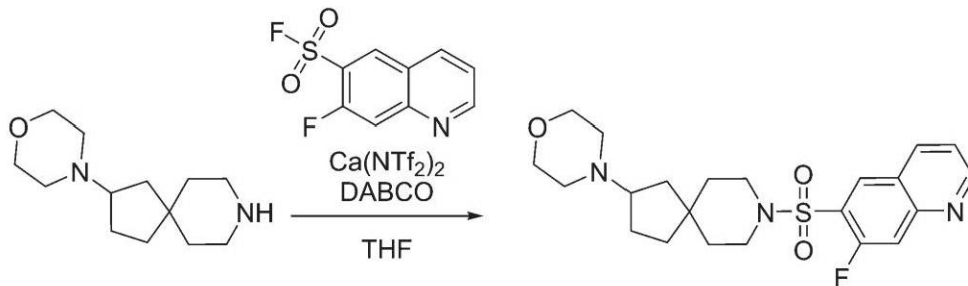


マイクロ波バイアルに、6-ブロモ-7-フルオロキノリン (45mg、0.2mmol)、DABSO (48mg、0.2mmol)、及びPd(amphos)Cl₂ (7mg、0.01mmol)を投入した。無水IPA (1.0mL、0.2M)中のN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (130μL、0.6mmol)の溶液を不活性雰囲気下に加え、バイアルを密閉し、N₂で5分間通気し、マイクロ波照射下で、110℃で1時間加熱した。反応混合物を室温にし、NFSI (95mg、0.3mmol)を加え、

得られた混合物を3時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水(3 mL)で洗浄し、EtOAcで抽出した(5 mL、2回)。合わせた有機相を無水MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、7-フルオロキノリン-6-スルホンルフッ化物を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS m/z = 230.0 [M+H]⁺

【0242】

2. 4-(8-((7-フルオロキノリン-6-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンの合成
【化105】



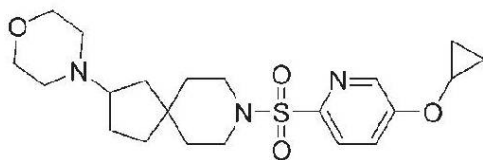
10

THF(1.0 mL)中の7-フルオロキノリン-6-スルホンルフッ化物(23 mg、0.1 mmol)及び4-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン(22 mg、0.1 mmol)の溶液に、Ca(NTf₂)₂(66 mg、0.1 mmol)及びDABCO(17 mg、0.2 mmol)を加え、不均一反応溶液を60℃で16時間加熱した。反応混合物を室温にし、水でクエンチし、EtOAcで抽出した(2 mL、3回)。合わせた有機相を無水MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物質を、Waters XSelect CSH Prep C18カラム(5 µm、OBD 19×100 mm、精製勾配：5~60%、精製修飾剤：水酸化アンモニウム)で精製し、4-(8-((7-フルオロキノリン-6-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンを得た(3.2 mg、収率：7%)。LCMS m/z = 434.0 (M+H)⁺。R_f = 1.72分。

20

【0243】

実施例32：4-(8-((5-シクロプロポキシピリジン-2-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン
【化106】



40

【0244】

1. 5-シクロプロポキシピリジン-2-スルホンルフッ化物の合成

50

【化 1 0 7】



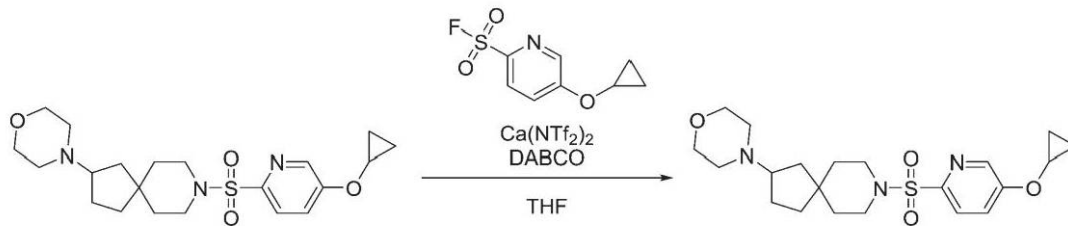
10

5-シクロプロポキシピリジン-2-スルホニルフッ化物を、2-ブromo-5-シクロプロポキシピリジンから、実施例 31、ステップ 1 に記載のものと同様の手順に従って得た。LCMS $m/z = 218.0$ ($M+H$)⁺

【0245】

2. 4-(8-((5-シクロプロポキシピリジン-2-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンの合成

【化 1 0 8】



20

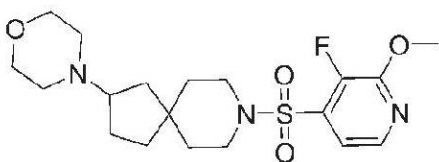
4-(8-((5-シクロプロポキシピリジン-2-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンを、5-シクロプロポキシピリジン-2-スルホニルフッ化物及び4-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンから、実施例 31、ステップ 2 に記載の手順に従って得た (11 mg、27%)。LCMS $m/z = 422.0$ [$M+H$]⁺。R_f = 1.80 分。

30

【0246】

実施例 33：4-(8-((3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン

【化 1 0 9】



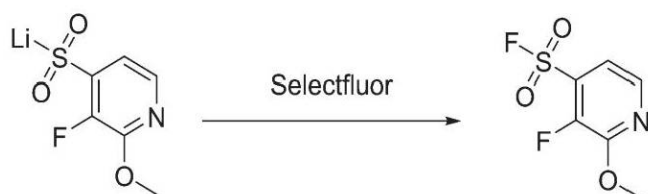
40

【0247】

1. 3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-スルホニルフッ化物の合成

50

【化 1 1 0】



水 (1.0 mL) 中の 3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-スルフィン酸リチウム (39 mg、0.2 mmol) 及び Selectfluor (92 mg、0.3 mmol) の溶液を、60℃で16時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で抽出した (2 mL、3 回)。合わせた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-スルホニルフッ化物を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した (収率 100% を想定)。LCMS m/z = 210.0 [M + H]⁺

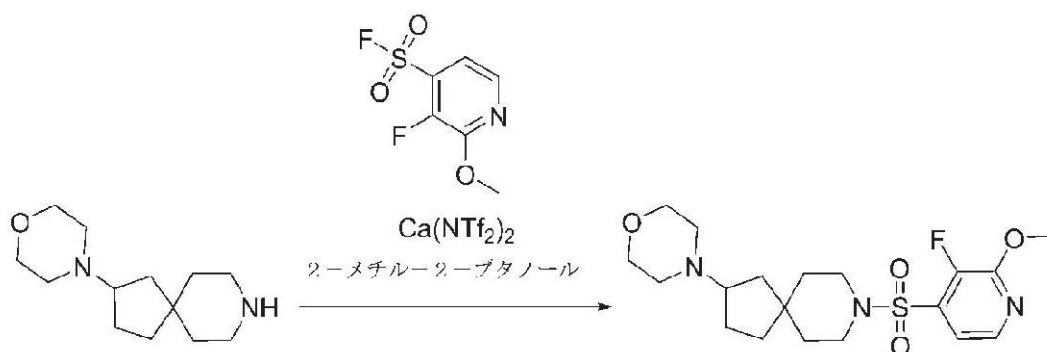
10

【0 2 4 8】

2. 4-(8-((3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンの合成

【化 1 1 1】

20



30

2-メチル-2-ブタノール (0.5 mL) 中の 3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-スルホニルフッ化物 (21 mg、0.1 mmol) 及び 4-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリン (34 mg、0.2 mmol) の溶液に、Ca(NTf₂)₂ (90 mg、0.2 mmol) を加え、得られた不均一反応混合物を 60℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した (2 mL、3 回)。合わせた有機相を無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物質を、Waters SunFire Prep C18 カラム (5 µm、OBD 30 × 100 mm、精製勾配：5 ~ 55%、精製修飾剤：TFA) を使用して、分取 HPLC によって精製し、4-(8-((3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)モルホリンを得た (11 mg、収率：6%)。LCMS m/z = 414.0 (M + H)⁺。R_f = 1.93 分

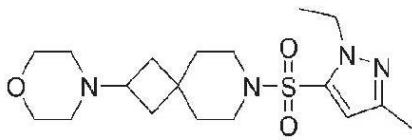
40

【0 2 4 9】

実施例 34：4-(7-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)モルホリン

50

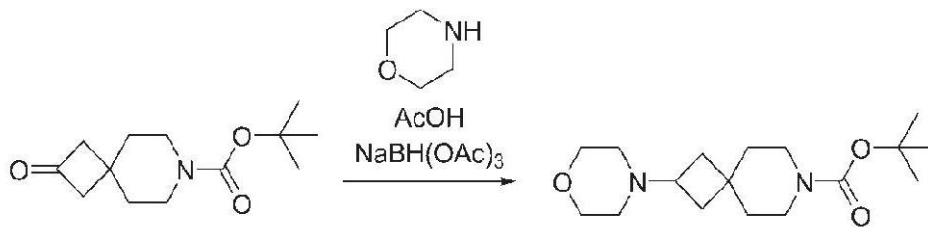
【化 1 1 2】



【0 2 5 0】

1. 2-モルホリノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチルの合成 10

【化 1 1 3】



20

2-モルホリノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチルを、モルホリン及び2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチルから、実施例21、ステップ1に記載のものと同様の反応に従って得た(2.9 g、96%)。LCMS $m/z = 311.2 [M+H]^+$

【0 2 5 1】

2. 4-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)モルホリン塩酸塩の合成

【化 1 1 4】



30

4-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)モルホリン塩酸塩を、淡黄色固体として、2-モルホリノ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 *tert*-ブチルから、実施例21、ステップ2に記載の手順に従って得た(2.1 g、93%)。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.11 – 4.02 (m, 2H), 3.89 – 3.74 (m, 3H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 3.15 – 3.09 (m, 2H), 2.97 (dt, $J = 3.1, 12.2$ Hz, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 4H). LCMS $m/z = 211.2 (M+H)^+$.

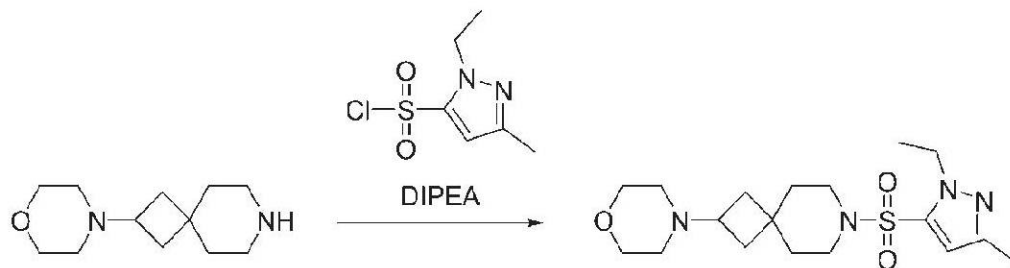
40

【0 2 5 2】

3. 4-(7-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)モルホリンの合成

50

【化 1 1 5】



10

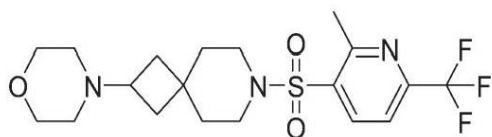
DIPEA (320 μ L、1.8 mmol) を、DCM (1 mL) 中の 4-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル) モルホリン塩酸塩 (78 mg、0.3 mmol) の溶液に 5℃未満で滴加した。5 分後、2-エチル-5-メチル-ピラゾール-3-スルホニルクロリド (81 mg、0.4 mmol) を加え、反応混合物を室温まで温め、30 分間攪拌させた。反応混合物を 1 M の NaOH 水溶液でクエンチし、室温で 10 分間攪拌した。二相混合物をシリカゲルカラムに直接装填し、(ヘプタン中 20~80% の 3:1 の EtOAc:EtOH) で精製し、4-(7-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル) モルホリンを無色のフィルムとして得た (65 mg、51%)。LCMS m/z = 383.3 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6.56 (s, 1H), 4.28 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.54 (br t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.08 – 3.04 (m, 2H), 2.98 – 2.94 (m, 2H), 2.65 – 2.61 (m, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 7H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.64 – 1.60 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 4H), 1.35 – 1.31 (m, 3H).

20

【0 2 5 3】

実施例 35: 4-(7-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル) モルホリン

【化 1 1 6】



30

4-(7-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル) モルホリンを、4-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル) モルホリン塩酸塩 (実施例 34、ステップ 2) 及び 2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリドから、実施例 23 に記載のものと同様の反応に従って得た (92 mg、58%)。LCMS m/z = 434.2 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.53 (br t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.17 – 3.15 (m, 2H), 3.09 – 3.05 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.30 – 2.08 (m, 4H), 1.89 (ddd, J = 2.4, 7.8, 9.9 Hz, 2H), 1.63 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.47 (m, 4H).

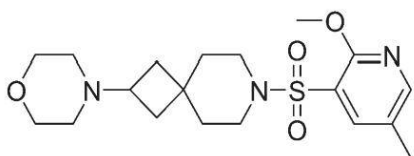
40

50

【0254】

実施例36：4-(7-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)モルホリン

【化117】

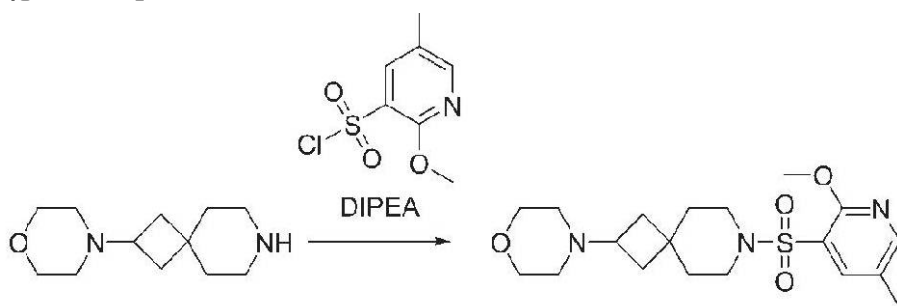


10

【0255】

1. 4-(7-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)モルホリンの合成

【化118】



20

無水DMF (4 mL) 中の4-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)モルホリン塩酸塩(実施例34、ステップ2、69 mg、0.3 mmol)の溶液に、DIPEA (244 μ L、1.4 mmol)を加えた。5分後、2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-スルホニルクロリド(62 mg、0.3 mmol)を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し(2回)、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(0~25%のEtOAcから3:1のEtOAc:EtOH)によって精製し、4-(7-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)モルホリンを黄色の油として得た。LCMS m/z = 396.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (dd, J = 0.8, 2.3 Hz, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.80 – 2.60 (m, 1H), 2.29 (s, 7H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 6H).

30

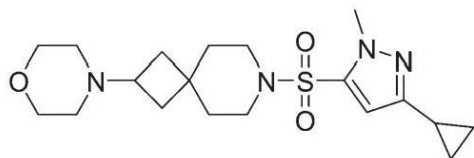
40

【0256】

実施例37：4-(7-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)モルホリン

50

【化 1 1 9】

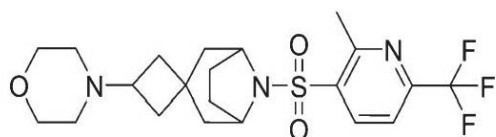


4-(7-((3-cyclopropyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfonyl)-7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)morpholineを、黄色の油として、4-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)morpholine塩酸塩及び5-cyclopropyl-2-methyl-pyrazol-3-sulfonylchlorideから、実施例36に記載の手順に従って得た。LCMS $m/z = 395.3$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.33 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.66 (quin, 1H, $J = 7.8$ Hz), 2.29 (br s, 4H), 2.00 – 1.80 (m, 3H), 1.70 – 1.50 (m, 6H), 1.00 – 0.80 (m, 2H), 0.80 – 0.60 (m, 2H).

【0257】

実施例38: 4-(8-((2-methyl-6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)sulfonyl)-8-azaspiro[3.2.1]octan-3,1'-bicyclopentane)-3'-yl)morpholine

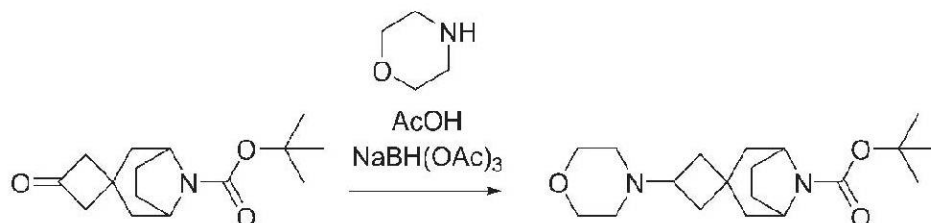
【化 1 2 0】



【0258】

1,3'-morphismo-8-azaspiro[3.2.1]octan-3,1'-bicyclopentane)-8-carboxylic acid tert-butylの合成

【化 1 2 1】



3'-morphismo-8-azaspiro[3.2.1]octan-3,1'-bicyclopentane)-8-carboxylic acid tert-butylを、morpholine及び3'-oxo-8-azaspiro[3.2.1]octan-3,1'-bicyclopentane)-8-carboxylic acid tert-butylから、実施例27、ステップ1に記載の手順に従って得た(986 mg、粗製)。LCMS $m/z = 337.2$ ($M+H$)⁺.

【0259】

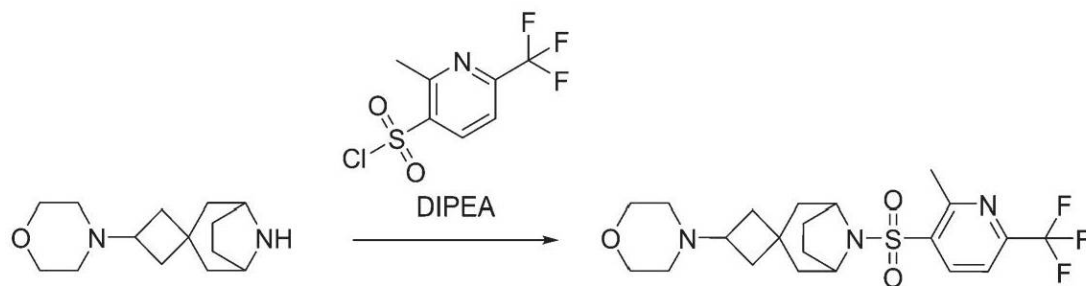
2. 4- (8-アザスピロ [ビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 1'-シクロブタン] -3'-イル) モルホリンの合成
【化122】



MeOH (3 mL) 中の3'-モルホリノスピロ [8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 1'-シクロブタン] -8-カルボキシン酸 tert-ブチル (986 mg、2.9 mmol) の溶液を、氷水浴で冷却し、ジオキサン (2.2 mL) 中の4 MのHClを滴加し、反応物を室温まで温め、20時間攪拌した。黄色溶液を減圧下で濃縮し、黄色残渣を数滴のMeOHを含むEtOAcで練和した。不均質な混合物を濾過し、4- (8-アザスピロ [ビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 1'-シクロブタン] -3'-イル) モルホリン塩酸塩を白色固体として得て (602 mg、粗製)、これを精製することなく次のステップで使用した。LCMS $m/z = 237.2$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.14 – 3.96 (m, 4H), 3.94 – 3.78 (m, 3H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 2H), 2.82 (ddd, $J = 4.9, 7.6, 11.9$ Hz, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 3H), 2.17 – 2.06 (m, 3H), 2.05 – 1.94 (m, 3H).

【0260】

3. 4- (8- ((2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [ビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 1'-シクロブタン] -3'-イル) モルホリンの合成
【化123】



無水DCM (0.5 mL) 中の4-スピロ (8-アザビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 3'-シクロブタン) -1'-イルモルホリン塩酸塩 (61 mg、0.2 mmol) の溶液に、DIPEA (171 mg、1.3 mmol) を、5℃未満で滴加した。5分後、2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-スルホニルクロリド (82 mg、0.3 mmol) を加え、反応物を室温まで温め、30分間攪拌した。反応物を1 MのNaOH水溶液でクエンチし、混合物を室温で20分間攪拌した。二相混合物をDCMで抽出し (3回)、合わせた有機抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質を、Waters XSelect CSH C18、5 μ m、50 mm $\times$ 100 mmカラムを使用して、移動相水 (A) 及びMeCN (B) ならびに5~60%のB (0.2%のNH₄OH最終v/v%修飾剤) の勾配、60 mL/分の流量で、

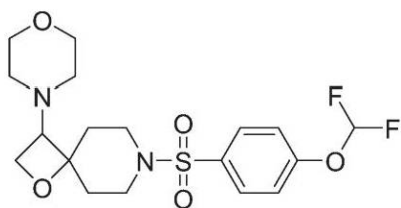
HPLCによって精製し、4-(8-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[ビスクロ[3.2.1]オクタン-3,1'-シクロブタン]-3'-イル)モルホリンを無色のフィルムとして得た(7.9 mg、7%)。LCMS $m/z = 460.3$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ = 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 1H), 4.13 – 4.09 (m, 1H), 3.61 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.68 – 2.62 (m, 1H), 2.43 – 2.38 (m, 1H), 2.21 (br d, J = 2.4 Hz, 4H), 2.02 – 1.93 (m, 4H), 1.84 – 1.75 (m, 6H), 1.68 – 1.63 (m, 1H).

10

【0261】

実施例39: 7-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン

【化124】

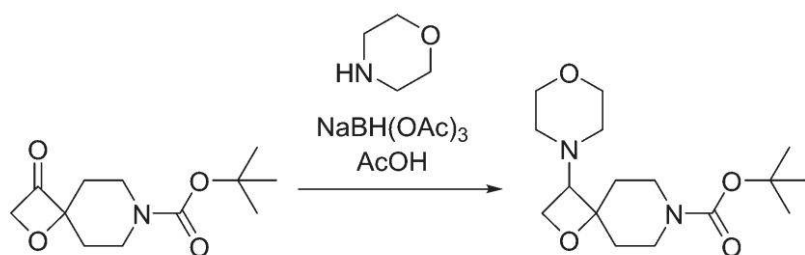


20

【0262】

1. 3-モルホリノ-1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチルの合成

【化125】



30

DCM (15 mL) 中の 3-オキサ-1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (483 mg、2.0 mmol) の溶液に、酢酸 (70 μ L、1.2 mmol) 及びモルホリン (500 μ L、5.7 mmol) を室温で滴加した。15分後、NaBH(OAc)₃ (1.76 g、8.29 mmol) をバッチ式で加え、反応物を室温で20時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、次いでDCMで抽出した(3回)。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、3-モルホリノ-1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチルを得て(625 mg、粗製)、これを精製することなく次のステップで使用した。LCMS $m/z = 313.1$ ($M+H$)⁺.

40

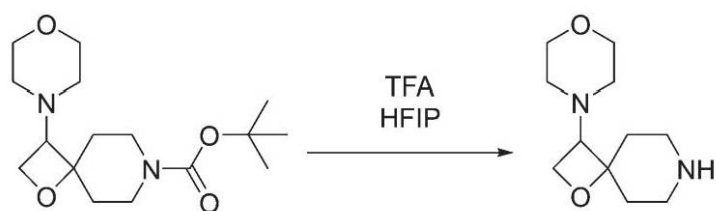
【0263】

2. 3-モルホリノ-1-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナントリフルオロ酢酸

50

の合成

【化126】



10

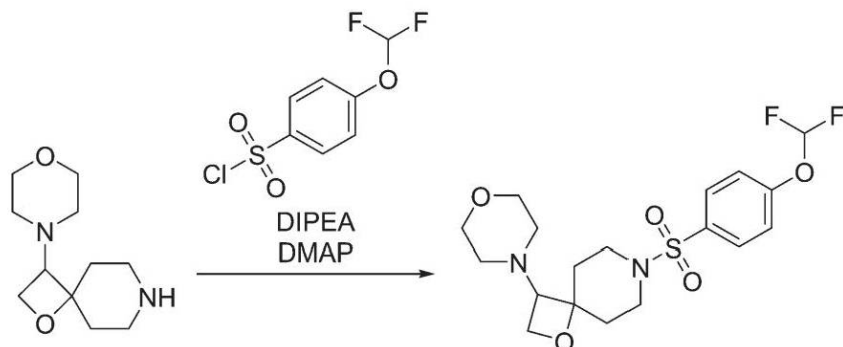
1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (5 mL、48 mmol) 中の3-モルホリノ-1-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル (625 mg、2.0 mmol) の溶液に、TFA (500 μ L、6.5 mmol) を0℃で滴加した。反応混合物を室温まで温め、4時間攪拌させた。揮発性物質を減圧下で除去して、3-モルホリノ-1-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナントリフルオロ酢酸塩を褐色のフィルムとして得て、これを精製することなく次のステップで使用した。LCMS $m/z = 213.1$ (M+H)⁺.

【0264】

20

3. 7-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナンの合成

【化127】



30

無水THF (2 mL) 中の3-モルホリノ-1-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナントリフルオロ酢酸塩 (130 mg、0.4 mmol) の溶液に、DIPEA (500 μ L、2.9 mmol) 及びDMAP (6 mg、0.05 mmol) を5℃未満で滴加した。得られた溶液を5分間攪拌した後、4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド (137 mg、0.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温にし、30分間攪拌した。反応物を1MのNaOH水溶液でクエンチし、混合物を10分間攪拌し、次いで、二相混合物をEtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し (2回)、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中25~100%のEtOAc) によって精製し、7-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナンを無色のフィルムとして得て、これをMeOHで粉碎して、白色固体を得た (10 mg、6%)。LCMS $m/z = 419.1$ (M+H)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.82 - 7.79 (m, 2H), 7.58 - 7.27 (m, 3H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.61 - 3.48

40

50

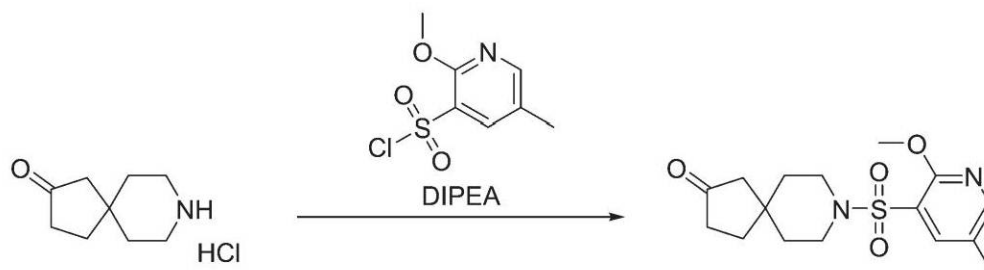
(m, 6H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.37 – 2.18 (m, 3H), 2.18 – 2.04 (m, 4H), 1.85 (br dd, J = 1.8, 13.4 Hz, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 2H).

【0265】

実施例40～43

1. 8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンの合成

【化128】



10

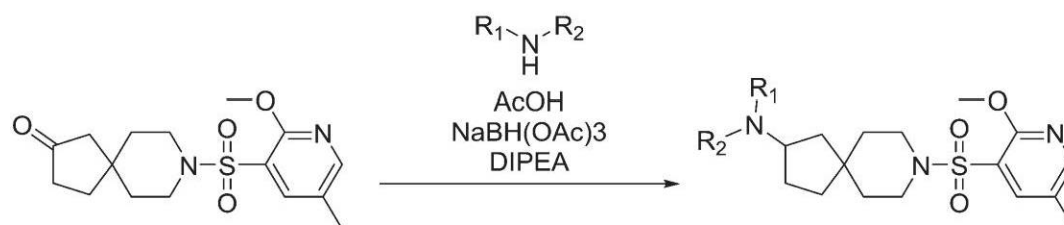
無水DCM (20 mL) 中の8-アザスピロ[4.5]ノナン-3-オン塩酸塩 (605 mg、3.2 mmol) が入ったバイアルに、DIPEA (2.2 mL、12.4 mmol) を5℃未満で滴加した。5分後、2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-スルホニルクロリド (825 mg、3.7 mmol) を冷溶液に加え、反応物を室温まで温めた。30分後、均一な反応混合物を1 MのNaOH水溶液でクエンチし、混合物を室温で10分間攪拌した。相を分離し、水層をDCM (10 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して橙色の油を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中10～55%のEtOAc) によって精製し、8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンを得た (830 mg、77%)。LCMS m/z = 338.9 [M+H]⁺.

20

【0266】

表題化合物を、次のプロトコルを使用して、およそ85 mgの標的生成物スケールで、単一ステップライブラリ内で調製した。

【化129】



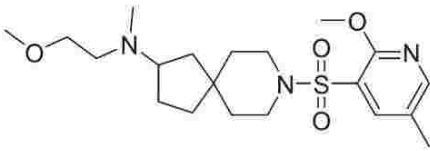
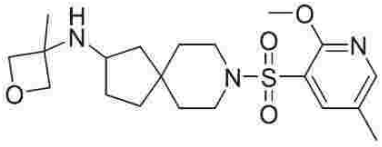
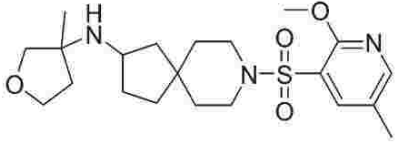
40

DIPEA (2.0 当量) を、DCM (1 mL) 中の適切なアミン (1.5 当量) の溶液に加えた。15分後、この溶液を、DCM (1 mL) 中の8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン (1.0 当量) に加えた。さらに15分間室温で攪拌した後、酢酸 (4.0 当量)、続いてNaBH(OAc)₃ (8.0 当量) を滴加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液 (5 mL) 及びDCM (5 mL) を加え、水相を分離し、DCMで抽出した (3 × 5 mL)。合わせた有機層を水 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し

50

、分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、分取HPLC（流量：30mL／分、カラム：Waters XSelect CSH C18 PREP 19×100mm、5μm、修飾剤：濃度0.2%（v／v）の NH_4OH 、方法：8分かけてA%水／B%MeCNまで線形勾配）によって精製し、それぞれの生成物を得た。

【表5-1】

実施例 番号	名称／構造／名称／アミン	HPLC勾配／収率 ／データ
40	8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-アミン  アミン：2-メトキシ-N-メチルエタン-1-アミン	HPLC勾配：10～80%B 59.8mg (71%) LCMS m/z = 412.3 [M+H]⁺ R_t=1.31分
41	8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(3-メチルオキサタン-3-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-アミン  アミン：3-メチルオキサタン-3-アミン	HPLC勾配：5～75%B 4.3mg (5%) LCMS m/z = 410.3 [M+H]⁺ R_t=1.69分
42	8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-アミン  アミン：3-メチルテトラヒドロフラン-3-アミン	HPLC勾配：5～75%B 31.1mg (36%) LCMS m/z = 424.3 [M+H]⁺ R_t=1.28分

10

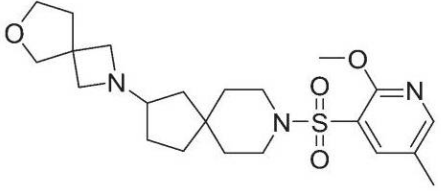
20

30

40

50

【表 5 - 2】

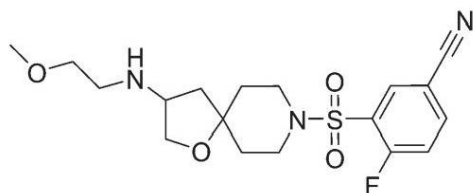
43	2 - (8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン  アミン：6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3 . 4] オクタン	HPLC 勾配：10 ～80%B 64.0mg (72%) LCMS m/z = 436.3 [M+H]⁺ R_f = 1.27分
----	--	--

10

【0267】

実施例 44：4 - フルオロ - 3 - ((3 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリル
【化 130】

20



【0268】

30

1. 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン塩酸塩の合成
【化 131】



3 - オキサ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (0.5g、2.0mmol) を、0℃で1MのHCl/EtOAc溶液 (9.8mL、9.8mmol) に溶解し、反応物を室温まで温め、一晚攪拌した。反応混合物を濾過して、1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン塩酸塩を白色固体として得た (300mg、99%) 。

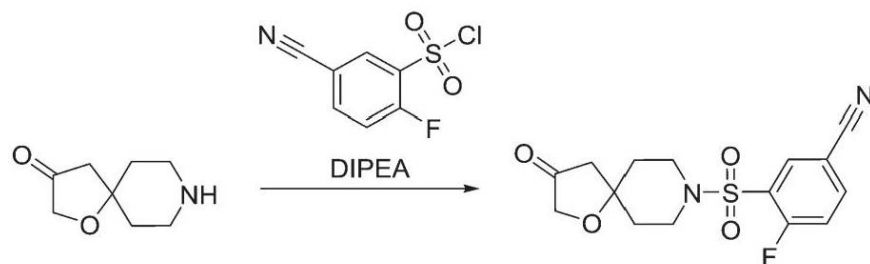
40

【0269】

2. 4 - フルオロ - 3 - ((3 - オキサ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリルの合成

50

【化 1 3 2】



10

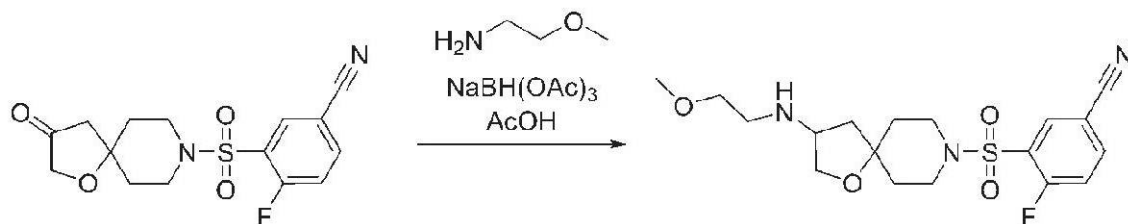
DIPEA (1.1 mL、6.5 mmol) を、無水 DMF (2 mL) 中の 1-オキサー-8-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (250 mg、1.3 mmol) に加えた。5 分後、5-シアノ-2-フルオロ-ベンゼンスルホニルクロリド (287 mg、1.3 mmol) を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し (2 回)、次いで無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (0~75% のヘキサンから EtOAc) によって精製し、4-フルオロ-3-((3-オキサー-1-オキサー-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリルを得た (300 mg、68%)。LCMS m/z = 339.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (dd, J = 2.0, 6.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 2.3, 4.5, 8.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 4H)。

20

【0 2 7 0】

3. 4-フルオロ-3-((3-((2-メトキシエチル)アミノ)-1-オキサー-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリルの合成

【化 1 3 3】



30

2-メトキシエタンアミン塩酸塩 (119 mg、1.1 mmol) を、DCM (25 mL) 中の 4-フルオロ-3-((3-オキサー-1-オキサー-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル (300 mg、0.9 mmol) の溶液に加え、溶液を室温で 15 分間攪拌した。酢酸 (100 μL、1.8 mmol) を滴加し、反応物を 30 分間攪拌し、NaBH(OAc)₃ (752 mg、3.6 mmol) を加え、反応物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、DCM で希釈した。有機物を水及びブラインで洗浄し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% の EtOAc から 3:1 の EtOAc:EtOH (及び 2% の NH₃OH)) によって精製し、4-フルオロ-3-((3-((2-メトキシエチル)アミノ)-1-オキサー-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリルを得た (210 mg、59%)。LCMS m/z = 398.1 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

40

50

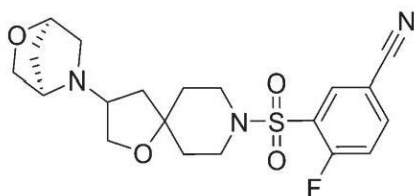
: 8.18 (dd, 1H, J = 2.0, 6.3 Hz), 7.87 (ddd, 1H, J = 2.1, 4.4, 8.5 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.93 (dd, 1H, J = 6.0, 9.0 Hz), 3.70 – 3.60 (m, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.10 – 2.90 (m, 2H), 2.80 – 2.60 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 2.00 – 1.60 (m, 5H).

【0271】

実施例45: 3-((3-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-4-フルオロベンゾニトリル

10

【化134】



20

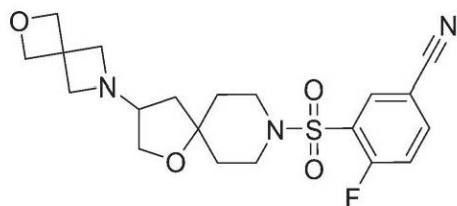
3-((3-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-4-フルオロベンゾニトリルを、(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩及び4-フルオロ-3-((3-オキサ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルから、実施例44、ステップ3に記載の手順に従って得た(100mg、35%)。LCMS m/z = 422.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 – 8.10 (m, 1H), 7.86 (dddd, J = 1.8, 4.2, 8.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.00 (br d, 1H, J = 7.8 Hz), 3.90 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.50 (m, 4H), 3.42 (br d, J = 19.1 Hz, 1H), 3.31 (dt, J = 3.0, 6.4 Hz, 1H), 3.10 – 2.70 (m, 3H), 2.60 – 2.30 (m, 1H), 2.10 – 1.60 (m, 8H).

30

【0272】

実施例46: 3-((3-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-4-フルオロベンゾニトリル

【化135】



40

3-((3-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-4-フルオロベンゾ

50

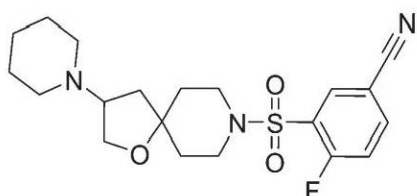
ニトリルを、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン塩酸塩及び4-フルオロ-3-((3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルから、実施例44、ステップ3に記載の手順に従って得た(77 mg、82%)。LCMS $m/z = 422.1$ $[M+H]^+$. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.16 (dd, $J = 2.0, 6.3$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 1.9, 4.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.72 (s, 4H), 3.80 – 3.50 (m, 5H), 3.40 – 3.20 (m, 4H), 3.00 – 2.80 (m, 3H), 1.90 – 1.40 (m, 5H).

10

【0273】

実施例47: 4-フルオロ-3-((3-(ピペリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル

【化136】



20

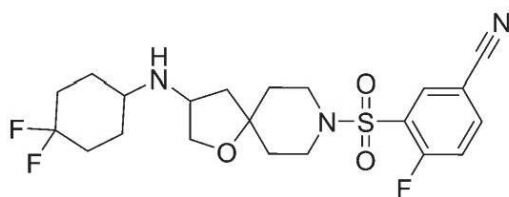
4-フルオロ-3-((3-(ピペリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルを、4-フルオロ-3-((3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル及びピペリジン塩酸塩から、実施例44、ステップ3に記載の手順に従って得た(41 mg、45%)。LCMS $m/z = 408.1$ $[M+H]^+$. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.17 (dd, $J = 2.1, 6.1$ Hz, 1H), 7.87 (ddd, $J = 2.0, 4.3, 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 7.0, 8.3$ Hz, 1H), 3.70 – 3.50 (m, 3H), 3.10 – 2.80 (m, 4H), 2.50 – 2.20 (m, 4H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.50 (m, 9H).

30

【0274】

実施例48: 3-((3-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-4-フルオロベンゾニトリル

【化137】



40

3-((3-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-4-フルオロベンゾニトリルを、4,4-ジフルオロシクロヘキサンアミン塩酸塩及び4-フルオロ-3-((3-オキソ

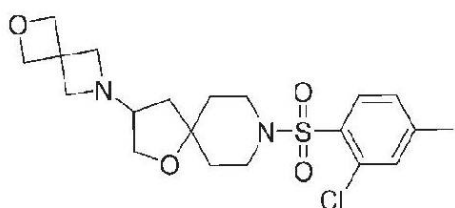
50

ー１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン－８－イル）スルホニル）ベンゾニトリルから、実施例４４、ステップ３に記載の手順に従って得た（６１ｍｇ、４４％）。ＬＣＭＳ $m/z = 458.1$ $[M+H]^+$. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.19 (td, $J = 2.4, 6.1$ Hz, 1H), 7.88 (ddd, $J = 2.0, 4.2, 8.3$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.60 – 3.40 (m, 1H), 3.20 – 2.90 (m, 2H), 2.30 – 1.60 (m, 14H), 1.60 – 1.40 (m, 2H).

【０２７５】

実施例４９：８－（（２－クロロ－４－メチルフェニル）スルホニル）－３－（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン

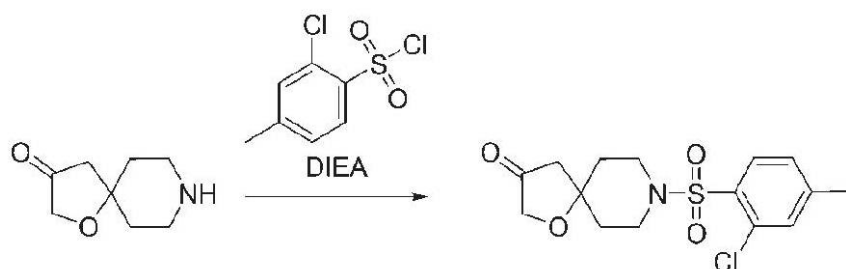
【化１３８】



【０２７６】

１．８－（（２－クロロ－４－メチルフェニル）スルホニル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン－３－オンの合成

【化１３９】

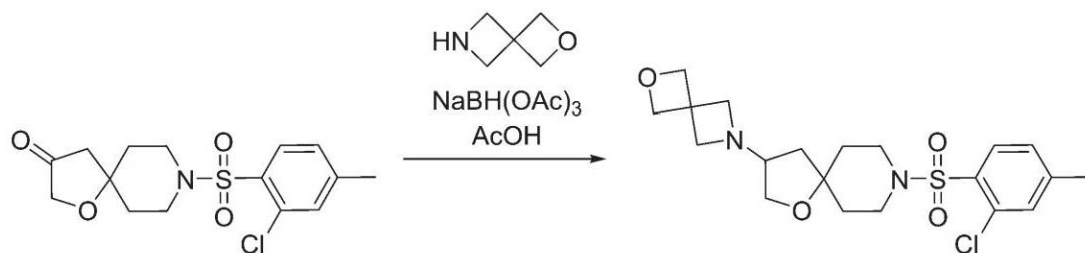


DIEA (2.3 mL, 13.0 mmol) を、無水 DMF (3 mL) 中の １－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン－３－オン塩酸塩 (500 mg, 2.6 mmol) が入ったバイアルに加え、溶液を 5 分間攪拌し、次いで ２－クロロ－４－メチル－ベンゼンスルホニルクロリドを加えた (587 mg, 2.6 mmol)。反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで反応物を水でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した (2 回)。有機層を分離し、次いで無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 0～50% の EtOAc）によって精製し、８－（（２－クロロ－４－メチルフェニル）スルホニル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン－３－オンを得た。ＬＣＭＳ $m/z = 344.0$ $[M+H]^+$.

【０２７７】

２．８－（（２－クロロ－４－メチルフェニル）スルホニル）－３－（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカンの合成

【化 1 4 0】



10

2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(29mg、0.3mmol)を、DCM(10mL)中の8-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン(100mg、0.3mmol)の溶液に加え、溶液を室温で15分間攪拌した。酢酸(40μL、0.6mmol)を滴加し、続いてNaBH(OAc)₃(247mg、1.16mmol)を滴加し、反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、DCMで希釈した。有機溶液を水及びブラインで洗浄し、次いで真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(0~100%のEtOAcから3:1のEtOAc:EtOH(及び2%のNH₃OH))によって精製し、8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを得た(70mg、56%)。LCMS m/z=427.1[M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.89(d, J=8.3Hz, 1H), 7.40-7.30(m, 1H), 7.16(d, J=8.0Hz, 1H), 4.71(s, 4H), 3.70(dd, J=5.5, 9.3Hz, 1H), 3.60-3.40(m, 3H), 3.40-3.20(m, 4H), 3.20-3.00(m, 2H), 3.00-2.80(m, 1H), 2.39(s, 3H), 1.90-1.40(m, 6H).

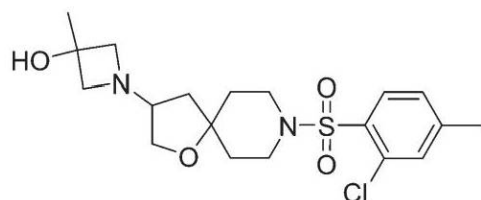
20

【0278】

30

実施例50: 1-(8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-3-メチルアゼチジン-3-オール

【化 1 4 1】



40

1-(8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-3-メチルアゼチジン-3-オールを、3-メチルアゼチジン-3-オール及び8-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンから、実施例49、ステップ2に記載の手順に従って得た(120mg、99%)。LCMS m/z=415.1[M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.90(d, J=8.3Hz, 1H), 7.33(d, J=0.8Hz, 1H), 7.20-7.10(m, 1H), 3.75(dd, J

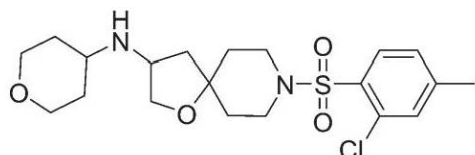
50

= 5.5, 9.3 Hz, 1H), 3.70 – 3.40 (m, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.20 – 2.90 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.00 – 1.50 (m, 6H), 1.47 (s, 3H).

【0279】

実施例 51：8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン

【化142】



10

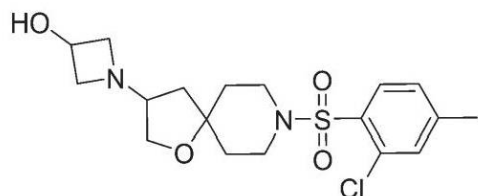
8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンを、テトラヒドロピラン-4-アミン及び8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンから、実施例49、ステップ2に記載の手順に従って得た(199mg、84%)。LCMS $m/z = 429.2$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20–7.10 (m, 1H), 3.88 (br dd, J = 5.6, 8.2 Hz, 3H), 3.60–3.40 (m, 4H), 3.31 (br t, J = 11.7 Hz, 2H), 3.20–3.00 (m, 2H), 2.70–2.50 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10–1.80 (m, 1H), 1.70–1.20 (m, 10H).

20

【0280】

実施例 52：1-(8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)アゼチジン-3-オール

【化143】



40

1-(8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)アゼチジン-3-オールを、アゼチジン-3-オール塩酸塩及び8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンから、実施例49、ステップ2に記載の手順に従って得た(110mg、94%)。LCMS $m/z = 401.2$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00 – 7.70 (m, 1H), 7.40–7.30 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.30 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 5H), 3.

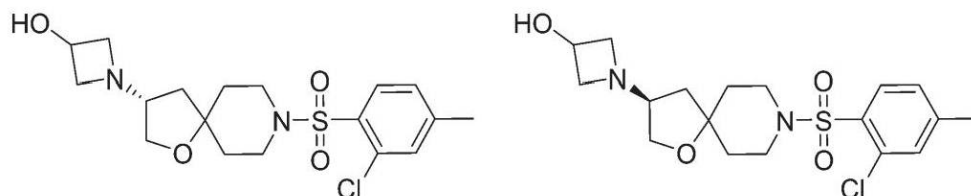
50

3.0 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.00 - 1.50 (m, 6H).

【0281】

実施例53a及び53b：(R)-1-(8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)アゼチジン-3-オール及び(S)-1-(8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)アゼチジン-3-オール
【化144】

10



1-(8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)アゼチジン-3-オール(実施例52)を、CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5µmカラム、方法：CO₂中40%のMeOH及び0.1%のDEA(流量：100mL/分、ABPR 120bar、MBPR 40psi、カラム温度40℃)で分離し、任意に割り当てられた立体化学の2つのエナンチオマーを得た：

20

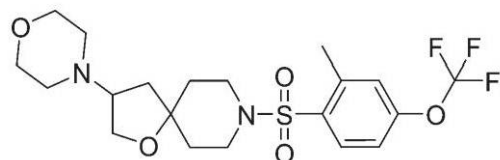
ピーク1、エナンチオマー1、(R)-1-(8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)アゼチジン-3-オール：LCMS m/z = 401.2 [M+H]⁺. R_f = 2.57分、ee = 100%。

ピーク2、エナンチオマー2、(S)-1-(8-((2-クロロ-4-メチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)アゼチジン-3-オール：LCMS m/z = 401.2 [M+H]⁺. R_f = 3.10分、ee = 100%。

30

【0282】

実施例54：8-((2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン
【化145】



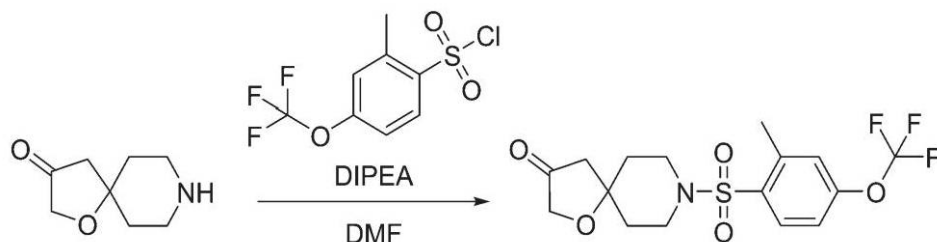
40

【0283】

1.8-((2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンの合成

50

【化 1 4 6】

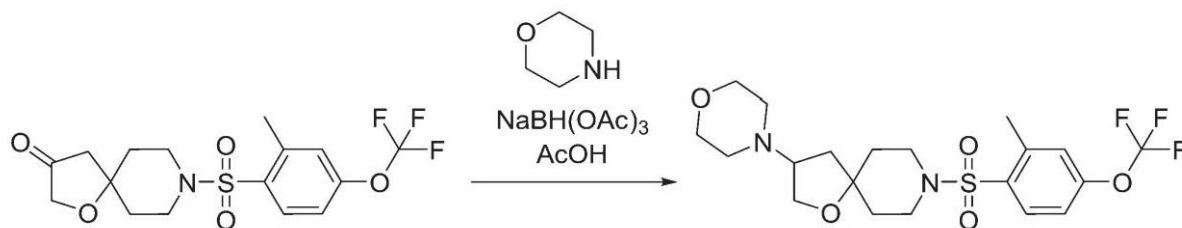


DIPEA (800 μ L、4.6 mmol)を、無水DMF (2 mL)中の1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (800 μ L、0.9 mmol)が入ったバイアルに加えた。5分後、2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド (254 mg、0.9 mmol)を加え、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し(2回)、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させた。粗製物質をシリカゲルカラム(0~40%ヘキサン-EtOAc)によって精製し、8-((2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンを得た(358 mg、98%)。LCMS $m/z = 394.1$ [M+H]⁺。

【0284】

2. 8-((2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

【化 1 4 7】

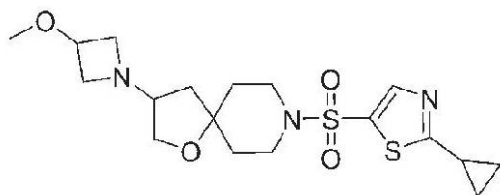


モルホリン塩酸塩 (38 mg、0.3 mmol)を、DCM (8 mL)中の8-((2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (100 mg、0.3 mmol)の溶液に加え、溶液を室温で15分間攪拌した。酢酸 (30 μ L、0.5 mmol)を滴加し、続いてNaBH(OAc)₃ (216 mg、1.0 mmol)を滴加し、反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、飽和NaHCO₃水溶液で中和し、DCMで希釈した。有機物を水及びブラインで洗浄し、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をシリカゲルカラム(0~100%のEtOAcから3:1のEtOAc:EtOH(及び2%のNH₃OH))によって精製し、8-((2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-モルホリノ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを得た(118 mg、75%)。LCMS $m/z = 465.1$ [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00 - 7.80 (m, 1H), 7.15 (br d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 6.8, 8.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 5H), 3.60 - 3.40 (m, 2H), 3.20 - 2.90 (m, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.60 - 2.30 (m, 4H), 1.97 (dd, J = 7.8, 12.3 Hz, 1H),

1.80 – 1.50 (m, 5H).

【0285】

実施例55：8-((2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)スルホニル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン
【化148】

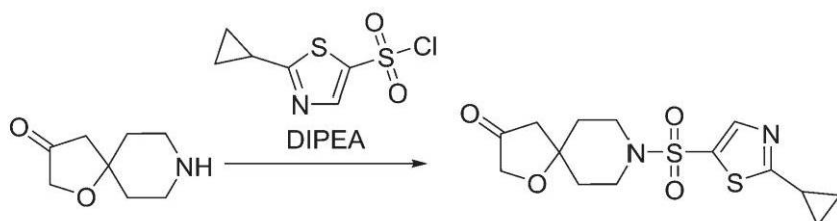


10

【0286】

1.8-((2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンの合成

【化149】



20

DIPEA (1.9 mL、11.2 mmol)を、DMF (4 mL)中の1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (428 mg、2.2 mmol)が入ったバイアルに加えた。5分後、2-シクロプロピルチアゾール-5-スルホニルクロリド (500 mg、2.24 mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、混合物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した(2回)。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。粗製物質をシリカゲルカラム(0~25%のEtOAcから3:1のEtOAc:EtOH)によって精製し、8-((2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンを黄色固体として得た(630 mg、82%)。LCMS m/z = 343.0 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.94 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 2.93 (dt, J = 3.5, 11.2 Hz, 2H), 2.40 – 2.20 (m, 3H), 2.00 – 1.80 (m, 4H), 1.40 – 1.10 (m, 4H).

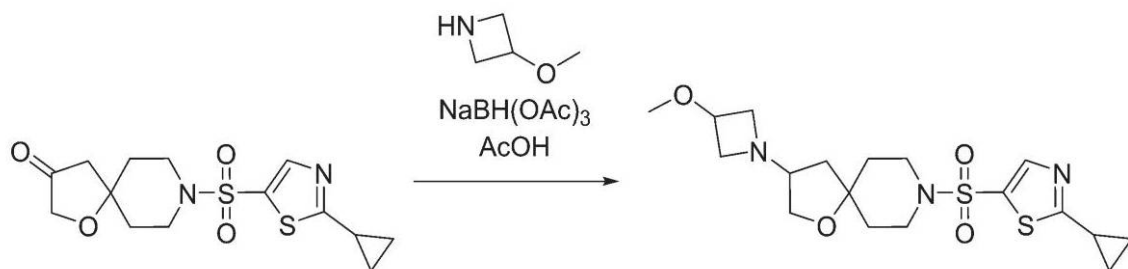
30

40

【0287】

2.8-((2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)スルホニル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

【化 1 5 0】



10

3-メトキシアゼチジン塩酸塩 (42 mg、0.3 mmol) を、DCM (10 mL) 中の 8-((2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (116 mg、0.3 mmol) の溶液に加え、溶液を室温で15分間攪拌した。酢酸 (40 μ L、0.7 mmol) を滴加し、続いて $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (278 mg、1.4 mmol) を滴加し、反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、DCMで希釈した。有機物を水及びブラインで洗浄し、溶媒を真空中で除去した。粗生成物をシリカゲルカラム (0~100%の EtOAc から3:1の EtOAc : EtOH (及び2%の NH_3OH)) によって精製し、8-((2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)スルホニル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを得た (140 mg、95%)。LCMS $m/z = 414.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88 (s, 1H), 3.72 (dd, $J = 5.4, 9.2$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 3.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.47 (td, $J = 3.0, 7.5$ Hz, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 4H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.40 - 2.20 (m, 1H), 1.80 - 1.40 (m, 8H), 1.30 - 1.10 (m, 4H)。

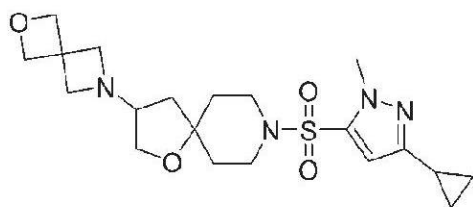
20

【0288】

30

実施例 56: 8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

【化 1 5 1】



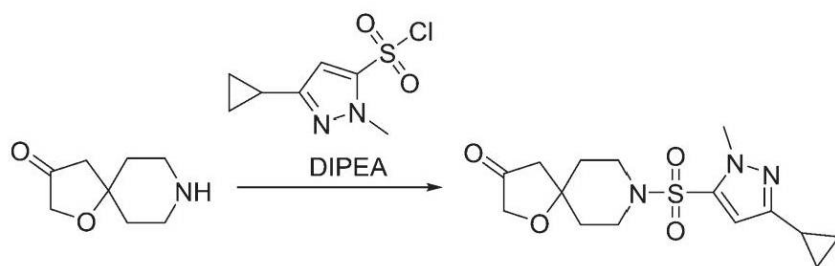
40

【0289】

1. 8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンの合成

50

【化 1 5 2】



10

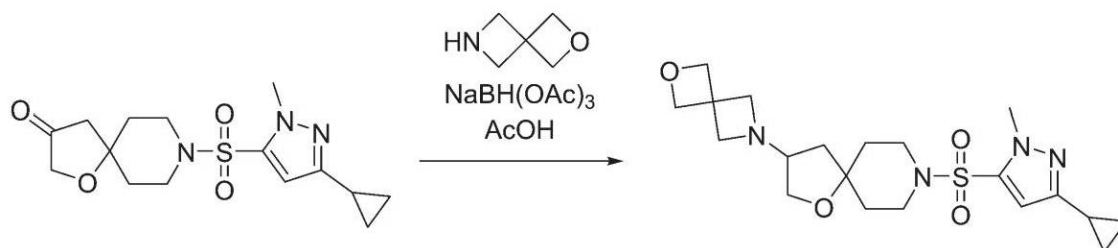
DIPEA (1.6 mL、9.4 mmol) を、DMF (4 mL) 中の 1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (360 mg、1.9 mmol) が入ったバイアルに加えた。5 分後、5-シクロプロピル-2-メチル-ピラゾール-3-スルホニルクロリド (415 mg、1.9 mmol) を加え、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した (2 回)。有機層を分離し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラム (0~25% の EtOAc から 3:1 の EtOAc : EtOH) によって精製し、8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-3-オンを得た (610 mg、95%)。LCMS m/z = 340.1 [M+H]⁺。

20

【0 2 9 0】

2. 8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカンの合成

【化 1 5 3】



30

2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン (25 mg、0.3 mmol) を、DCM (15 mL) 中の 8-((3-シクロプロピル-2-メチル-ピラゾール-3-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン (84 mg、0.3 mmol) の溶液に加え、溶液を室温で 15 分間攪拌した。酢酸 (30 mg、0.5 mmol) を滴加し、続いて NaBH(OAc)₃ (210 mg、1.0 mmol) を滴加し、反応物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、DCM で希釈した。有機物を水及びブラインで洗浄し、溶媒を真空中で除去した。粗生成物をシリカゲルカラム (0~100% の EtOAc から 3:1 の EtOAc : EtOH (及び 2% の NH₃OH)) によって精製し、8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカンを得た (100 mg、96%)。LCMS m/z = 423.2 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.25 (s, 1H), 4.70 -

40

50

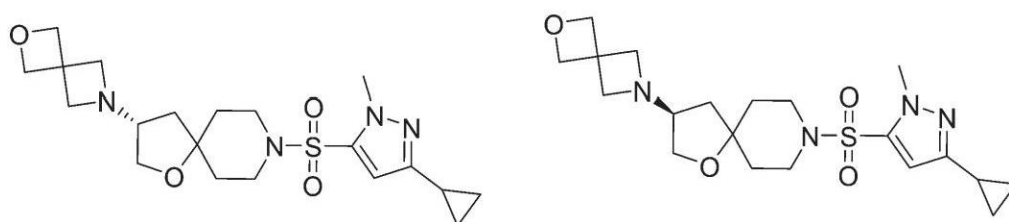
4.60 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 5.3, 9.3 Hz, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 3H), 3.30 – 3.10 (m, 4H), 2.90 – 2.70 (m, 3H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 4H), 1.44 (dd, J = 3.8, 13.1 Hz, 1H), 0.90 – 0.80 (m, 2H), 0.70 – 0.60 (m, 2H).

【0291】

実施例 57a 及び 57b: (R)-8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン及び (S)-8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

10

【化154】



20

8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(実施例56)を、CHIRALPAK IA 30×250mm、5µmカラム、使用方法:CO₂中30%のMeOH及び修飾剤なし(流量:100mL/分、ABPR 120bar、MBPR 40psi、カラム温度40℃)で分離し、任意に割り当てられた立体化学の2つのエナンチオマーを得た:

ピーク1、エナンチオマー1、(R)-8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン:LCMS m/z=423.2 [M+H]⁺. R_f=2.09分、ee=100%

30

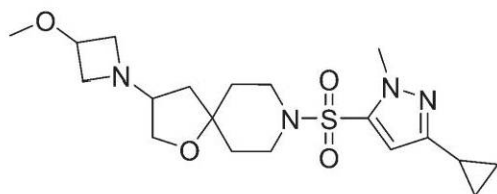
ピーク2、エナンチオマー2、(S)-8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン:LCMS m/z=423.2 [M+H]⁺. R_f=2.25分、ee=82.84%

【0292】

実施例 58: 8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

40

【化155】



50

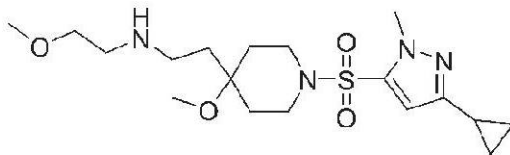
8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、3-メトキシアゼチジン及び8-(5-シクロプロピル-2-メチル-ピラゾール-3-イル)スルホニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンから、実施例56、ステップ2に記載の手順に従って得た(78mg、77%)。LCMS $m/z = 411.2 [M+H]^+$. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.32 (s, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 4H), 3.90 – 3.70 (m, 1H), 3.70 – 3.40 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 3.10 – 2.70 (m, 5H), 2.00 – 1.50 (m, 7H), 1.10 – 0.80 (m, 2H), 0.80 – 0.60 (m, 2H).

10

【0293】

実施例59: 8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン

【化156】



20

8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンを、2-メトキシエタンアミン、及び8-(5-シクロプロピル-2-メチル-ピラゾール-3-イル)スルホニル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンから、実施例56、ステップ2に記載の手順に従って得た(80mg、73%)。LCMS $m/z = 399.2 [M+H]^+$. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.32 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (dd, $J = 6.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.70 – 3.40 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 2.93 (dq, $J = 3.5, 11.5$ Hz, 2H), 2.80 – 2.60 (m, 2H), 2.10 – 1.50 (m, 9H), 1.00 – 0.80 (m, 2H), 0.80 – 0.70 (m, 2H).

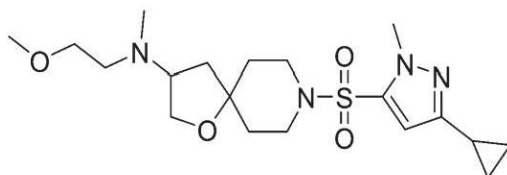
30

【0294】

実施例60: 8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン

40

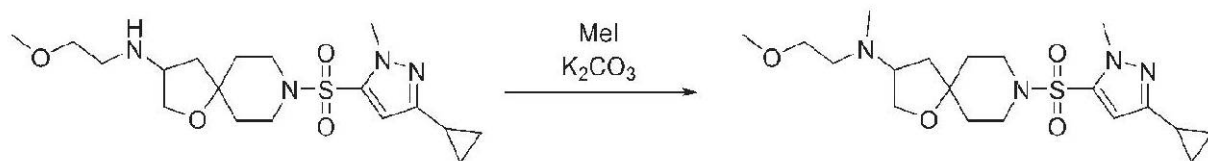
【化157】



【0295】

50

1. 8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンの合成
【化158】



10

8-((5-シクロプロピル-2-メチル-ピラゾール-3-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン (70 mg, 0.2 mmol) を MeCN (3 mL) に溶解し、K₂CO₃ (49 mg, 0.4 mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (10 μ L, 0.2 mmol) を加え、反応物を一晩攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した (3 回)。有機相を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (0~100% の EtOAc から 3:1 の EtOAc : EtOH (及び 2% の NH₃OH)) によって精製し、8-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンを得た (72 mg, 37%)。LCMS m/z = 413.3 [M+H]⁺.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.26 (s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 4H), 3.80 - 3.50 (m, 2H), 3.50 - 3.30 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.00 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90 - 1.50 (m, 7H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.70 - 0.60 (m, 2H).

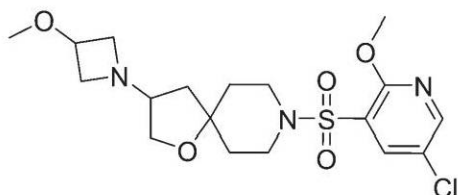
20

【0296】

実施例 61: 8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

30

【化159】



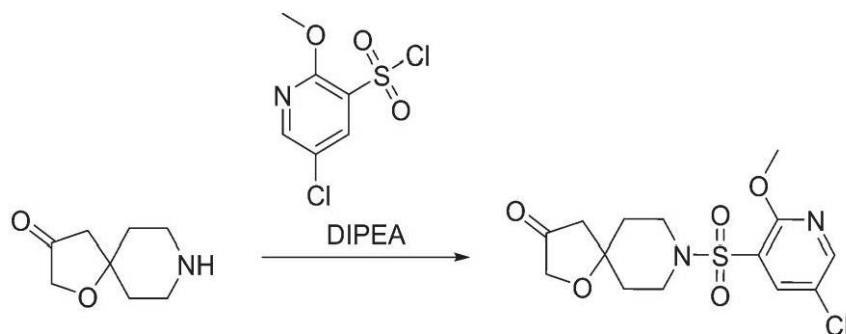
40

【0297】

1. 8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンの合成

50

【化 1 6 0】



10

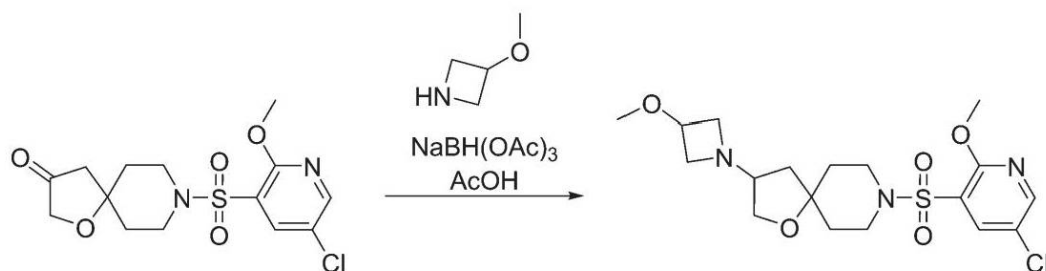
8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンを、5-クロロ-2-メトキシ-ピリジン-3-スルホニルクロリド及び1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩から、実施例56、ステップ1に記載の手順に従って得た(120mg、40%)。LCMS $m/z = 361.1$ $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.66 (td, $J = 3.5, 12.7$ Hz, 2H), 3.30 - 3.00 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.00 - 1.70 (m, 4H)。

20

【0298】

2.8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

【化 1 6 1】



30

8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、3-メトキシアゼチジン及び8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンから、実施例56、ステップ2に記載のものと同様の合成に従って得た(40mg、60%)。LCMS $m/z = 432.1$ $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.30 - 8.20 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 4.20 - 4.00 (m, 4H), 3.76 (br dd, $J = 5.3, 9.3$ Hz, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 3.20 - 3.00 (m, 3H), 2.87 (td, $J = 6.4, 19.3$ Hz, 2H), 2.00 - 1.50 (m, 6H)。

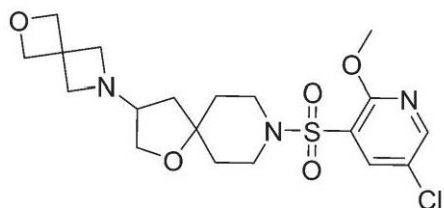
40

【0299】

実施例62: 8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-

50

3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン
【化162】



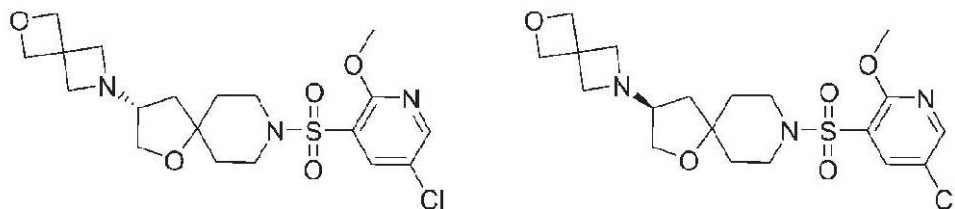
10

8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンから、実施例56、ステップ2に記載のものと同様の合成に従って得た(80mg、97%)。LCMS $m/z = 444.1$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (dd, J = 5.3, 9.3 Hz, 1H), 3.60 - 3.40 (m, 3H), 3.40 - 3.20 (m, 4H), 3.10 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.70 (m, 1H), 1.90 - 1.50 (m, 5H), 1.43 (dd, J = 3.9, 12.9 Hz, 1H).
【0300】

20

実施例63a及び63b: (R)-8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン及び(S)-8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン
【化163】

30



40

8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(実施例62)を、CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5 μ mカラム、方法: CO₂中25%のMeOH及び0.1%のDEA(流量: 100 mL/分、ABPR 120 bar、MBPR 40 psi、カラム温度40℃)で分離し、任意に割り当てられた立体化学の2つのエナンチオマーを得た:
ピーク1、エナンチオマー1、(R)-8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン: LCMS $m/z = 444.1$ [

50

$[M+H]^+$. $R_f = 2.12$ 分、 $ee = 100\%$

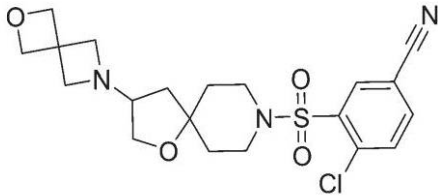
ピーク 2、エナンチオマー 2、(S)-8-((5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン: LCMS $m/z = 444.1$ [$M+H]^+$. $R_f = 2.33$ 分、 $ee = 96.9\%$ 。

【0301】

実施例 64: 3-((3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-4-フルオロベンゾニトリル

【化164】

10

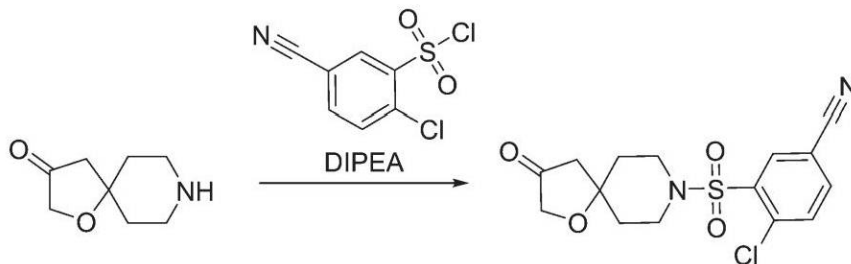


【0302】

20

1. 4-クロロ-3-((3-オキサ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルの合成

【化165】



30

4-クロロ-3-((3-オキサ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルを、2-クロロ-5-シアノベンゼンスルホニルクロリド及び1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩から、実施例 56、ステップ 1 に記載の手順に従って得た (210 mg、57%)。LCMS $m/z = 355.1$ [$M+H]^+$. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 4H)。

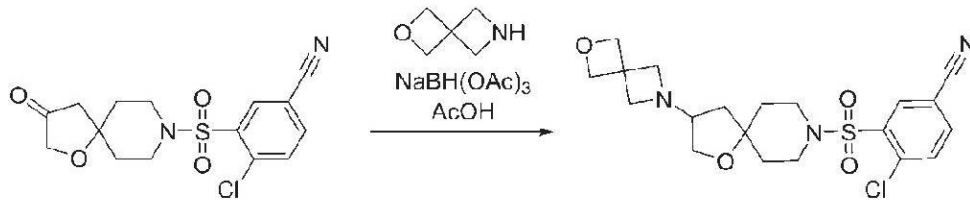
40

【0303】

2. 3-((3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-4-クロロベンゾニトリルの合成

50

【化 1 6 6】

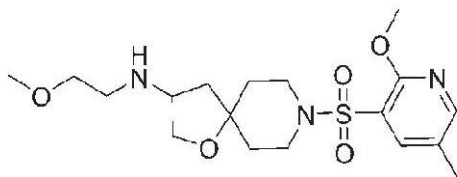


3 - ((3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 4 - クロロベンゾニトリルを、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン及び4 - クロロ - 3 - ((3 - オキソ - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリルから、実施例 5 6、ステップ 2 に記載のものと同様の合成に従って得た (6 8 mg、7 9 %)。LCMS $m/z = 438.2$ $[M+H]^+$ 。 ^1H-NMR (4 0 0 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 8 . 3 2 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7 . 7 4 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1 H), 7 . 7 0 - 7 . 5 0 (m, 1 H), 4 . 8 0 - 4 . 6 0 (m, 4 H), 3 . 7 1 (dd, $J = 5.4, 9.4$ Hz, 1 H), 3 . 7 0 - 3 . 5 0 (m, 3 H), 3 . 4 0 - 3 . 2 0 (m, 4 H), 3 . 2 0 - 3 . 0 0 (m, 2 H), 3 . 0 0 - 2 . 9 0 (m, 1 H), 1 . 9 4 (b r d, $J = 13.8$ Hz, 1 H), 1 . 8 0 - 1 . 6 0 (m, 4 H), 1 . 5 2 (dd, $J = 3.8, 13.1$ Hz, 1 H)。

【 0 3 0 4】

実施例 6 5 : 8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - アミン

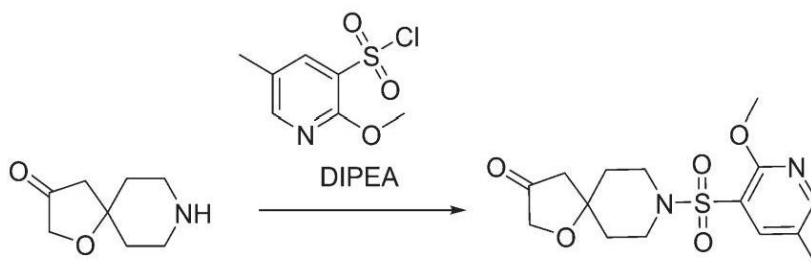
【化 1 6 7】



【 0 3 0 5】

1 . 8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オンの合成

【化 1 6 8】



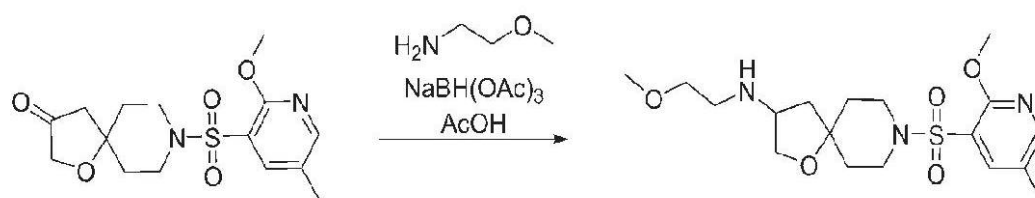
8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 1 - オキサ -

8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンを、2-メトキシ-5-メチル-ピリジン-3-スルホニルクロリド及び1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩から、実施例56、ステップ1に記載の手順に従って得た(260mg、73%)。LCMS $m/z = 341.1$ $[M+H]^+$. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.61 (td, $J = 3.8, 12.7$ Hz, 2H), 3.30 – 3.10 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.90 – 1.70 (m, 4H).

[0306]

10

2.8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンの合成[化169]



20

8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンを、2-メトキシエタンアミン及び8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンから、実施例56、ステップ2に記載のものと同様の合成に従って得た(85mg、72%)。LCMS $m/z = 400.2$ $[M+H]^+$. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.09 (dd, $J = 0.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (dd, $J = 5.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.70 – 3.50 (m, 5H), 3.41 (qd, $J = 5.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (dd, $J = 7.5, 12.8$ Hz, 1H), 1.90 – 1.60 (m, 5H), 1.56 (dd, $J = 5.9, 12.9$ Hz, 1H).

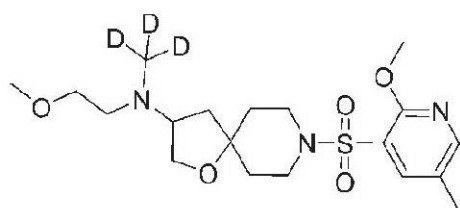
30

[0307]

実施例66: 8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-(メチル-d3)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン

[化170]

40

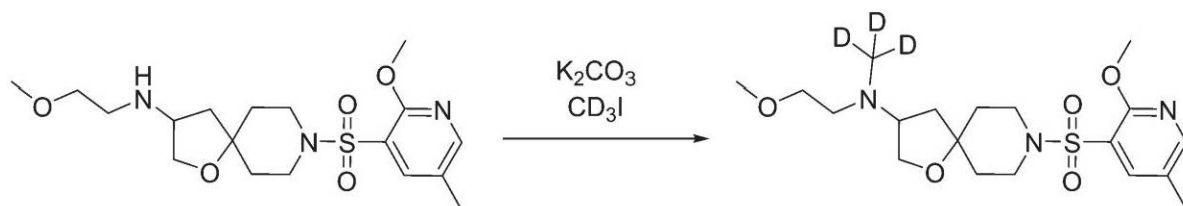


[0308]

1.8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(2

50

ーメトキシエチル)ーNー(メチル-d3)ー1ーオキサー8ーアザスピロ[4.5]デカンー3ーアミンの合成
【化171】



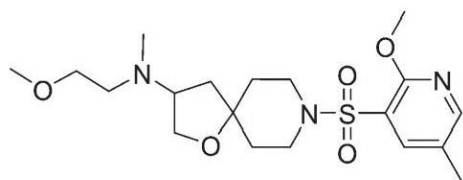
10

8ー((2ーメトキシー5ーメチルピリジンー3ーイル)スルホニル)ーNー(2ーメトキシエチル)ー1ーオキサー8ーアザスピロ[4.5]デカンー3ーアミン(実施例65、13mg、0.3mmol)をMeCN(3mL)に溶解し、K₂CO₃(9mg、0.7mmol)を加え、反応物を30分間攪拌した。トリジュウテリオ(ヨード)メタン(5mg、0.03mmol)を加え、反応物を一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した(3回)。有機溶液を真空中で濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~100%のEtOAcから3:1のEtOAc:EtOH(及び2%のNH₃OH))によって精製し、8ー((2ーメトキシー5ーメチルピリジンー3ーイル)スルホニル)ーNー(2ーメトキシエチル)ーNー(メチル-d3)ー1ーオキサー8ーアザスピロ[4.5]デカンー3ーアミンを得た。LCMS m/z=417.3[M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.03(dd, J=0.9, 2.4Hz, 1H), 7.90-7.80(m, 1H), 4.00-3.90(m, 3H), 3.89(br dd, J=7.3, 9.0Hz, 1H), 3.60-3.40(m, 4H), 3.30-3.20(m, 3H), 3.10-2.90(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.80-1.40(m, 10H). 【0309】

20

実施例67: 8ー((2ーメトキシー5ーメチルピリジンー3ーイル)スルホニル)ーNー(2ーメトキシエチル)ーNーメチルー1ーオキサー8ーアザスピロ[4.5]デカンー3ーアミン
【化172】

30



40

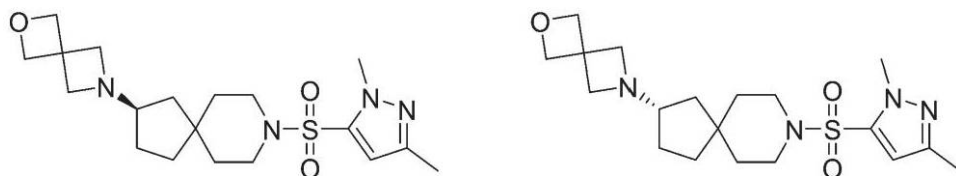
8ー((2ーメトキシー5ーメチルピリジンー3ーイル)スルホニル)ーNー(2ーメトキシエチル)ーNーメチルー1ーオキサー8ーアザスピロ[4.5]デカンー3ーアミンを、8ー((2ーメトキシー5ーメチルピリジンー3ーイル)スルホニル)ーNー(2ーメトキシエチル)ー1ーオキサー8ーアザスピロ[4.5]デカンー3ーアミン(実施例65)及びヨウ化メチルから、実施例66に記載の手順に従って得た(27mg、60%)。LCMS m/z=414.2[M+H]⁺. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.12(d, J=2.3Hz, 1H), 7.98(d, J=2.5Hz, 1H), 4.10-4.00(m, 3H), 3.97(dd, J=7.0, 9.0Hz, 1H), 3.70-3.50(m, 4H), 3.37(s, 3H), 3.20-3.00

50

(m, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 6H), 1.99 (br dd, J = 8.3, 12.3 Hz, 1H), 1.90 – 1.50 (m, 9H).
【0310】

実施例68a及び68b: (R)-6-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び(S)-6-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン
【化173】

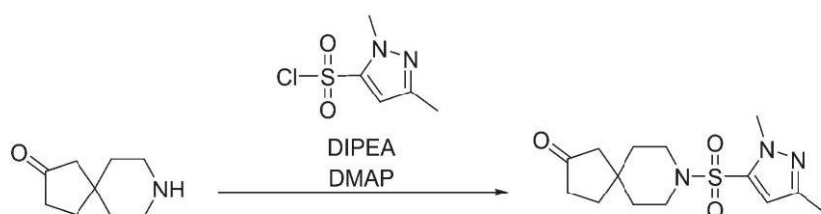
10



【0311】

1. 8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンの合成
【化174】

20



無水DCM (50 mL) 中の8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (2.5 g、13.1 mmol) の溶液を、氷浴で5℃未満に冷却し、次いで、DIPEA (9 mL、51.7 mmol) 及びDMAP (123 mg、1.0 mmol) を加えた。5分後、無水DCM (50 mL) 中の2,5-ジメチルピラゾール-3-スルホニルクロリド (3.4 g、17.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、10分間攪拌し、DCMで抽出した (3回)。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、(ヘプタン中15～80%のEtOAc) で溶出するシリカゲルカラムによって精製し、8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンを白色固体として得た (3.49 g、81%)。LCMS m/z = 312.1 (M+H)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm): 6.46 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 2.95 (ddd, J = 4.0, 8.4, 12.1 Hz, 2H), 2.27 – 2.23 (m, 5H), 2.06 (s, 2H), 1.83 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 4H).

30

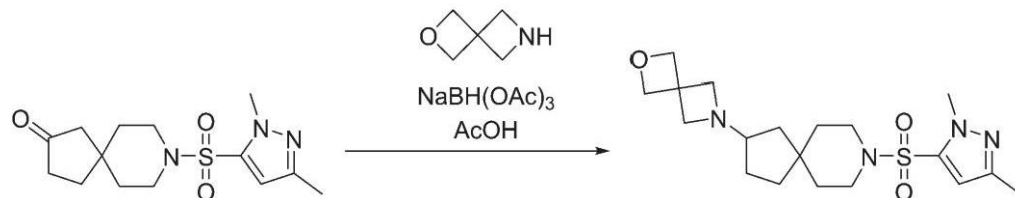
40

【0312】

2. 6-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの合成

50

【化 1 7 5】

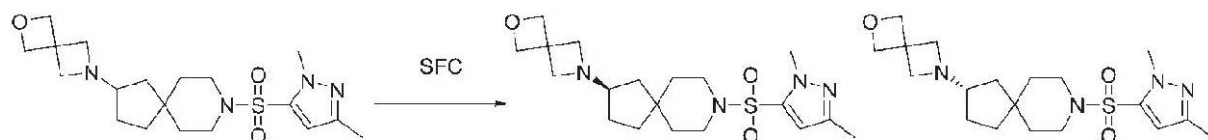


無水DCM (40 mL) 中の 8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン (3.5 g、11.1 mmol) の溶液を、5℃未満に冷却した。10分後、酢酸 (400 μL、7.0 mmol) 及び無水DCM (10 mL) 中の 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (2.3 g、23.2 mmol) の溶液を 5℃未満で連続的に滴加した。20分後、NaBH(OAc)₃ (8.6 g、40.5 mmol) をバッチ式に加え、混合物を室温まで温め、2.5時間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。20分後、二相混合物をDCMで抽出した (3回)。合わせた有機抽出物を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中40~90%の3:1のEtOAc:EtOH) によって精製し、6-((8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン) を無色の油として得た (3.1 g、67%)。LCMS m/z = 395.3 (M+H)⁺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.58 (s, 1H), 4.55 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.58 - 1.51 (m, 3H), 1.46 - 1.39 (m, 4H), 1.35 - 1.26 (m, 2H), 1.07 (dd, J = 5.2, 13.1 Hz, 1H)。

【0313】

3. (R)-6-((8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン) 及び (S)-6-((8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの合成

【化 1 7 6】



6-((8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (3.1 g、7.86 mmol) を、LUX Cellulose 30×250 mm、5 μm カラムで、CO₂ 中 40% MeOH を使用して、(流量: 100 mL/分、ABPR 120 bar、MBPR 40 psi、カラム温度 40℃) 精製し、任意に割り当てられた立体化学の2つのエナンチオマーを得た:

ピーク1、エナンチオマー1、(R)-6-((8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

ール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(t_R を含むE1=1.86分)は無色のフィルムであった(1.18g、36%)。LCMS $m/z=395.3$ [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.58 (s, 1H), 4.55 (s, 4H), 3.95 - 3.89 (m, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 4H), 3.07 - 2.99 (m, 4H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 3H), 1.48 - 1.38 (m, 4H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 1H)。

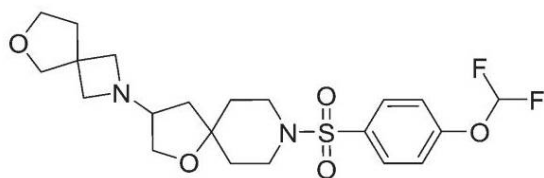
ピーク2、エナンチオマー2、(S)-6-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(t_R を含むE2=2.24分)は無色のフィルムであった(1.24g、38%)。LCMS $m/z=395.3$ [M+H]⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.58 (s, 1H), 4.55 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.16 - 3.11 (m, 4H), 3.07 - 2.99 (m, 4H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 4H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.11 - 1.04 (m, 1H)。

【0314】

実施例69: 8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

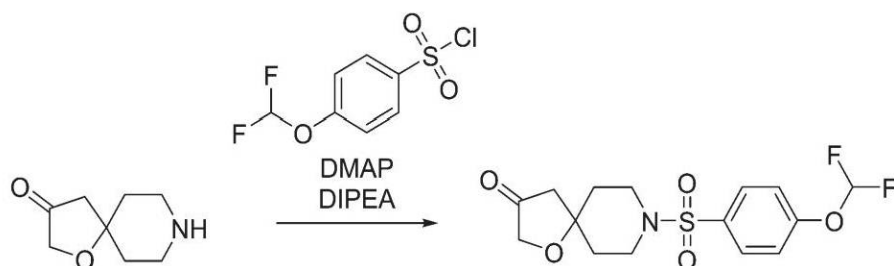
【化177】



【0315】

1.8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンの合成

【化178】

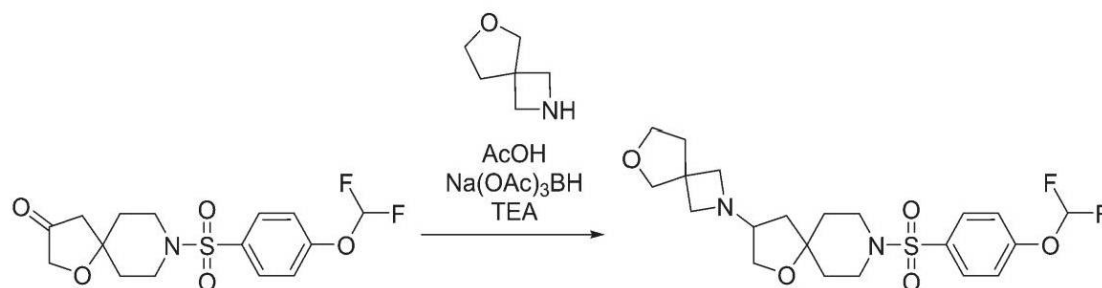


THF (24 mL) 中の1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(1.0g、5.2 mmol)が入ったバイアルに、DIPEA (3.6 mL、20.9 mmol)を滴加し、続いてDMAP (64 mg、0.5 mmol)を滴加した。5分後、4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド(1.0 mL、6.3 mmol)

o l) を加え、反応物を室温で1日間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、 EtOAc で抽出し (3 回)、有機層を分離し、ブラインで洗浄した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 ~ 75 % の EtOAc) を使用して精製し、8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - オンを得た (1.69 g、90%)。LCMS $m/z = 362.0$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.90 - 7.74 (m, 2H) 7.64 - 7.22 (m, 3H) 3.88 (s, 2H) 3.36 - 3.22 (m, 2H) 2.76 - 2.61 (m, 2H) 2.38 (s, 2H) 1.89 - 1.68 (m, 4H)。
【0316】

10

2. 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - (6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3.4] オクタン - 2 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンの合成
【化179】



20

DCM (1.5 mL) 中の 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 3 - オン (45 mg、0.1 mmol) の溶液と、それに続いて TEA (40 μL 、0.3 mmol) を、6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3.4] オクタン (17 mg、0.2 mmol) に加え、溶液を 15 分間攪拌した。酢酸 (18 μL 、0.3 mmol) を加え、溶液を 30 分間攪拌し、次いで $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (106 mg、0.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1日間攪拌し、飽和 NH_4Cl 溶液 (2 mL) でクエンチし、 EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機溶液を減圧下で濃縮し、粗製残渣を分取 HPLC (Waters SunFire Prep C18、5 μm 、OBD 30 $\times$ 100 mm、方法: (A) 95 % 水 / (B) 5 % MeCN と 0.1 % の TFA を 50 % (A) / 50 % (B) まで 7.5 分かけて (流量: 50 mL / 分)) によって精製し、8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - (6 - オキサ - 2 - アザスピロ [3.4] オクタン - 2 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカンを透明の油として得た (13.1 mg、18%)。LCMS $m/z = 458.8$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.60 - 7.28 (m, 3H), 4.16 - 4.02 (m, 5H), 3.85 - 3.60 (m, 4H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 2.66 - 2.53 (m, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.71 (br d, $J = 13.43$ Hz, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 2H)。
【0317】

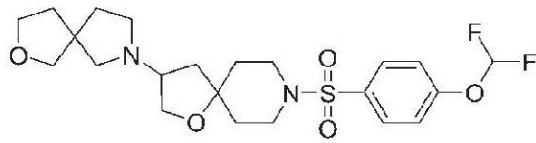
30

40

実施例 70: 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 3 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン

50

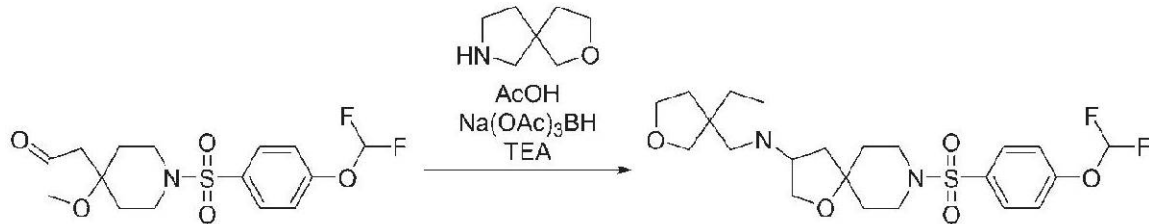
【化 180】



【0318】

1. 8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

【化 181】

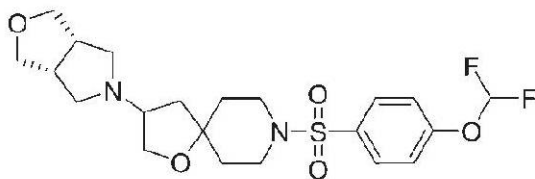


8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカンを、8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン及び2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナンから、実施例69、ステップ2に記載の手順に従って調製した。粗生成物を分取HPLC(Waters XSelect CSH Prep C18、5 μ m、OBD 300 $\times$ 100mm、方法：(A)95%(水)／／(B)5%(MeCN)と0.2%のNH₄OHを35%(A)／65%(B)まで7.5分かけて(流量：50mL／分)によって精製し、8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-(2-オキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカンを透明の油として得た(0.5mg、1%)。LCMS m/z=472.8 [M+H]⁺、R_f=0.52分。

【0319】

実施例71：8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-((3aR, 6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカン

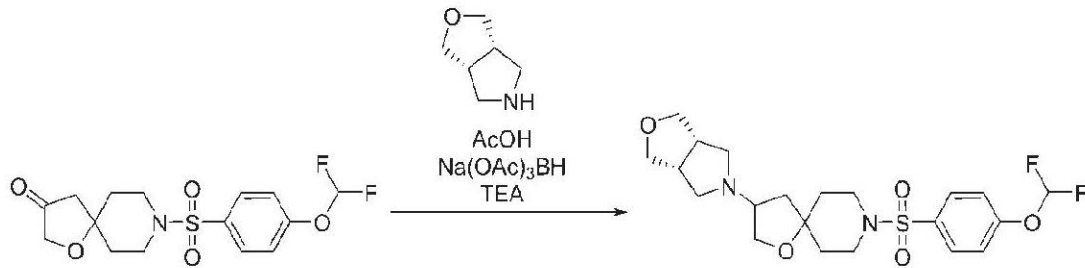
【化 182】



【0320】

1. 8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-3-((3aR, 6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)-1

ーオキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカンの合成
【化１８３】



10

８－（（４－（ジフルオロメトキシ）フェニル）スルホニル）－３－（（３aR，６aS）－テトラヒドロ－１H－フロ〔３，４－c〕ピロール－５（３H）－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカンを、８－（（４－（ジフルオロメトキシ）フェニル）スルホニル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン－３－オン及び（３aR，６aS）－ヘキサヒドロ－１H－フロ〔３，４－c〕ピロールから、実施例６９、ステップ２に記載の手順に従って得た。粗製物を分取HPLC（Waters XSelect CSH Prep C18、５μm、OBD 30×100mm、方法：（A）９５％（水）／／（B）５％（MeCN）と０．２％のNH₄OHを４０％（A）／６０％（B）まで７．５分かけて（流量：５０mL／分）によって精製し、８－（（４－（ジフルオロメトキシ）フェニル）スルホニル）－３－（（３aR，６aS）－テトラヒドロ－１H－フロ〔３，４－c〕ピロール－５（３H）－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカンを透明の油として得た（１４．９mg、２６％）。LCMS m/z = 458.8 [M+H]⁺、 R_f = 1.91分。

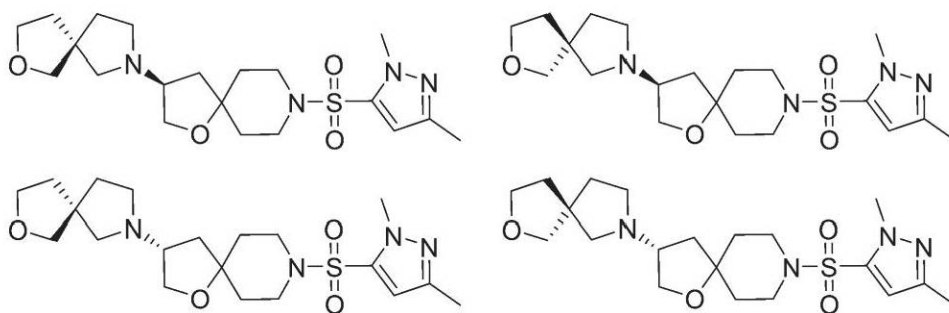
20

【０３２１】

実施例７２a、７２b、７２c、及び７２d：（S）－８－（（１，３－ジメチル－１H－ピラゾール－５－イル）スルホニル）－３－（（R）－２－オキサ－７－アザスピロ〔４．４〕ノナン－７－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン、（S）－８－（（１，３－ジメチル－１H－ピラゾール－５－イル）スルホニル）－３－（（S）－２－オキサ－７－アザスピロ〔４．４〕ノナン－７－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン、（R）－８－（（１，３－ジメチル－１H－ピラゾール－５－イル）スルホニル）－３－（（R）－２－オキサ－７－アザスピロ〔４．４〕ノナン－７－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン及び（S）－８－（（１，３－ジメチル－１H－ピラゾール－５－イル）スルホニル）－３－（（S）－２－オキサ－７－アザスピロ〔４．４〕ノナン－７－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン

30

【化１８４】

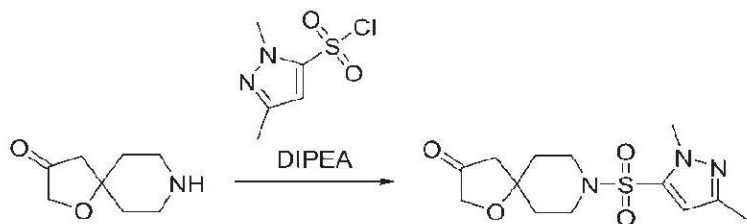


40

【０３２２】

50

1. 8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンの合成
【化185】



10

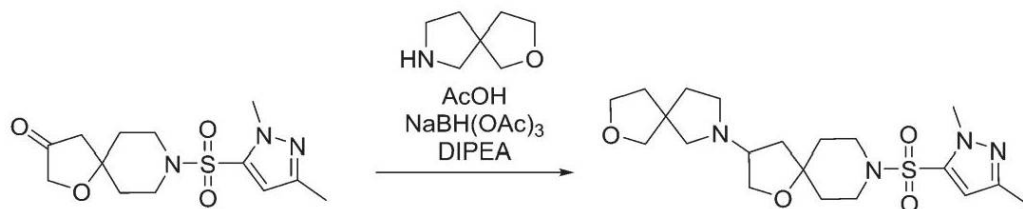
無水DMF (7.5 mL) 中の1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (397 mg、2.1 mmol) が入ったバイアルに、DIPEA (1.8 mL、10.4 mmol) を加えた。5分後、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-スルホニルクロリド (403 mg、2.1 mmol) を加え、反応物を室温で2.5時間攪拌した。飽和NaHCO₃溶液を加えて反応物をクエンチし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中0~100%のEtOAc) によって精製し、8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンを得た (572.3 mg、88%)。LCMS m/z = 314.0 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 6.57 (s, 1H) 4.00 (s, 3H) 3.96 (s, 2H) 3.55 - 3.47 (m, 2H) 3.08 (td, J = 11.6, 3.3 Hz, 2H) 2.41 (s, 2H) 2.25 (s, 3H) 1.98 - 1.91 (m, 2H) 1.89 - 1.80 (m, 2H)。

20

【0323】

2. 8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの合成
【化186】

30



40

ヒューニツヒの塩基 (110 μL、0.6 mmol) を、DCM (4 mL) 中の8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (200 mg、0.6 mmol) 及び2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン (146 mg、1.2 mmol) の溶液にゆっくりと加えた。15分後、酢酸 (110 μL、1.9 mmol) を加え、溶液を30分間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (541 mg、2.6 mmol) を加え、反応物を室温で1日間攪拌した。反応物を飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc中(2%のNH₄OHを含む)0~100%の1:3のEtO

50

H : EtOAc) によって精製し、8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを得た。

【0324】

3. 8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの分離

8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、キラルSFC(CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5 μm、方法:CO₂中20%のEtOH及び0.1%のDEA(流量:100mL/分、ABPR 120bar、MBPR 40psi、カラム温度40℃)によってさらに精製し、任意に割り当てられた立体化学の4つのエナンチオマーを得た:

ピーク1、エナンチオマー1、(S)-8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-((R)-2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(35.1mg、12%):
R_f=2.97分、LCMS m/z=425.3[M+H]⁺. ¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ(ppm): 6.54(s, 1H) 3.99(s, 3H) 3.92(dd, J=8.8, 6.5 Hz, 1H) 3.88-3.78(m, 2H) 3.67-3.61(m, 2H) 3.54(d, J=8.0 Hz, 1H) 3.49-3.41(m, 2H) 3.03-2.92(m, 3H) 2.71-2.49(m, 4H) 2.25(s, 3H) 2.05-1.87(m, 3H) 1.86-1.73(m, 5H) 1.72-1.63(m, 2H).

ピーク2、エナンチオマー2、(S)-8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-((S)-2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(33.2mg、11%):
R_f=3.26分、LCMS m/z=425.3[M+H]⁺.

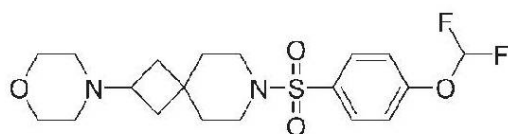
ピーク3、エナンチオマー3、(R)-8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-((R)-2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(18.2mg、6%):
R_f=3.42分、LCMS m/z=425.3[M+H]⁺.

ピーク4、エナンチオマー4、(S)-8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-3-((S)-2-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(24mg、8%):
R_f=3.76分、LCMS m/z=425.3[M+H]⁺.

【0325】

実施例73: 4-(7-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)モルホリン

【化187】



【0326】

1. 7-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンの合成

10

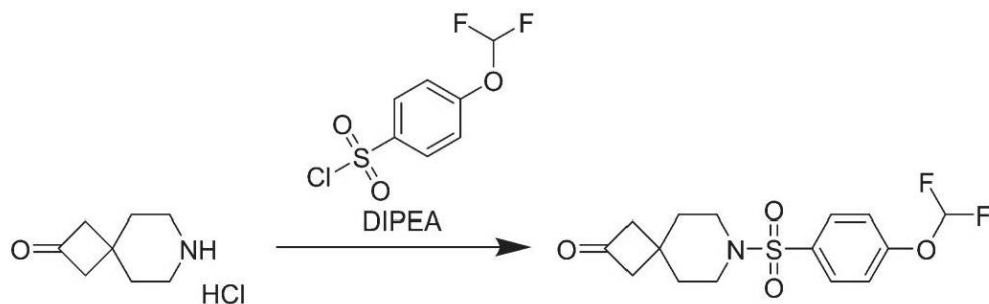
20

30

40

50

【化 1 8 8】



10

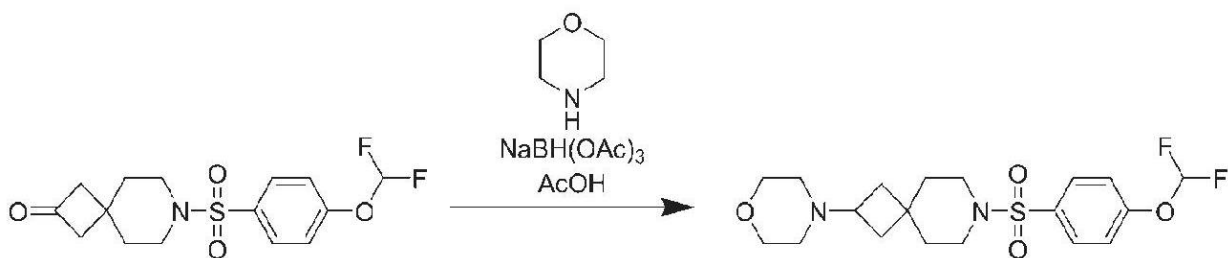
無水THF (10 mL) 中の7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-オン塩酸塩 (52 mg、3.0 mmol) が入ったバイアルに、DIPEA (1.2 g、9.2 mmol) を5℃未満で滴加した。5分後、4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド (1.1 g、4.4 mmol) を、冷溶液に加えた。反応物を室温まで温め、30分間攪拌した。反応混合物を1 MのNaOH水溶液でクエンチし、10分間攪拌した。二相混合物をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中10~50%のEtOAc)で精製し、7-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-オンを白色固体として得て (977 mg、95%)、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS $m/z = 346.1$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.60 – 7.27 (m, 3H), 2.96 – 2.89 (m, 4H), 2.72 (s, 4H), 1.78 – 1.70 (m, 4H).

20

【0327】

2. 4-(7-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) モルホリンの合成

【化 1 8 9】



30

無水DCM (2 mL) 中の7-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-オン (84 mg、0.2 mmol) が入ったバイアルに、AcOH (10 μL、0.2 mmol)、次いでモルホリン (50 μL、0.6 mmol) を室温で滴加した。15分後、NaBH(OAc)₃ (212 mg、1.0 mmol) を反応混合物に少しずつ加えた。6.5時間後、反応物を1 MのNaOH水溶液でクエンチし、20分間攪拌し、DCMで抽出した (3回)。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中10~70%の3:1のEtOAc:EtOH) によって精製し、4-(7-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) モルホリンを無色のフィルムとして得た (72 mg、67%)。LCMS $m/z = 417.2$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm): 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.66 (t, J =

40

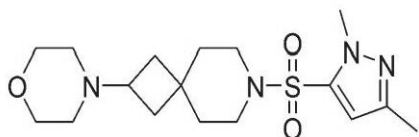
50

72.9 Hz, 1H), 4.25 – 3.83 (m, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 3H), 3.41 – 3.03 (m, 1H), 3.03 – 2.76 (m, 5H), 2.74 – 2.40 (m, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 3H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 3H), 1.63 – 1.58 (m, 1H).

【0328】

実施例74：4-（7-（（1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）モルホリン

【化190】



10

4-（7-（（1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）モルホリンを、7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩から始まる実施例73及び1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-スルホニルクロリドに関して記載されている2ステップ手順に従って調製して、7-（（1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンを白色固体として得た（201mg、67%）。LCMS m/z = 298.0 (M+H)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 6.56 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.22 – 3.19 (m, 4H), 2.81 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.87 – 1.84 (m, 4H).

20

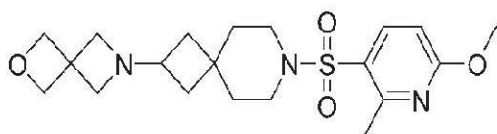
ステップ2：この化合物とモルホリンとの反応により、4-（7-（（1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）モルホリンを桃色の油として得た（56mg、43%）。LCMS m/z = 369.3 (M+H)⁺. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ = 6.57 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 1H), 3.05 (br t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.00 – 2.94 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.87 (br t, J = 9.4 Hz, 3H), 1.64 – 1.59 (m, 3H), 1.56 – 1.47 (m, 6H).

30

【0329】

実施例75：6-（7-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

【化191】



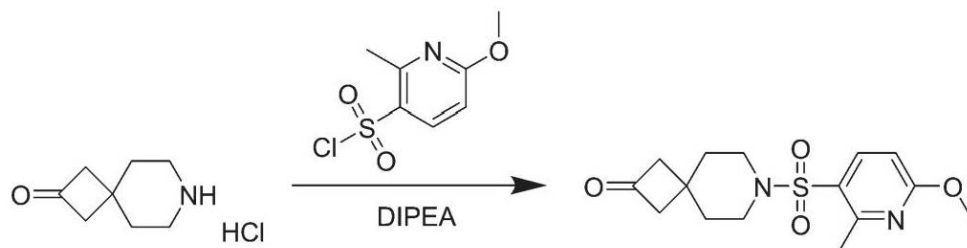
40

【0330】

1. 7-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンの合成

50

【化 1 9 2】



10

無水THF（5 mL）中の7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-オン塩酸塩（375 mg、2.1 mmol）が入ったバイアルに、DIPEA（890 mg、6.9 mmol）を5℃未満で滴加した。5分後、6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-スルホニルクロリド（571 mg、2.6 mmol）を加えた。反応物を室温にし、30分間撹拌し、1 MのNaOH水溶液をゆっくりと加えることによってクエンチし、さらに10分間撹拌した。二相混合物をシリカゲルに直接装填し、カラムクロマトグラフィー（ヘプタン中10～50%のEtOAc）によって精製し、7-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-オンを白色固体として得て（595 mg、86%）、これをさらに精製することなく次のステップで利用した。LCMS $m/z = 325.0$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR（500 MHz, DCM-d₂） δ （ppm）：8.04（d, $J = 9.2$ Hz, 1H）, 6.69（d, $J = 8.5$ Hz, 1H）, 3.99（s, 3H）, 3.16 – 3.13（m, 4H）, 2.77（s, 4H）, 2.76（s, 3H）, 1.82 – 1.79（m, 4H）.

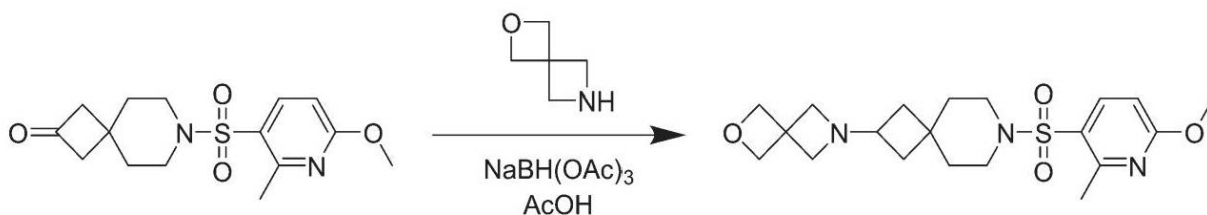
20

【0331】

2.6-（7-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-イル）-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタンの合成

【化 1 9 3】

30



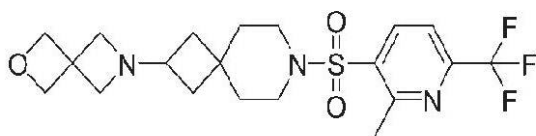
無水DCM（2 mL）中の7-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-オン（76 mg、0.2 mmol）が入ったバイアルに、2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン（47 mg、0.5 mmol）、続いてAcOH（10 μ L、0.2 mmol）を室温で滴加した。15分後、NaBH（OAc）₃（156 mg、0.7 mmol）を加えた。1.5時間後、反応混合物を1 MのNaOH水溶液でクエンチし、10分間撹拌し、DCMで抽出した（3回）。有機層を無水MgSO₄で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、（ヘプタン中25～100%の3：1のEtOAc：EtOHで）精製して、6-（7-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-イル）-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタンを無色のフィルムとして得た（26 mg、26%）。LCMS $m/z = 408.3$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR（500 MHz, DCM-d₂） δ （pp

40

50

m) : 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.19 (s, 4H), 3.05 – 3.02 (m, 2H), 3.00 – 2.97 (m, 2H), 2.91 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.80 – 1.75 (m, 2H), 1.59 (q, J = 5.7 Hz, 4H), 1.48 – 1.44 (m, 2H).
【0332】

実施例76：6-(7-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン
【化194】

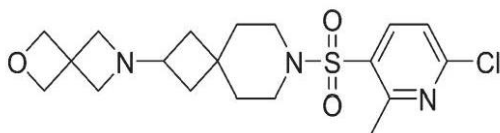


6-(7-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを、7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩から始まる実施例75及び2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリドに関して記載されている2ステップ手順に従って調製して、7-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンを得た(2.2g、82%)。LCMS m/z = 363.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm): 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.80 (s, 4H), 1.86 – 1.82 (m, 4H).

ステップ2：この化合物と2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンとの反応により、標題化合物を白色固体として得た(1.73g、60%)。LCMS m/z = 446.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 4H), 3.14 (s, 4H), 3.12 – 3.09 (m, 2H), 3.08 – 3.04 (m, 2H), 2.92 (quin, J = 7.3 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.76 – 1.71 (m, 2H), 1.56 – 1.52 (m, 4H), 1.45 – 1.40 (m, 2H).

【0333】

実施例77：6-(7-((6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン
【化195】



10

20

30

40

50

6-(7-((6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを、7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩から始まる実施例75及び6-クロロ-2-メチルピリジン-3-スルホニルクロリドに関して記載されている2ステップ手順に従って調製して、7-((6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンを白色固体として得た(274mg、81%)。LCMS $m/z = 329.0$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 4H), 2.84 – 2.81 (m, 4H), 2.81 – 2.78 (m, 3H), 1.87 – 1.82 (m, 4H).

10

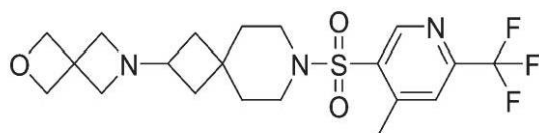
ステップ2: この化合物と2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンとの反応により、標題化合物を白色固体として得た(32.5mg、35%)。LCMS $m/z = 412.2$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.55 (s, 4H), 3.14 (s, 4H), 3.06 – 3.02 (m, 2H), 3.01 – 2.97 (m, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.56 – 1.50 (m, 4H), 1.45 – 1.39 (m, 2H).

20

【0334】

実施例78: 6-(7-((4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

【化196】



30

6-(7-((4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを、7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩から始まる実施例75及び4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリドに関して記載されている2ステップ手順に従って調製して、7-((4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンを白色固体として得た(285mg、75%)。LCMS $m/z = 363.2$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.28 – 3.25 (m, 4H), 2.80 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.86 – 1.83 (m, 4H).

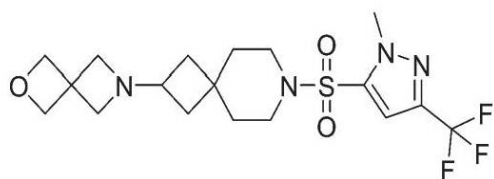
40

ステップ2: この化合物と2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンとの反応により、標題化合物を無色のフィルムとして得た(11.8mg、8%)。LCMS $m/z = 446.2$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.56 (s, 4H), 3.32 – 3.30 (m, 1H), 3.18 – 3.10 (m, 5H), 3.09 – 3.04 (m, 2H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.77 – 1.70 (m, 2H).

50

), 1.57 – 1.50 (m, 4H), 1.46 – 1.36 (m, 2H).
【0335】

実施例79：6-(7-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン
【化197】

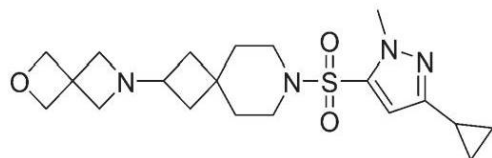


6-(7-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを、7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩から始まる実施例75及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-スルホニルクロリド(307mg、1.2mmol)に関して記載されている2ステップ手順に従って調製して、7-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンを白色固体として得た(206mg、58%)。¹H-NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm): 6.95 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.25 – 3.21 (m, 4H), 2.80 (s, 4H), 1.89 – 1.86 (m, 4H)。

ステップ2：この化合物と2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンとの反応により、標題化合物を無色のフィルムとして得た(12mg、9%)。LCMS m/z = 435.3 (M+H)⁺。 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.39 – 7.37 (m, 1H), 4.56 (s, 4H), 4.12 – 4.09 (m, 4H), 3.16 – 3.14 (m, 4H), 3.11 (br dd, J = 4.6, 5.5 Hz, 2H), 3.09 – 3.04 (m, 2H), 1.76 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.56 (m, 4H), 1.45 – 1.41 (m, 2H)。

【0336】

実施例80：6-(7-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン
【化198】



6-(7-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを、7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩から始まる実施例75及び5-シクロプロピル-2-メチル-ピラゾール-3-スルホニルクロリドに関して記載されている2ステップ手順に従って調製して、7-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノ

ナン-2-オンを白色固体として得た (195 mg、87%)。LCMS $m/z = 324.1$ $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (500 MHz, DCM- d_2) δ (ppm): 6.35 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.16 – 3.12 (m, 4H), 2.77 (s, 4H), 1.91 – 1.86 (m, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 4H), 0.94 – 0.90 (m, 2H), 0.73 – 0.69 (m, 2H)。

ステップ2: この化合物と2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタンとの反応により、標題化合物を無色のフィルムとして得た (31 mg、23%)。LCMS $m/z = 407.3$ $(M+H)^+$ 。 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 6.51 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.32 – 3.29 (m, 3H), 3.22 – 3.10 (m, 4H), 3.01 – 2.97 (m, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 3H), 1.91 – 1.86 (m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.58 – 1.53 (m, 4H), 1.45 – 1.39 (m, 2H), 0.89 – 0.85 (m, 2H), 0.70 – 0.67 (m, 2H)。

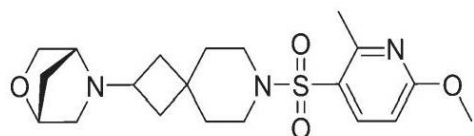
10

【0337】

実施例81: (1R, 4R) – 5 – (7 – ((6 – メトキシ – 2 – メチルピリジン – 3 – イル) スルホニル) – 7 – アザスピロ [3.5] ノナン – 2 – イル) – 2 – オキサ – 5 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン

20

【化199】

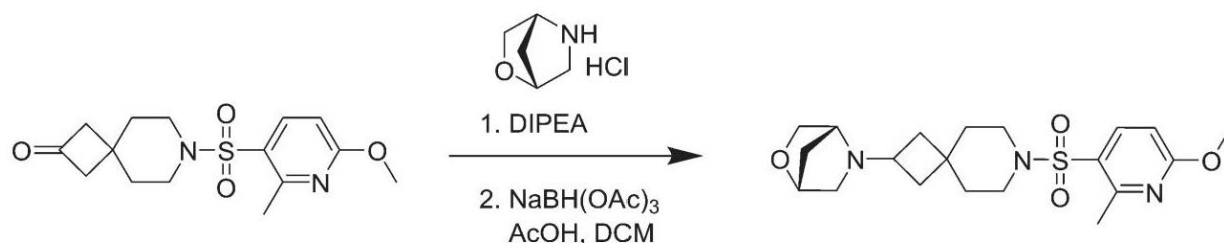


【0338】

1. (1R, 4R) – 5 – (7 – ((6 – メトキシ – 2 – メチルピリジン – 3 – イル) スルホニル) – 7 – アザスピロ [3.5] ノナン – 2 – イル) – 2 – オキサ – 5 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンの合成

30

【化200】



40

無水DCM (1 mL) 中の (1R, 4R) – 2 – オキサ – 5 – アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (78 mg、0.6 mmol) が入ったバイアルに、DIPEA (100 μ L、0.6 mmol) を室温で滴加した。15分後、AcOH (50 μ L、0.9 mmol) 及び7 – ((6 – メトキシ – 2 – メチルピリジン – 3 – イル) スルホニル) – 7 – アザスピロ [3.5] ノナン – 2 – オン (実施例75、ステップ1) (87 mg、0.3 mmol) を滴加した。30分後、NaBH(OAc)₃ (200 mg、1.0 mmol) を反応混合物に少しずつ加え、得られた混合物を2.5時間攪拌した。反応物を1 MのNaOHナトリウム水溶液でクエンチし、さらに10分間攪拌し、次いでDCMで抽出した (3回)。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し

50

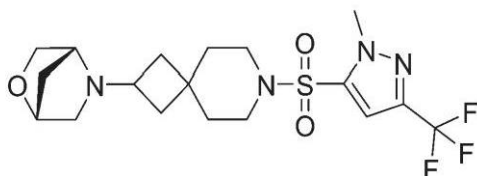
た。残渣をシリカゲルに装填し、カラムクロマトグラフィー（ヘプタン中25～100%の3：1のEtOAc：EtOH）によって精製し、（1R，4R）-5-（7-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを無色のフィルムとして得た（78mg、68%）。LCMS $m/z = 408.3$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 3H).

10

【0339】

実施例82：（1R，4R）-5-（7-（（1-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン
【化201】

20



（1R，4R）-5-（7-（（1-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを、実施例81に関して記載されている方法を使用して、（1R，4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩及び7-（（1-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン（実施例79、ステップ1）から調製して、表題化合物を得た（32mg、26%）。LCMS $m/z = 435.2$ ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.38 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.69 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.44 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 3H), 3.10 - 3.05 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 5H), 1.54 - 1.47 (m, 3H).

30

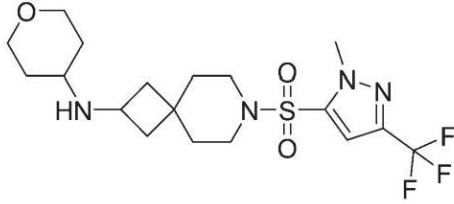
40

【0340】

実施例83：7-（（1-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル）スルホニル）-N-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

50

【化 2 0 2】

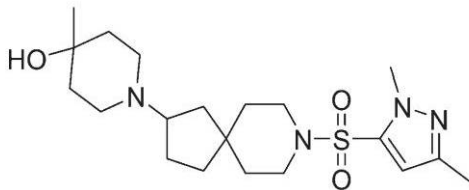


7-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミンを、テトラヒドロピラン-4-アミン、及び実施例81に関して記載されている方法を使用して、7-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン(実施例79、ステップ1)から調製して、表題化合物を得た。LCMS $m/z = 437.1$ $[M+H]^+$. 1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 6.88 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.92 (br d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.40 - 3.20 (m, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.16 (br t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 7H), 1.48 (br t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H).

【0341】

実施例84: 1-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-オール

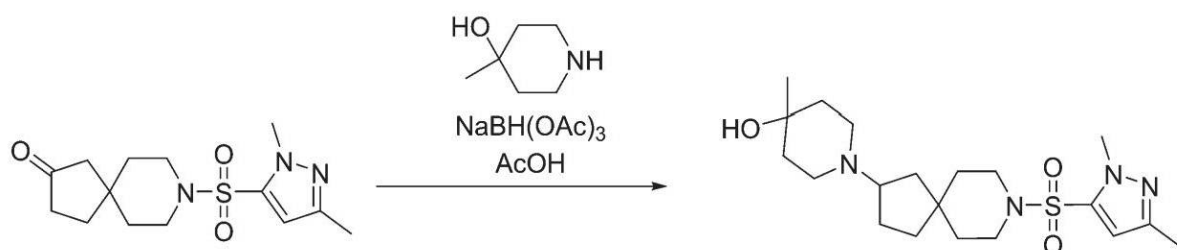
【化 2 0 3】



【0342】

1. 1-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-オールの合成

【化 2 0 4】



DCM (2 mL) 中の 8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スル

ホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン (75 mg、242 μmol) が
 入ったバイアルに、AcOH (0.02 mL、349 μmol)、次いで4 - メチルピペ
 リジン - 4 - オール (57 mg、491 μmol) を23°Cで慎重に滴加した。15分後
 、NaBH(OAc)₃ (203 mg、960 μmol) を反応混合物に少しずつ慎重に
 加えた。NaBH(OAc)₃ を加え終わったら、反応物を23°Cで攪拌し、LCMSで
 モニタリングした。6.5時間後、反応物を、1MのNaOH水溶液をゆっくりと加える
 ことによって慎重にクエンチした。混合物を23°Cで20分間攪拌し、次いで二相混合物
 をDCMで抽出した (3回)。有機抽出物をプールし、次いでMgSO₄で乾燥させた。
 濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中40~10
 0%の3:1のEtOAc:エタノール) で精製した。生成物を含有する画分をプールし
 、次いで減圧下で濃縮して、無色のフィルムを得て、これをDMSO及び数滴の水中に溶
 解させ、次いで濾過した。均質な溶液を質量指向性逆相HPLC精製に供した。液体クロ
 マトグラフィーを、Waters XSelect CSH C18、5 μm 、50 mm
 ×100 mmカラムを使用して、移動相H₂O (A) 及びMeCN (B) ならびに5~6
 5%のB (0.2%のNH₄OH最終v/v%修飾剤) の勾配、50 mL/分の流量で行
 った。所望の生成物を含有する画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、1 - (8 - (1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - オールとしての黄色の油を得た (34 mg、32%)。LCMS m/z = 411.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 6.58 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.10 - 3.01 (m, 3H), 2.49 - 2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.79 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.57 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.33 (m, 14H), 1.19 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.07 (s, 4H).

10

20

30

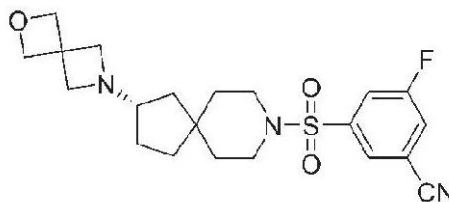
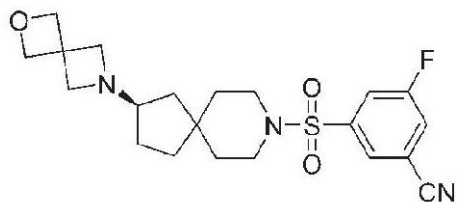
40

50

【0343】

実施例85a及び85b: (R) - 3 - ((2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリルまたは (S) - 3 - ((2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) スルホニル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

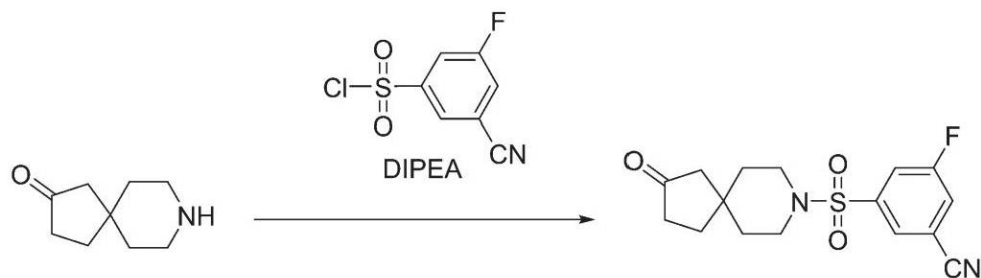
【化205】



【0344】

1. 3 - フルオロ - 5 - ((2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) スルホニル) ベンゾニトリルの合成

【化 2 0 6】



10

DCM (60 mL) 中の 1-オキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (3 g、16 mmol) が入ったフラスコに、DIPEA (8.5 mL、48.8 mmol) を滴加した。5 分後、3-シアノ-5-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (4.13 g、18.8 mmol) を加え、反応物を室温で 30 分間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、次いで DCM で抽出した (3 回)。有機層をプールし、次いでブラインで洗浄した。合わせた有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中 0~75% の EtOAc) を使用して精製し、3-フルオロ-5-(2-オキソ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルを得た (4.9 g、91%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ (ppm) = 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 2H), 2.89 – 2.81 (m, 2H), 2.22 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.02 – 1.99 (m, 2H), 1.79 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 4H)。

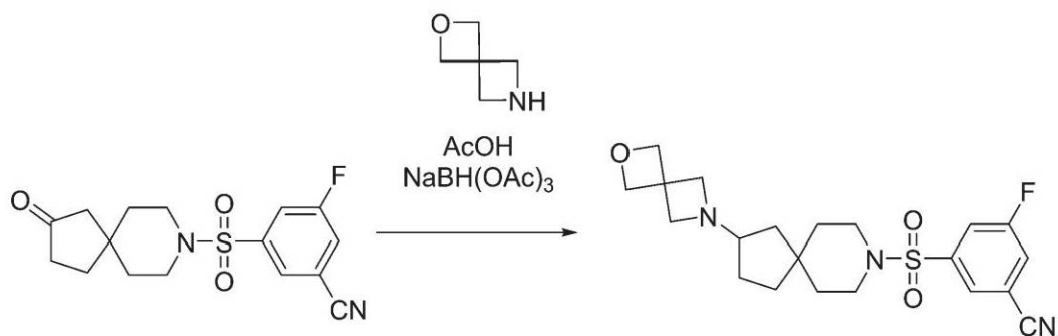
20

【0345】

2. (R)-3-((2-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリル及び (S)-3-((2-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリルの合成

30

【化 2 0 7】



40

DCM (50 mL) 中の 3-フルオロ-5-(2-オキソ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル (4.9 g、14.6 mmol) が入ったフラスコを、氷水浴中で 5℃未満に冷却し、次いで AcOH (0.8 mL、14 mmol) 及び 2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (3.0 g、30 mmol) を、5℃未満で慎重に滴加した。15 分後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (10.5 g、49.8 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、次いで DCM で抽出した (3 回)。有機層をプールし、次いでブラインで洗浄した。合わせた有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中 0~75% の EtOAc) を使用して精製し、(R)-3-((2-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリルを得た (4.9 g、91%)。

50

4 mmol) を冷反応混合物に少しずつ慎重に加えた。加え終わったら、反応物を 23℃ まで温め、LCMS でモニタリングした。1 時間後、反応物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23℃ で 20 分間攪拌し、次いで二相混合物を DCM で抽出した (3 回)。有機抽出物をプールし、次いで MgSO₄ で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中 35~95% の 3:1 の EtOAc:エタノール) で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、(R)-3-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリル及び (S)-3-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリルとしての白色固体を得て (4.6 g、71%)、これをキラル SFC 精製に供した。LCMS $m/z = 420.4$ (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.27 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 4.53 (s, 4H), 3.11 (br s, 4H), 2.99 - 2.91 (m, 4H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 4H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 1.01 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H).

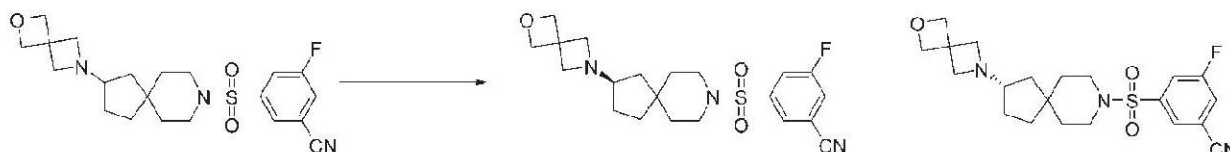
10

20

【0346】

3. (R)-3-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリルまたは (S)-3-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリルの合成

【化208】



30

(R)-3-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリル及び (S)-3-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリル (4.6 g、10.9 mmol) を、メタノール (12 mL) 及び DCM (8 mL) に溶解させ、次いで 40% のメタノールを使用して Lux Cellulose-4 LC 30×250 mm、5 µm カラムで精製し (流量: 100 mL/分、ABPR 120 bar、MBPR 40 psi、カラム温度 40℃)、以下の化合物を得、これらを濃縮乾固し、次いで凍結乾燥した:

40

ピーク 1 または実施例 85a は、任意に割り当てられた (R)-3-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリル (2.1 g、45%) としての白色固体であった。LCMS $m/z = 420.3$ (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.30 - 8.25 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 4.53 (s, 4H), 3.13 - 3.09 (m, 4H), 3.00

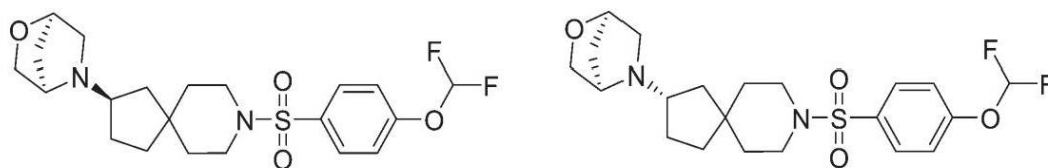
50

- 2.92 (m, 4H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 1.54
 - 1.48 (m, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 4H), 1.30
 - 1.23 (m, 2H), 1.01 (dd, $J = 5.2, 13.1$ Hz, 1H).

ピーク2または実施例85bは、任意に割り当てられた(S)-3-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリル(2.1g、収率45%)としての白色固体であった。

【0347】

実施例86a及び86b：(1R, 4R)-5-((R)-8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン及び(1R, 4R)-5-((S)-8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン
 【化209】

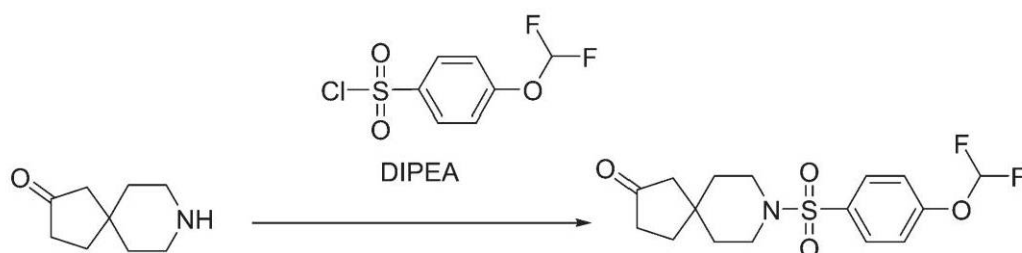


10

20

【0348】

1. 8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンの合成
 【化210】



30

DCM(30mL)中の8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(2.8g、15mmol)が入ったフラスコに、DIPEA(10.5mL、60mmol)を5℃未満で慎重に滴加した。15分後、4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリド(4.3g、17.6mmol)を冷溶液に慎重に加えた。スルホニルクロリドを加え終わったら、反応物を23℃まで温め、LCMSでモニタリングした。30分後、反応物を、飽和NaHCO₃水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を23℃で20分間攪拌し、次いで二相混合物をDCMで抽出した(3回)。有機抽出物をプールし、次いでMgSO₄で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中25~75%のEtOAc)で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンとしての白色固体を得た(4.9g、92%)。LCMS $m/z = 360.1$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm) = 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.67 (t,

40

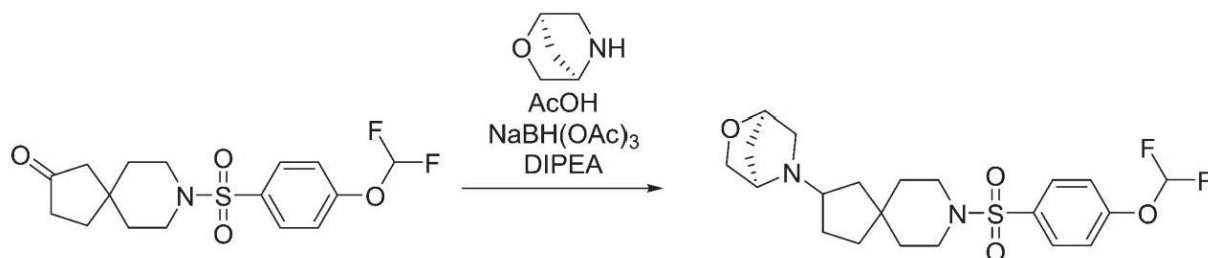
50

$J = 72.9 \text{ Hz}$, 1H), $3.30 - 3.22$ (m, 2H), 2.75 (ddd, $J = 3.4, 8.8, 12.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.21 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.77 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), $1.72 - 1.61$ (m, 4H).

【0349】

2. (1R, 4R) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン及び (1R, 4R) - 5 - ((S) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンの合成
【化211】

10



20

DCM (40 mL) 中の 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - オン (4.9 g, 13.6 mmol) が入ったフラスコに、AcOH (3 mL, 52 mmol)、次いで DCM (20 mL) 中の (1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (3.69 g, 27 mmol) 及び DIPEA (7.5 mL, 43 mmol) の溶液を 23°C で慎重に滴加した。15 分後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12 g, 57 mmol) を反応混合物に少しずつ慎重に加えた。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を加え終わったら、反応物を 23°C で攪拌し、LCMS でモニタリングした。3 時間後、反応物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23°C で 45 分間攪拌し、次いで二相混合物を DCM で抽出した (3 回)。有機抽出物をプールし、次いで MgSO_4 で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中 20 ~ 80 % の 3 : 1 の EtOAc : エタノール) で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、(1R, 4R) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン及び (1R, 4R) - 5 - ((S) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンとしての粘着性のある白色ワックスを得て (5 g, 83 %)、これをキラル SFC 精製に供した。LCMS $m/z = 443.2$ ($M+H$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.59 - 7.28 (m, 3H), 4.25 (s, 1H), 3.81 - 3.78 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 5H), 2.73 (ddd, $J = 1.5, 9.8, 15.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.27 (dd, $J = 4.3, 9.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 6H), 1.42 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 1H).

30

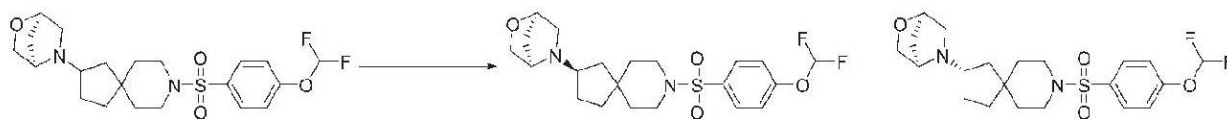
40

【0350】

3. (1R, 4R) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビ

50

シクロ [2.2.1] ヘプタンまたは (1R, 4R) - 5 - ((S) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンの合成
【化212】



10

(1R, 4R) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン及び (1R, 4R) - 5 - ((S) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (5 g、11 mmol) を、メタノール (50 mL) に溶解させ、次いで CO₂ 中 45% のメタノールを使用して Lux Cellulose-4 30 × 250 mm、5 µm カラムで精製し (流量: 100 mL / 分、ABPR 120 bar、MBPR 40 psi、カラム温度 40 °C)、以下の化合物を得、これらを濃縮乾固し、次いで凍結乾燥した:

20

ピーク1または実施例86a (R_fを含むE1 = 2.31分) は、任意に割り当てられた (1R, 4R) - 5 - ((R) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (1.9 g、36%) としてのオフホワイトの固体であった。LCMS m/z = 443.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59 - 7.27 (m, 3H), 4.25 (br s, 1H), 3.79 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.85 (br s, 3H), 2.75 (br d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 6H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 1H), 1.18 - 1.09 (m, 1H).

30

ピーク2または実施例86b (R_fを含むE2 = 3.98分) は、任意に割り当てられた (1R, 4R) - 5 - ((S) - 8 - ((4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン (2.4 g、46%) としてのオフホワイトの固体であった。LCMS m/z = 443.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.60 - 7.28 (m, 3H), 4.25 (br s, 1H), 3.79 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 5H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 6H), 1.42 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 1.15 - 1.09 (m, 1H).

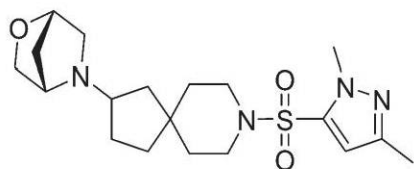
40

【0351】

実施例87: (1S, 4S) - 5 - (8 - ((1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ -

50

5-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン
【化213】



10

【0352】

1. (1S, 4S) - 5 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) - 8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-5-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタンの合成

(1S, 4S) - 5 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) - 8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-5-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタンを、実施例21を作製するために使用された方法と同様であるが、(1S, 4S) - 2-オキサ-5-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩から始めて合成することができる。(1S, 4S) - 5 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) - 8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-5-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン (33 mg、20%)。LCMS $m/z = 395.3$ (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 6.59 (s, 1H), 4.27 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.45 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 4H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 7H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 1H).

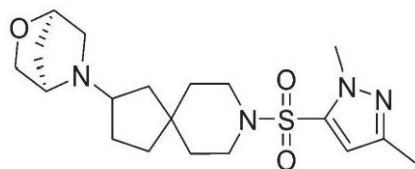
20

30

【0353】

実施例88: (1R, 4R) - 5 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) - 8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-5-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタン

【化214】



40

【0354】

1. (1R, 4R) - 5 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) - 8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-5-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタンの合成

(1R, 4R) - 5 - (8 - ((1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル) - 8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル) - 2-オキサ-5-アザビスクロ [2.2.1] ヘプタンを、実施例21を作製するために使用された方法と同様であ

50

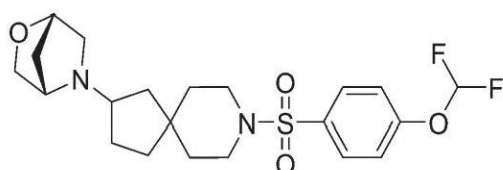
るが、(1R, 4R) - 2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩から始めて合成することができる。(1R, 4R) - 5-(8-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(49mg、26%)。LCMS $m/z = 395.3$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 6.58 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 3H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 2.77 (dd, J=9.4, 15.3 Hz, 1H), 2.31 (d, J=10.2 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.68 - 1.63 (m, 3H), 1.59 - 1.52 (m, 4H), 1.52 - 1.47 (m, 5H), 1.46 - 1.33 (m, 3H), 1.22 - 1.19 (m, 1H).

10

【0355】

実施例89：(1S, 4S) - 5-(8-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

【化215】



20

【0356】

1. (1S, 4S) - 5-(8-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの合成

30

(1S, 4S) - 5-(8-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを、実施例21を作製するために使用された方法と同様であるが、4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロリドから始めて合成することができる。(1S, 4S) - 5-(8-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(87mg、44%)。LCMS $m/z = 443.3$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.58 - 7.27 (m, 3H), 3.81 - 3.78 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 5H), 2.73 (dd, J=9.8, 17.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.26 (m, 1H), 1.63 (br d, J=9.4 Hz, 2H), 1.58 - 1.53 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 6H), 1.42 - 1.35 (m, 3H), 1.28 (br dd, J=4.0, 7.6 Hz, 1H), 1.15 - 1.11 (m, 1H).

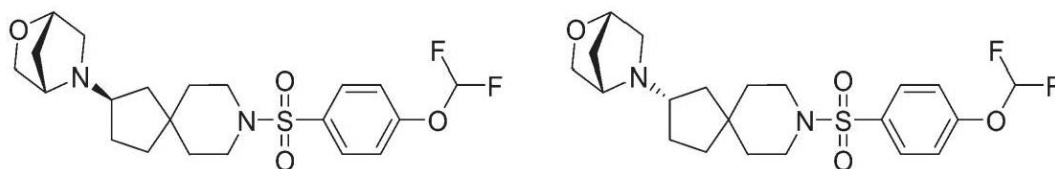
40

【0357】

実施例90a及び90b：(1S, 4S) - 5-(8-(R)-8-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンまたは(1S, 4S) - 5-(8-(S)-8-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

50

【化 2 1 6】

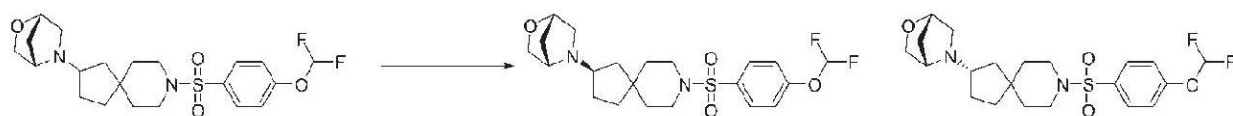


【0 3 5 8】

10

1. (1S, 4S)-5-((R)-8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンまたは(1S, 4S)-5-((S)-8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの合成

【化 2 1 7】



20

(1S, 4S)-5-((-8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(80mg、181 μ mol)を、メタノール(8mL)に溶解させ、次いでCO₂中45%のメタノール及び0.1%のDEAを使用して、CHIRALPAK AD-H 30 $\times$ 250mm、5 μ mカラムで精製し(流量:100mL/分、ABPR 120bar、MBPR 40psi、カラム温度40 $^{\circ}$ C)、以下の化合物を得、これらを濃縮乾固し、次いで凍結乾燥した:

30

ピーク1または実施例90a(R_fを含むE1=2.43分)は、任意に割り当てられた(1S, 4S)-5-[(3R)-8-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(26mg、31%)としての白色固体であった。LCMS m/z=443.3(M+H)⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)=7.80(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.59-7.29(m, 3H), 4.25(br s, 1H), 3.79(br d, J=11.9 Hz, 2H), 2.97-2.90(m, 2H), 2.88-2.80(m, 3H), 2.77-2.73(m, 1H), 2.30-2.23(m, 1H), 1.76-1.69(m, 1H), 1.65-1.61(m, 1H), 1.57-1.45(m, 6H), 1.41-1.34(m, 2H), 1.31-1.25(m, 1H), 1.18-1.11(m, 1H).

40

ピーク2または実施例90b(R_fを含むE2=2.62分)は、任意に割り当てられた(1S, 4S)-5-[(3S)-8-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル]-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(34mg、40%)としての白色固体であった。LCMS m/z=443.2(M+H)⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)=7.80(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.60-7.28(m, 3H), 4.25(s, 1H), 3.79(d, J=

50

7.6 Hz, 1H), 3.42 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 5H), 2.72 (br d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 6H), 1.41 – 1.32 (m, 2H), 1.31 – 1.25 (m, 1H), 1.14 – 1.11 (m, 1H).

【0359】

実施例 91：7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

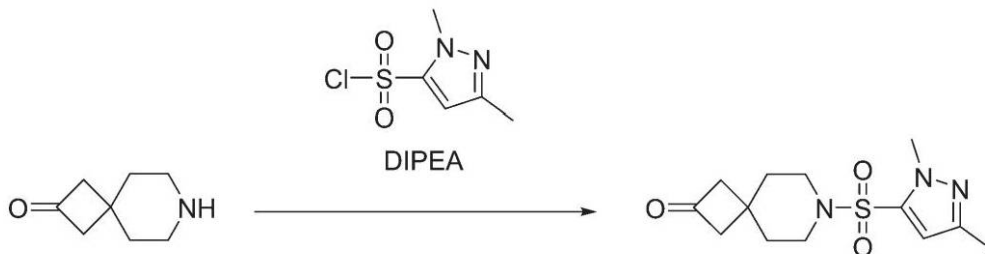
【化218】



【0360】

1. 7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンの合成

【化219】



THF (2 mL) 中の 7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩 (177 mg、1.01 mmol) が入ったバイアルに、DIPEA (0.54 mL、3.1 mmol) を 5℃未満で慎重に滴加した。5分後、2,5-ジメチルピラゾール-3-スルホニルクロリド (222 mg、1.14 mmol) を冷溶液に慎重に加えた。スルホニルクロリドを加え終わったら、反応物を 23℃まで温め、LCMS でモニタリングした。30分後、反応混合物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23℃で 10 分間攪拌し、次いで二相混合物をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中 15～800% の EtOAc) で精製した。生成物を含む画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンとしての白色固体を得て (201 mg、67%)、これをさらに精製することなく使用した。LCMS m/z = 298.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ (ppm) = 6.56 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.22 – 3.19 (m, 4H), 2.81 (s, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.87 – 1.84 (m, 4H).

【0361】

2. 7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミンの合成

10

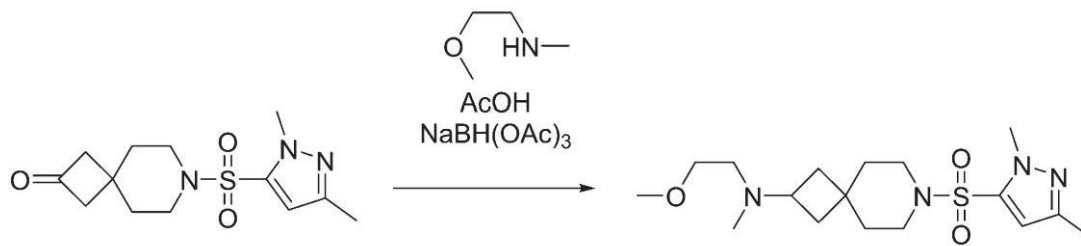
20

30

40

50

【化 2 2 0】



10

DCM (2 mL) 中の 7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン (100 mg、336 μmol) が入ったバイアルに、AcOH (0.02 mL、349 μmol)、次いで 2-メトキシ-N-メチル-エタンアミン (57 mg、644 μmol) を 23°C で慎重に滴加した。15 分後、NaBH(OAc)₃ (279 mg、1.32 mmol) を反応混合物に少しずつ慎重に加えた。NaBH(OAc)₃ を加え終わったら、反応物を 23°C で攪拌し、LCMS でモニタリングした。2 時間後、反応物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23°C で 20 分間攪拌し、次いで二相混合物を DCM で 3 回抽出した。有機抽出物をプールし、次いで MgSO₄ で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中 20~90% の 3:1 の EtOAc:エタノール) で精製した。生成物を含む画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、無色のフィルムを得て、これを DMSO 及び数滴の水中に溶解させ、次いで濾過した。均質な溶液を質量指向性逆相 HPLC 精製に供した。液体クロマトグラフィーを、Waters XSelect CSH C18、5 μm 、50 mm $\times$ 100 mm カラムを使用して、移動相 H₂O (A) 及び MeCN (B) ならびに 5~60% の B (0.2% の NH₄OH 最終 v/v % 修飾剤) の勾配、60 mL/分の流量で行った。所望の生成物を含む画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミンとしての透明の油を得た (39 mg、収率 30%)。LCMS m/z = 371.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 6.59 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 - 3.32 (m, 5H), 3.24 (br s, 2H), 3.07 - 3.03 (m, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 2H), 2.80 - 2.61 (m, 1H), 2.47 - 2.21 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.13 - 1.83 (m, 4H), 1.63 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.53 (m, 2H), 1.50 - 1.34 (m, 1H).

20

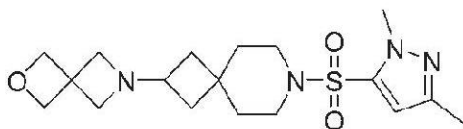
30

【0362】

実施例 92: 6-(7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

40

【化 2 2 1】

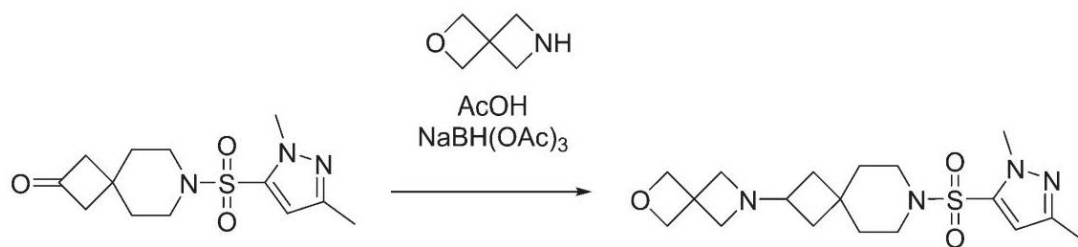


【0363】

1.6-(7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-

50

7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕
ヘプタンの合成
【化222】



10

DCM (1.5 mL) 中の 7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-オン (91 mg、306 μmol) が入ったバイアルに、AcOH (0.02 mL、349 μmol)、次いで 2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン (62 mg、623 μmol) を 23°C で慎重に滴加した。15 分後、NaBH(OAc)₃ (238 mg、1.12 mmol) を反応混合物に少しずつ慎重に加えた。NaBH(OAc)₃ を加え終わったら、反応物を 23°C で攪拌し、LCMS でモニタリングした。2 時間後、反応物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23°C で 20 分間攪拌し、次いで二相混合物を DCM で 3 回抽出した。有機抽出物をプールし、次いで MgSO₄ で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣を DMSO 及び数滴の水中に溶解させ、次いで濾過した。均質な溶液を質量指向性逆相 HPLC 精製に供した。液体クロマトグラフィーを、Waters XSelect CSH C18、5 μm 、50 mm × 100 mm カラムを使用して、移動相 H₂O (A) 及び MeCN (B) ならびに 5~40% の B (0.2% の NH₄OH 最終 v/v % 修飾剤) の勾配、60 mL/分の流量で行った。所望の生成物を含有する画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、6-((7-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン) としての無色のフィルムを得た (13 mg、11%)。LCMS m/z = 381.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ (ppm) = 6.53 (s, 1H), 4.71 (s, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.35 - 3.33 (m, 4H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.71 - 1.66 (m, 2H), 1.64 - 1.60 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 2H).

20

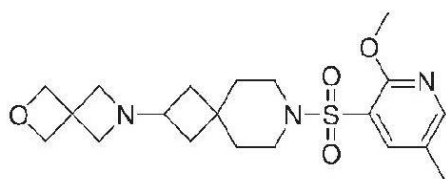
30

【0364】

実施例 93: 6-((7-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン

40

【化223】

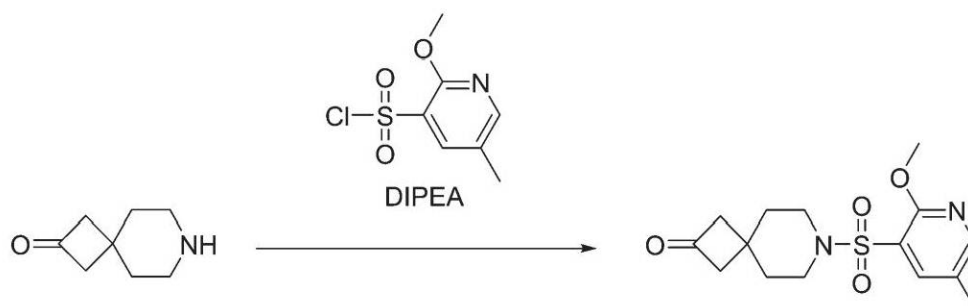


【0365】

1. 7-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザ

50

スピロ [3 . 5] ノナン - 2 - オン の 合成
【化 2 2 4】



10

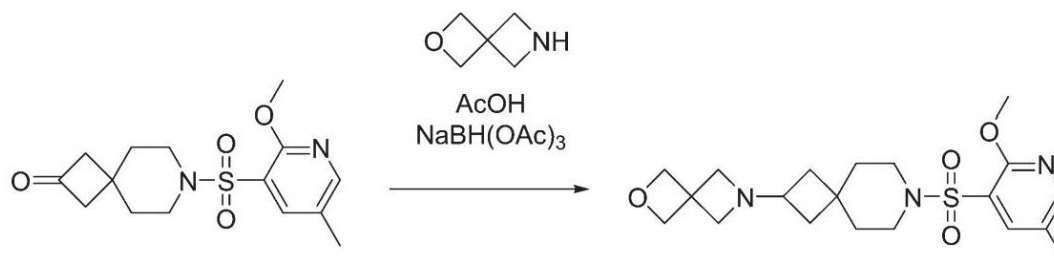
DCM (4 mL) 中の 7-アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - オン塩酸塩 (183 mg、1.04 mmol) が入ったバイアルに、DIPEA (0.73 mL、4.2 mmol) を 5℃未満で慎重に滴加した。5 分後、2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-スルホニルクロリド (243 mg、1.10 mmol) を冷溶液に慎重に加えた。スルホニルクロリド溶液を加え終わったら、反応物を 23℃まで温め、LCMS でモニタリングした。30 分後、反応物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23℃で 20 分間攪拌し、次いで二相混合物を DCM で 3 回抽出した。有機抽出物をプールし、次いで MgSO₄ で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中 15～65% の EtOAc) で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、7-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) -7-アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - オンとしての白色固体を得て (337 mg、99%)、これをさらに精製することなく使用した。LCMS m/z = 325.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ (ppm) = 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 4H), 2.76 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.82 - 1.77 (m, 4H).

20

【0366】

30

2.6-(7-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) -7-アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3 . 3] ヘプタンの合成
【化 2 2 5】



40

DCM (2 mL) 中の 7-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル) スルホニル) -7-アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - オン (62 mg、192 μmol) が入ったバイアルに、AcOH (0.01 mL、201 μmol)、次いで 2-オキサ-6-アザスピロ [3 . 3] ヘプタン (40 mg、406 μmol) を 23℃で慎重に滴加した。15 分後、NaBH(OAc)₃ (163 mg、771 μmol) を反応混合物に少しずつ慎重に加えた。NaBH(OAc)₃ を加え終わったら、反応物を 23℃で攪拌し、LCMS でモニタリングした。19 時間後、反応物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくり

50

と加えることによってクエンチした。混合物を 23℃で 20 分間攪拌し、次いで二相混合物を DCM で 3 回抽出した。有機抽出物をプールし、次いで MgSO_4 で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣を DMSO 及び数滴の水中に溶解させ、次いで濾過した。均質な溶液を質量指向性逆相 HPLC 精製に供した。液体クロマトグラフィーを、Waters XSelect CSH C18、5 μm 、50 mm $\times$ 100 mm カラムを使用して、移動相 H_2O (A) 及び MeCN (B) ならびに 5 ~ 50 % の B (0.2 % の NH_4OH 最終 v/v % 修飾剤) の勾配、60 mL / 分の流量で行った。所望の生成物を含む画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、6-(7-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンとしての無色のフィルムを得た (8 mg、10%)。LCMS $m/z = 408.3$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ (ppm) = 8.10 (dd, $J = 0.8$, 2.3 Hz, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 4.65 (s, 4H), 4.03 – 3.96 (m, 3H), 3.25 (s, 4H), 3.18 – 3.13 (m, 2H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.96 (quin, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 4H), 1.54 – 1.45 (m, 2H)。

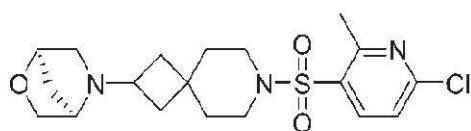
10

【0367】

実施例 94: (1R, 4R)-5-(7-((6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

20

【化 226】

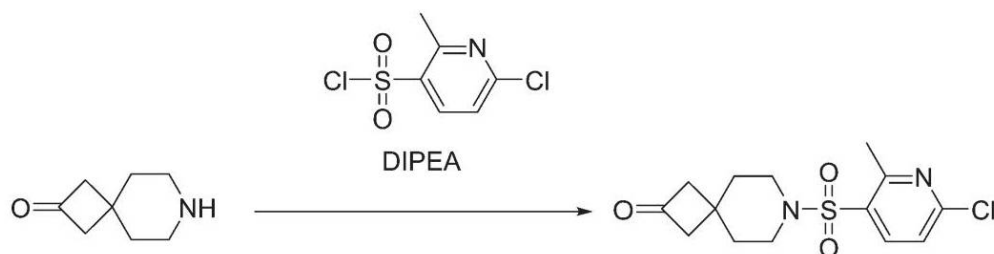


【0368】

30

1. 7-((6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンの合成

【化 227】



40

DCM (4 mL) 中の 7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩 (180 mg、1.02 mmol) が入ったバイアルに、DIPEA (0.7 mL、4.02 mmol) を 5℃未満で慎重に滴加した。5 分後、6-クロロ-2-メチル-ピリジン-3-スルホニルクロリド (300 mg、1.33 mmol) を冷溶液に慎重に加えた。スルホニルクロリド溶液を加え終わったら、反応物を 23℃まで温め、LCMS でモニタリングした。30 分後、反応物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23℃で 20 分間攪拌し、次いで二相混合物を DCM で 3 回抽出した。有機抽出物をプールし、次いで MgSO_4 で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後

50

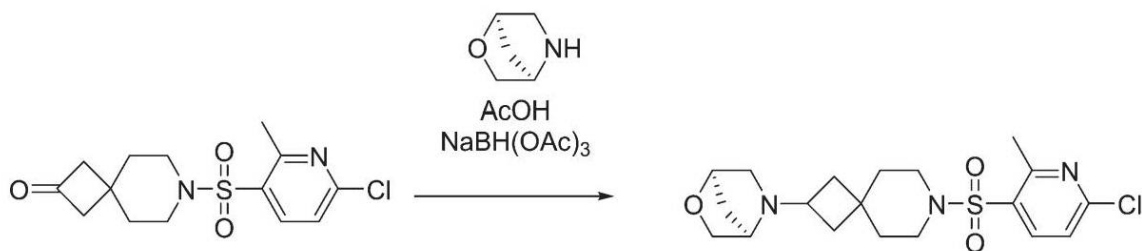
、残渣をシリカゲルカラムに装填し、（ヘプタン中25～80%のEtOAc）で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、7-（（6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンとしての白色固体を得て（274mg、81%）、これをさらに精製することなく使用した。LCMS $m/z = 329.0$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ (ppm) = 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 4H), 2.84 – 2.81 (m, 4H), 2.81 – 2.78 (m, 3H), 1.87 – 1.82 (m, 4H).

【0369】

10

2. (1R, 4R) - 5 - (7 - ((6 - クロロ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンの合成

【化228】



20

DCM (2 mL) 中の7-（（6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン（80mg、244 μ mol）が入ったバイアルに、AcOH（0.08 mL、1.40 mmol）、次いでDCM中の（1R, 4R）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩（67mg、497 μ mol）及びDIPEA（0.15 mL、861 μ mol）の溶液を23℃で慎重に滴加した。15分後、NaBH(OAc)₃（222mg、1.05 mmol）を反応混合物に少しずつ慎重に加えた。NaBH(OAc)₃を加え終わったら、反応物を23℃で攪拌し、LCMSでモニタリングした。2時間後、反応物を、1MのNaOH水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を23℃で20分間攪拌し、次いで二相混合物をDCMで3回抽出した。有機抽出物をプールし、次いでMgSO₄で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をDMSO及び数滴の水中に溶解させ、次いで濾過した。均質な溶液を質量指向性逆相HPLC精製に供した。液体クロマトグラフィーを、Waters XSelect CSH C18、5 μ m、50 mm $\times$ 100 mmカラムを使用して、移動相H₂O（A）及びMeCN（B）ならびに5～60%のB（0.2%のNH₄OH最終v/v%修飾剤）の勾配、60 mL/分の流量で行った。所望の生成物を含む画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、（1R, 4R）-5-（7-（（6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンとしての無色のフィルムを得た（25mg、23%）。LCMS $m/z = 412.2$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 1.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 3.03 – 2.98 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.59 (dd, $J = 1.4, 9.9$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.94 – 1.88 (m,

30

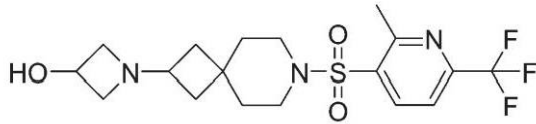
40

50

1 H), 1.87 – 1.80 (m, 1 H), 1.65 – 1.61 (m, 1 H), 1.60 – 1.52 (m, 4 H), 1.52 – 1.45 (m, 3 H).
【0370】

実施例95：1-（7-（（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）アゼチジン-3-オール

【化229】

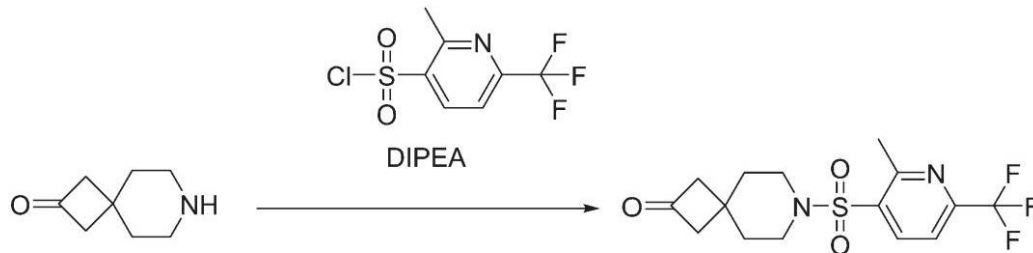


10

【0371】

1.7-（（6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンの合成

【化230】



20

DCM（10 mL）中の7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩（531 mg、3.02 mmol）が入ったバイアルに、DIPEA（2 mL、11.51 mmol）を室温で慎重に滴加した。10分後、2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-スルホニルクロリド（789 mg、3.04 mmol）を混合物に慎重に加えた。スルホニルクロリドを加え終わったら、反応物を23℃に維持し、LCMSでモニタリングした。1時間後、反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。不均質な混合物をDCMで3回抽出した。有機抽出物をプールし、次いでMgSO₄で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、（ヘプタン中5～60%のEtOAc）で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、7-（（6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンとしての白色固体を得て（925 mg、84%）、これをさらに精製することなく使用した。LCMS m/z = 363.0 (M+H)⁺. ¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ（ppm）= 8.45（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.97（d, J = 7.9 Hz, 1H）, 3.25 – 3.17（m, 4H）, 2.83（s, 3H）, 2.80（s, 4H）, 1.79 – 1.73（m, 4H）。
【0372】

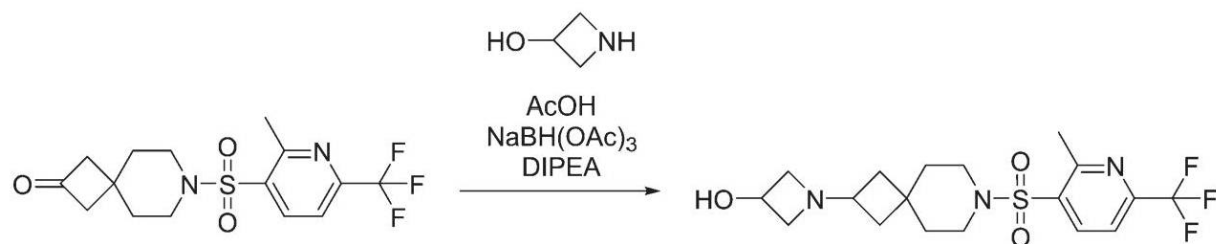
30

40

2.1-（7-（（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル）アゼチジン-3-オールの合成

50

【化 2 3 1】



10

メタノール（2 mL）中のアゼチジン-3-オール塩酸塩（66 mg、601 μmol ）が入ったバイアルを氷水浴で冷却し、次いでDIPEA（0.2 mL、1.15 mmol）を、出発物質の遊離塩基に慎重に加えた。20分後、7-（（6-クロロ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-オン（102 mg、282 μmol ）及びAcOH（0.08 mL、1.40 mmol）を、冷却した混合物に慎重に加えた。15分後、NaBH(OAc)₃（345 mg、1.63 mmol）を冷却した反応溶液に少しずつ慎重に加えた。NaBH(OAc)₃を加え終わったら、反応物を5℃未満に維持し、LCMSでモニタリングした。1.5時間後、反応物を、飽和NaHCO₃水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を23℃で30分間攪拌し、次いで混合物をDCMで3回抽出した。有機抽出物をプールし、次いでMgSO₄で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、（ヘプタン中40～100%の3：1のEtOAc：エタノール）で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、無色のフィルムを得て、これをDMSO及び数滴の水中に溶解させ、次いで濾過した。均質な溶液を質量指向性逆相HPLC精製に供した。液体クロマトグラフィーを、Waters XSelect CSH C18、5 μm 、30 mm×100 mmカラムを使用して、移動相H₂O（A）及びMeCN（B）ならびに5～50%のB（0.2%のNH₄OH最終v/v%修飾剤）の勾配、30 mL／分の流量で行った。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、1-（7-（（2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）スルホニル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-イル）アゼチジン-3-オールとしての無色のフィルムを得た（8 mg、6%）。LCMS $m/z = 420.1$ (M+H)⁺. ¹H NMR（500 MHz, DCM-d₂） δ （ppm）= 8.41 – 8.35（m, 1H）, 7.75 – 7.69（m, 1H）, 4.64 – 4.27（m, 1H）, 3.75 – 3.37（m, 2H）, 3.23 – 3.10（m, 4H）, 2.90（s, 3H）, 2.12 – 1.75（m, 4H）, 1.72 – 1.68（m, 2H）, 1.61 – 1.43（m, 6H）。

20

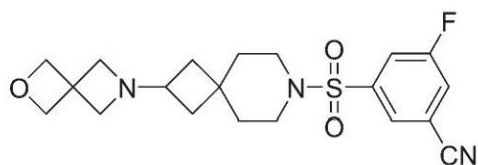
30

【0373】

実施例96：3-（（2-（2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）-7-アザスピロ〔3.5〕ノナン-7-イル）スルホニル）-5-フルオロベンズニトリル

40

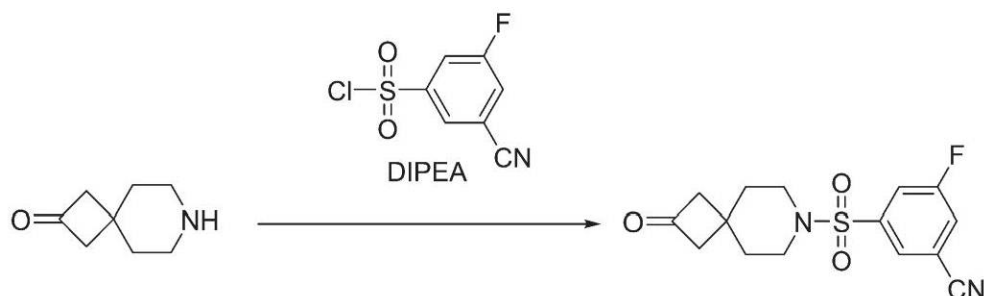
【化 2 3 2】



【0374】

50

1. 3-フルオロ-5-((2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)スルホニル)ベンゾニトリルの合成
【化233】



10

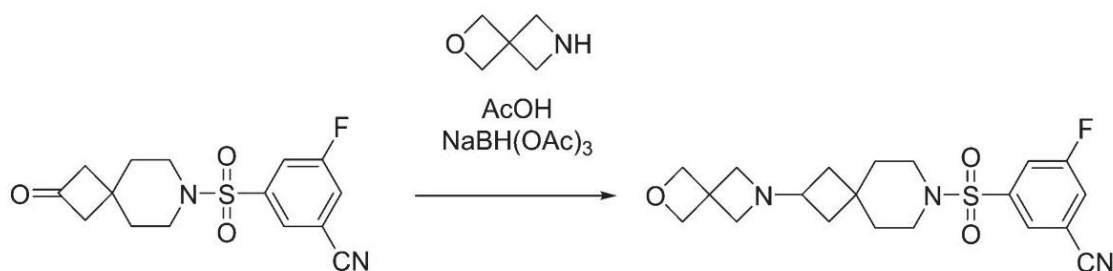
DCM (4 mL) 中の 7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン塩酸塩 (188 mg、1.07 mmol) が入ったバイアルに、DIPEA (0.6 mL、3.44 mmol) を 5℃未満で慎重に滴加した。5分後、3-シアノ-5-フルオロ-ベンゼンスルホニルクロリド (341 mg、1.55 mmol) を冷溶液に慎重に加えた。スルホニルクロリドを加え終わったら、反応物を 23℃まで温め、LCMS でモニタリングした。30分後、反応物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23℃で 20 分間攪拌し、次いで二相混合物を DCM で 3 回抽出した。有機抽出物をプールし、次いで MgSO₄ で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中 20~80% の EtOAc) で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、3-フルオロ-5-((2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)スルホニル)ベンゾニトリルとしての白色固体を得て (267 mg、78%)、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm) = 7.87 (s, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 3.10 – 3.07 (m, 4H), 2.74 (s, 4H), 1.88 – 1.85 (m, 4H)。

20

30

【0375】

2. 3-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリルの合成
【化234】



40

DCM (2 mL) 中の 3-フルオロ-5-((2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)スルホニル)ベンゾニトリル (111 mg、345 μmol) が入ったバイアルに、AcOH (0.02 mL、349 μmol)、次いで 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (72 mg、728 μmol) を 23℃で慎重に滴加した。15分後、NaBH(OAc)₃ (278 mg、1.31 mmol) を反応混合物に少し

50

ずつ慎重に加えた。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を加え終わったら、反応物を 23°C で攪拌し、LCMSでモニタリングした。1時間後、反応物を、1Mの NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23°C で20分間攪拌し、次いで二相混合物をDCMで3回抽出した。有機抽出物をプールし、次いで MgSO_4 で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をDMSO及び数滴の水中に溶解させ、次いで濾過した。均質な溶液を質量指向性逆相HPLC精製に供した。液体クロマトグラフィーを、Waters XSelect CSH C18、 $5\mu\text{m}$ 、 $50\text{mm}\times 100\text{mm}$ カラムを使用して、移動相 H_2O (A) 及び MeCN (B) ならびに5~55%のB (0.2%の NH_4OH 最終 $v/v\%$ 修飾剤)の勾配、 $60\text{mL}/\text{分}$ の流量で行った。所望の生成物を含む画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、3-((2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリルとしての白色固体を得た(32mg、22%)。LCMS $m/z = 406.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H NMR (500MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 8.27 (br d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (dd, $J = 1.5, 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.54 (s, 4H), 3.12 (s, 4H), 2.95 - 2.86 (m, 5H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.53 (br t, $J = 4.3\text{Hz}$, 4H), 1.39 - 1.33 (m, 2H)。

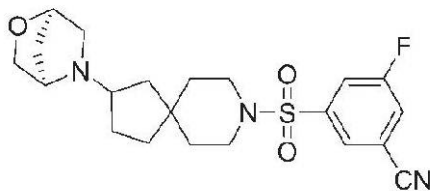
10

【0376】

20

実施例97：3-((2-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリル

【化235】

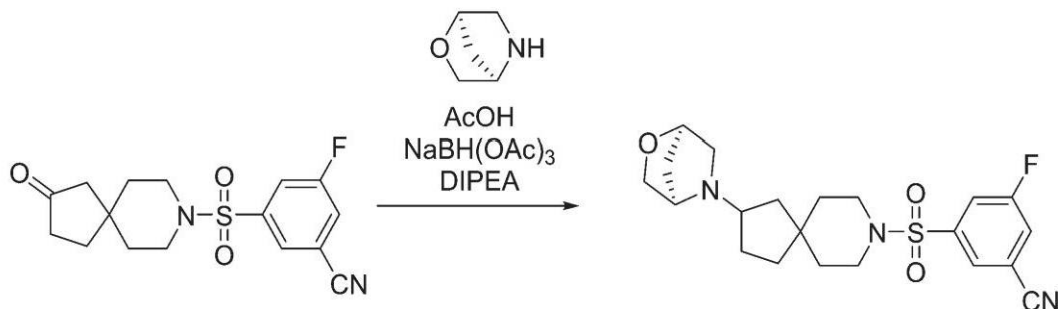


30

【0377】

1. 3-((2-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリルの合成

【化236】



40

DCM (5mL) 中の3-フルオロ-5-[(3-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル]ベンゾニトリル(99mg、294 μmol)が入った

50

バイアルに、AcOH (0.08 mL、1.4 mmol)、次いでDCM中の(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(92 mg、681 μ mol)及びDIPEA (0.2 mL、1.15 mmol)の溶液を23℃で慎重に滴加した。15分後、NaBH(OAc)₃ (311 mg、1.47 mmol)を反応混合物に少しずつ慎重に加えた。NaBH(OAc)₃を加え終わったら、反応物を23℃で攪拌し、LCMSでモニタリングした。1時間後、反応物を、1MのNaOH水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を23℃で20分間攪拌し、次いで二相混合物をDCMで3回抽出した。有機抽出物をプールし、次いでMgSO₄で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中45～100%の3：1のEtOAc：エタノール)で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、3-((2-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-5-フルオロベンゾニトリルとしての無色のフィルムを得た(49 mg、38%)。LCMS m/z = 420.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.27 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H), 3.80 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.46 – 3.40 (m, 2H), 3.03 – 2.93 (m, 4H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.28 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.55 – 1.25 (m, 9H), 1.19 – 1.11 (m, 1H).

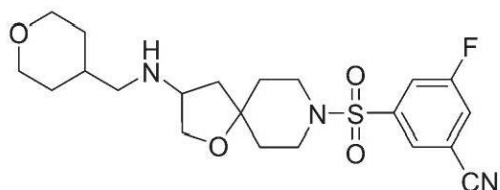
10

20

【0378】

実施例98：3-フルオロ-5-((3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル

【化237】

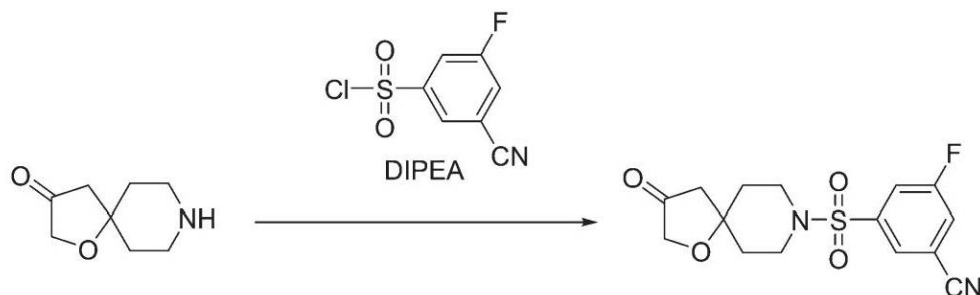


30

【0379】

1. 3-フルオロ-5-((3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルの合成

【化238】



40

50

DCM (3 mL) 中の 1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (139 mg、897 μ mol) が入ったバイアルに、DIPEA (0.7 mL、4.02 mmol) を 5℃未満で慎重に滴加した。5分後、3-シアノ-5-フルオロ-ベンゼンスルホニルクロリド (293 mg、1.33 mmol) を冷溶液に慎重に加えた。スルホニルクロリドを加え終わったら、反応物を 23℃まで温め、LCMS でモニタリングした。30分後、反応物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23℃で 20 分間攪拌し、次いで二相混合物を DCM で 3 回抽出した。有機抽出物をプールし、次いで MgSO₄ で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中 20~80% の EtOAc) で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、3-フルオロ-5-((3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリルとしての粘着性のある白色フォームを得て (169 mg、56%)、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm) = 7.88 (s, 1H), 7.73 (td, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 2.86 (dt, J = 3.4, 11.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 4H)。

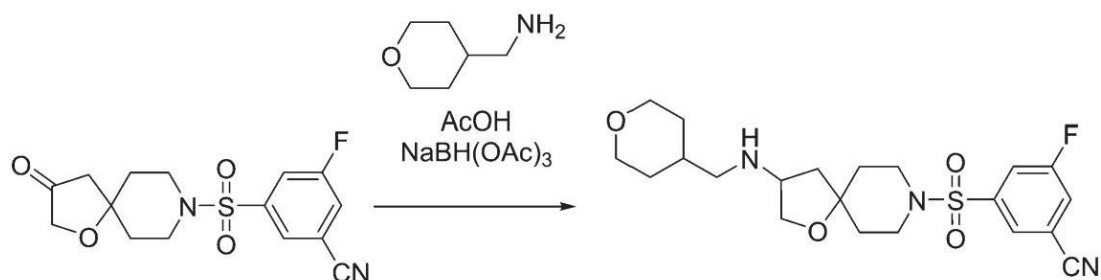
10

【0380】

2. 3-フルオロ-5-((3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリルの合成

20

【化239】



30

DCM (3 mL) 中の 3-フルオロ-5-((3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリル (81 mg、239 μ mol) が入ったバイアルに、AcOH (0.02 mL、349 μ mol)、次いでテトラヒドロピラン-4-イルメタンアミン (60 mg、521 μ mol) を 23℃で慎重に滴加した。15分後、NaBH(OAc)₃ (200 mg、943 μ mol) を反応混合物に少しずつ慎重に加えた。NaBH(OAc)₃ を加え終わったら、反応物を 23℃で攪拌し、LCMS でモニタリングした。18時間後、反応物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23℃で 20 分間攪拌し、次いで二相混合物を DCM で 3 回抽出した。有機抽出物をプールし、次いで MgSO₄ で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中 35~90% の 3:1 の EtOAc : エタノール) で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、3-フルオロ-5-((3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ)-1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル) スルホニル) ベンゾニトリルとしての無色のフィルムを得た (42 mg、38%)。LCMS m/z = 438.3 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.27 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (br d, J = 7.6 Hz,

40

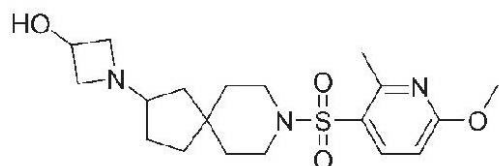
50

1 H), 3.80 (br dd, J = 3.4, 11.3 Hz, 2 H), 3.74 (dd, J = 6.1, 8.5 Hz, 1 H), 3.39 – 3.35 (m, 1 H), 3.31 – 3.15 (m, 6 H), 2.78 – 2.69 (m, 2 H), 2.34 – 2.24 (m, 2 H), 1.88 (s, 1 H), 1.80 – 1.75 (m, 1 H), 1.72 – 1.64 (m, 1 H), 1.59 – 1.49 (m, 5 H), 1.44 (dd, J = 5.6, 12.7 Hz, 1 H), 1.07 (br s, 2 H).

【0381】

実施例 99：1 – (8 – ((6 – メトキシ – 2 – メチルピリジン – 3 – イル) スルホニル) – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 2 – イル) アゼチジン – 3 – オール
【化 240】

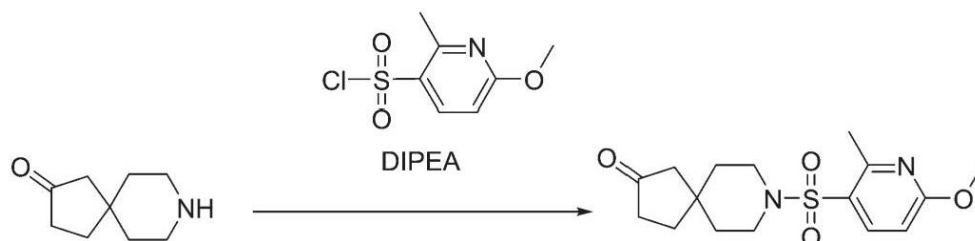
10



【0382】

1. 8 – ((6 – メトキシ – 2 – メチルピリジン – 3 – イル) スルホニル) – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 2 – オンの合成
【化 241】

20



30

DCM (35 mL) 中の 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 3 – オン塩酸塩 (1.0 g、5.3 mmol) が入ったフラスコに、DIPEA (3.6 mL、21 mmol) を 5℃ 未満で慎重に滴加した。5 分後、6 – メトキシ – 2 – メチル – ピリジン – 3 – スルホニルクロリド (1.4 g、6.1 mmol) を冷溶液に慎重に加えた。スルホニルクロリドを加え終わったら、反応物を 23℃ まで温め、LCMS でモニタリングした。30 分後、反応混合物を、1 M の NaOH 水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を 23℃ で 10 分間攪拌し、次いで二相混合物の相を分離した。水相を DCM (10 mL × 2) で洗浄し、合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗製物質を得た。粗生成物をシリカゲルカラムに装填し、(ヘプタン中 10 ~ 55% の EtOAc) で精製した。所望の画分をプールし、次いで減圧下で濃縮し、8 – ((6 – メトキシ – 2 – メチルピリジン – 3 – イル) スルホニル) – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 2 – オンとしての白色固体を得た (1.7 g、97%)。LCMS m/z = 338.9 (M+H)⁺.

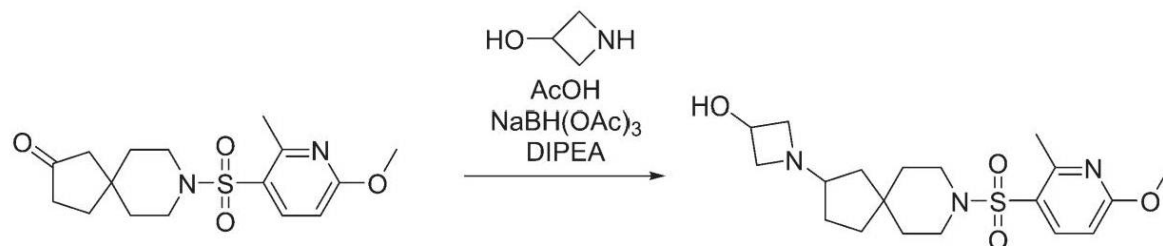
40

【0383】

2. 1 – (8 – ((6 – メトキシ – 2 – メチルピリジン – 3 – イル) スルホニル) – 8 – アザスピロ [4.5] デカン – 2 – イル) アゼチジン – 3 – オールの合成

50

【化 2 4 2】

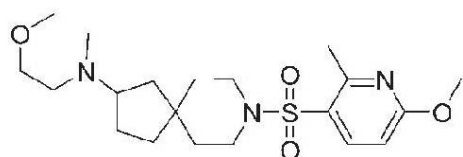


メタノール（2 mL）中のアゼチジン-3-オール塩酸塩（24 mg、323 μmol ）が入ったバイアルを氷水浴で冷却し、次いでDIPEA（0.15 mL、652 μmol ）を、出発物質の遊離塩基に慎重に加えた。20分後、8-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン（73 mg、215 μmol ）及びAcOH（0.05 mL、862 μmol ）を、冷却した混合物に慎重に加えた。15分後、NaBH(OAc)₃（365 mg、1.73 mmol）を冷却した反応溶液に少しずつ慎重に加えた。NaBH(OAc)₃を加え終わったら、反応物を5℃未満に維持し、LCMSでモニタリングした。18時間後、反応物を、1 MのNaOH水溶液をゆっくりと加えることによって慎重にクエンチした。混合物を23℃で20分間攪拌し、次いで二相混合物をDCMで3回抽出した。有機抽出物をプールし、次いでMgSO₄で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をDMSO及び数滴の水中に溶解させ、次いで濾過した。均質な溶液を質量指向性逆相HPLC精製に供した。液体クロマトグラフィーを、Waters XSelect CSH C18、5 μm 、50 mm×100 mmカラムを使用して、移動相H₂O（A）及びMeCN（B）ならびに5～65%のB（0.2%のNH₄OH最終v/v%修飾剤）の勾配、60 mL/分の流量で行った。所望の生成物を含む画分をプールし、次いで減圧下で濃縮して、1-（8-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）アゼチジン-3-オールとしての白色固体を得た（56 mg、66%）。LCMS m/z = 396.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.21 – 3.15 (m, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (td, J = 1.8, 3.6 Hz, 3H), 1.72 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 4H), 1.40 – 1.31 (m, 5H), 1.12 – 1.07 (m, 1H).

【0384】

実施例100：8-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-N-（2-メトキシエチル）-N-メチル-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-アミン

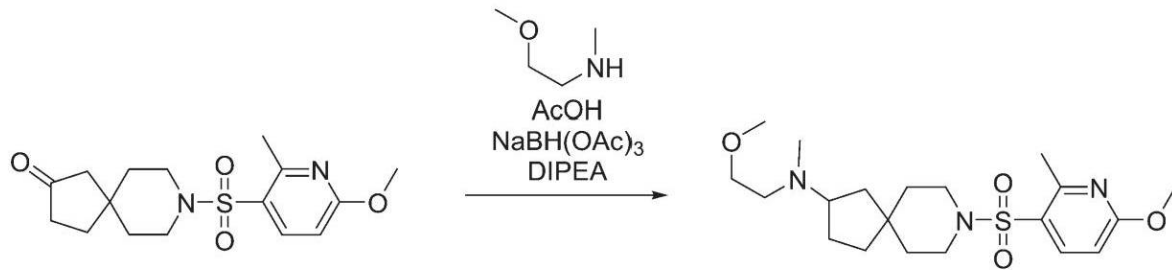
【化 2 4 3】



【0385】

1. 8-（（6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル）スルホニル）-N-（2

ーメトキシエチル)ーNーメチルー8ーアザスピロ[4.5]デカンー2ーアミンの合成
【化244】



10

8-((6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)ーN-(2-メトキシエチル)ーN-メチルー8-アザスピロ[4.5]デカン-2-アミンを、2-メトキシーN-メチルエタン-1-アミン(0.03mL、323 μ mol)を使用して、実施例99、ステップ2と同様の方法で調製して、8-((6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)ーN-(2-メトキシエチル)ーN-メチルー8-アザスピロ[4.5]デカン-2-アミンとしての無色のフィルムを得た(50mg、57%)。LCMS $m/z = 412.3$ ($M+H$)⁺. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.50 – 3.30 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.10 – 2.99 (m, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 7H), 1.32 – 1.23 (m, 1H).

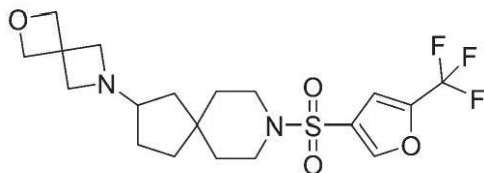
20

【0386】

実施例101：6-(8-((5-(トリフルオロメチル)フラン-3-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

30

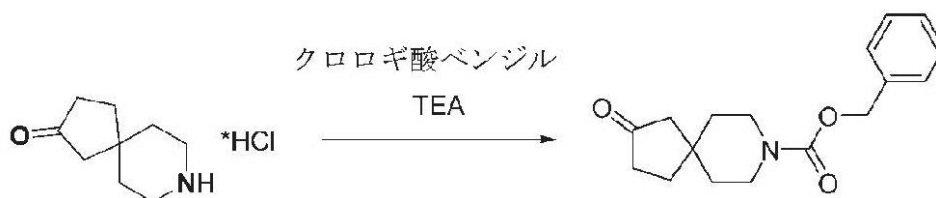
【化245】



【0387】

40

1.2-オキソ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸ベンジルの合成
【化246】



50

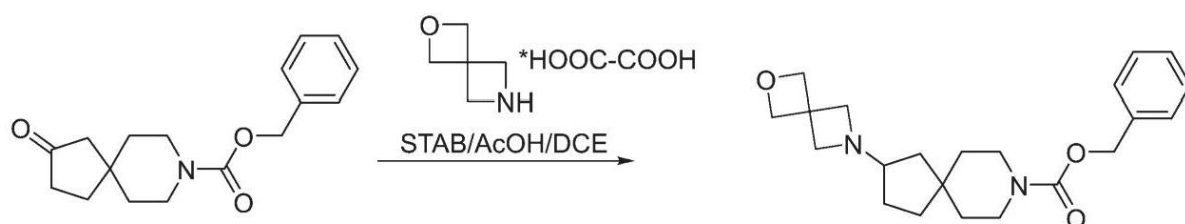
アルゴン下でDCM (200 mL) に懸濁した 8-アザスピロ [4.5] デカン-3-オン塩酸塩 (10 g、53 mmol) が入ったフラスコに、TEA (8.4 mL、61 mmol)、次いでクロロギ酸ベンジル (8.3 mL、58 mmol) を、0℃で攪拌しながら反応混合物に滴加した。混合物をアルゴン雰囲気下で、室温で攪拌し、次いで反応混合物をブラインで洗浄し (2×50 mL)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。黄色の油を 2-オキソ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸ベンジル (14 g、88%) として識別し、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41 – 7.34 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.77 – 3.64 (m, 1H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 2.31 (br t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.88 (br t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.55 (br s, 4H).

10

【0388】

2.2-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸ベンジルの合成

【化247】



20

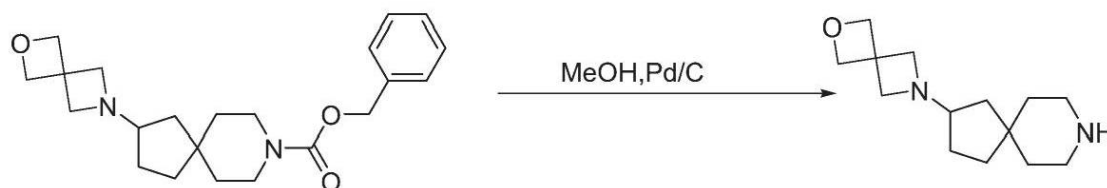
DCE (250 mL) 中の 2-オキソ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸ベンジル (14 g、49 mmol) 及び 2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタンシュウ酸塩 (11 g、59 mmol) の溶液に、AcOH (2.8 mL、49 mmol) 及び STAB (21 g、97 mmol) を加えた。得られた混合物を、室温で 72 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで NaHCO₃ 溶液を pH 8~9 に慎重に加えた。酢酸エチルで抽出した (100 mL×3) 後、合わせた有機層を水 (50 mL)、次いでブライン (50 mL) で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した後、黄色の油を 2-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸ベンジル (11 g、59%) として識別し、これをさらに精製することなく使用した。LCMS m/z = 371.2 (M+H)⁺.

30

【0389】

3.6-(8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタンの合成

【化248】



40

MeOH (200 mL) 中の 2-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-カルボン酸ベンジル (11 g、30 mmol) の溶液に、10%の Pd/C (16 g、15 mmol) を加えた。反応混合物

50

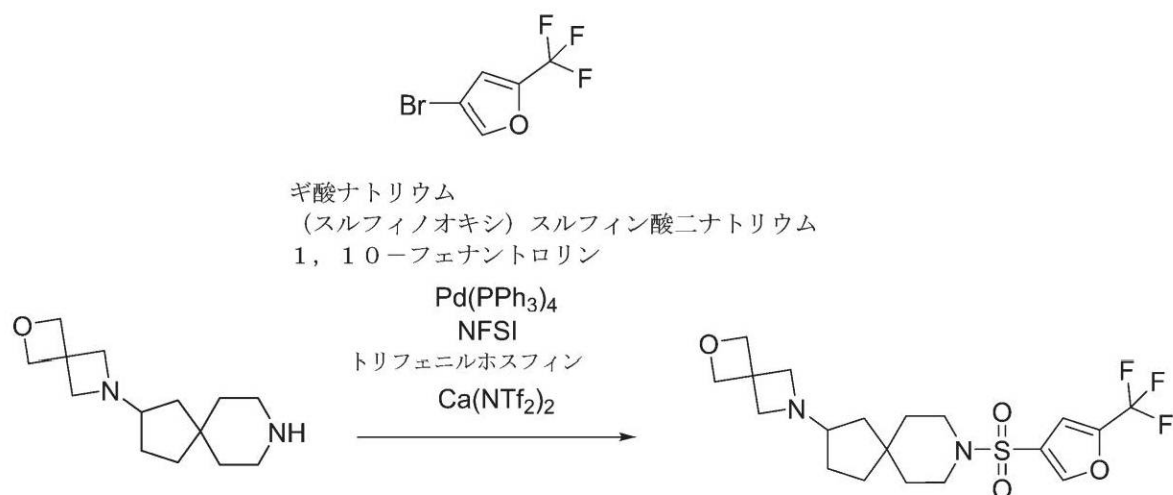
を水素雰囲気下で、室温で撹拌した。4時間後、窒素を反応混合物中にバブリングし、次いでセライトプラグを通して慎重に濾過した。濾過液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（Interchim、SiO₂（40g）、EtOAc／0～95%のメタノールを含むメタノール、流量＝60mL／分、Rt＝24分）によって精製し、6-（8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタンとしての白色固体を得た（6g、51%）。LCMS m/z＝237.2（M+H）⁺。

【0390】

4. 6-（8-（（5-（トリフルオロメチル）フラン-3-イル）スルホニル）-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタンの合成

10

【化249】



20

4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フラン（0.25g、1.2mmol）を、アルゴン下で、DMSO（2mL）に懸濁させ、次いでギ酸ナトリウム（87mg、1.3mmol）、（スルフィノオキシ）スルフィン酸二ナトリウム（782mg、2.33mmol）、1, 10-フェナントロリン（31mg、174μmol）、トリフェニルホスフィン（305mg、1.2mmol）、及びPd（PPh₃）₄（134mg、116μmol）を加えた。混合物を60℃で加熱した。14時間後、反応混合物を室温に冷却し、NFSI（550mg、1.74mmol）を加えた。14時間後、懸濁液を水（5mL）で希釈し、次いで、EtOAcで抽出した（3×10mL）。合わせた有機層をブラインで洗浄し（2×10mL）、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、粗製のスルホニルフッ化物をTHF（2mL）に溶解させた。6-（8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン（60mg、1.2mmol）、Ca（NTf₂）₂（1.05g、1.74mmol）、及びDABCO（0.26mL、2.33mmol）を加え、次いで混合物をアルゴン雰囲気下で、60℃で撹拌した。14時間後、反応物を水（5mL）で希釈し、EtOAcで抽出した（3×10mL）。合わせた有機層をブラインで洗浄し（2×10mL）、次いでNa₂SO₄で乾燥させた。濾過及び減圧下での濃縮後、残渣をHPLC（カラム：XBridge BEH C18 5μm 130Å、35-35-55% 0-1-6分H₂O／ACN／0.1%のNH₄OH、流量：30mL／分）によって精製し、6-（8-（（5-（トリフルオロメチル）フラン-3-イル）スルホニル）-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタンを得た（1.3mg、0.26%）。LCMS m/z＝435.0（M+H）⁺。LCMS R_f＝2.75分。

30

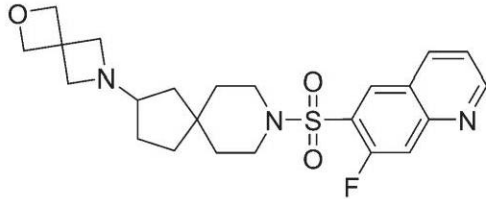
40

50

【0391】

実施例102：6-(8-((7-フルオロキノリン-6-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

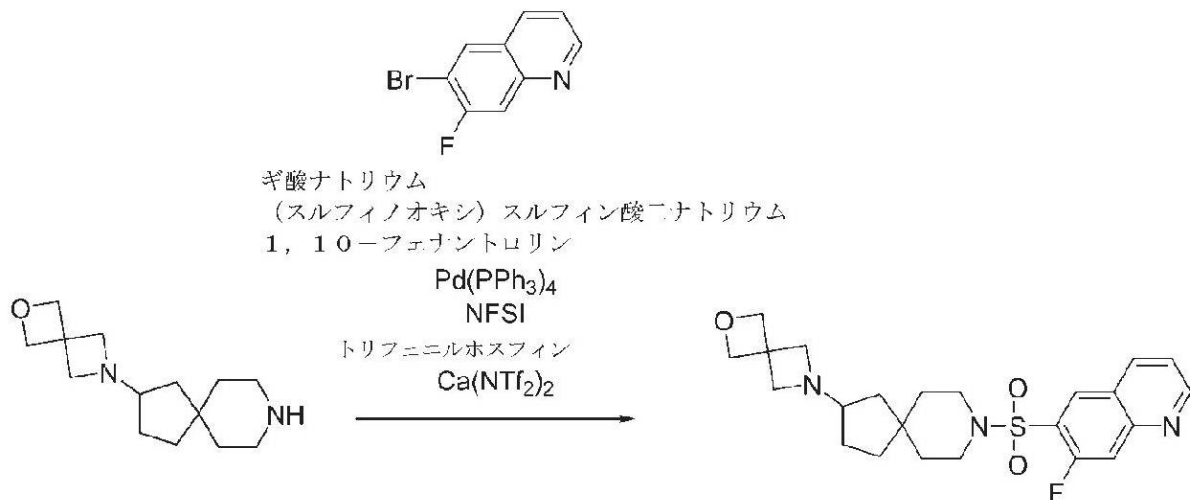
【化250】



10

【0392】

1. 6-(8-((7-フルオロキノリン-6-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの合成
【化251】



20

30

実施例102は、6-ブロモ-7-フルオロキノリンから始まる実施例101、ステップ4と同様の方法で調製し、6-(8-((7-フルオロキノリン-6-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを得た(28mg、29%)。LCMS $m/z = 446.2$ (M+H)⁺。LCMS Rf(2分) = 0.86。

【0393】

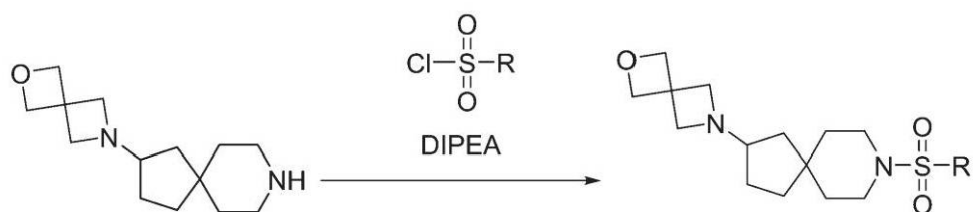
実施例103～111

表題化合物を、次のプロトコルを使用して、およそ25mgの標的生成物スケールで、単一ステップライブラリ内で調製した。

40

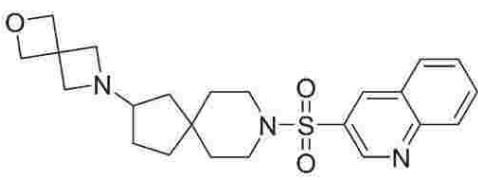
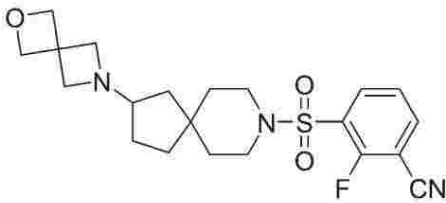
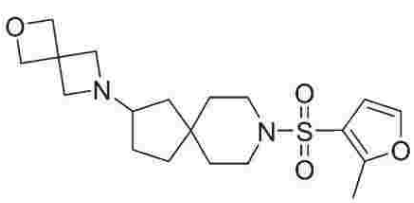
50

【化 2 5 2】



適切な塩化スルホニル（１．１当量）を、乾燥 MeCN（０．７ mL）中の 6-（8-アザスピロ〔４．５〕デカン-２-イル）-２-オキサー-6-アザスピロ〔３．３〕ヘプタン（１．０当量）及び DIPEA（４．５当量＋塩化スルホニルビルディングブロック塩についての各酸当量につき１．１当量）の溶液に加え、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を DMSO（０．２ mL）に溶解し、分取 HPLC（カラム：YMC Actus Trial C18 20×100 mm 5 μm、方法：移動相として水-MeOH-NH₃ 0.1%）によって精製し、純粋な生成物を得た。

【表 6 - 1】

実施 例番 号	名称 / 構造 / 塩化スルホニル	量 / 収量 / データ
103	6- (8- (キノリン-3-イルスルホニル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン  SM: 3-キノリンスルホニルクロリド	量: 2. 2 mg 収量: 9 % LCMS $m/z = 428. 2$ (M+H)⁺, LCMS R_f (6分) = 1. 82分.
104	3- ((2- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) スルホニル) -2-フルオロベンズニトリル  SM: 3-シアノ-2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド	量: 1. 8 mg 収量: 7 % LCMS $m/z = 420. 2$ (M+H)⁺, LCMS R_f (2分) = 0. 61分.
105	6- (8- ((2-メチルフラン-3-イル) スルホニル) -8-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル) -2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン  SM: 2-メチル-3-フランスルホニルクロリド	量: 3. 4 mg 収量: 14 % LCMS $m/z = 381. 2$ (M+H)⁺, LCMS R_f (6分) = 1. 54分.

10

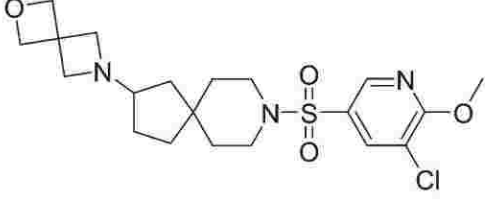
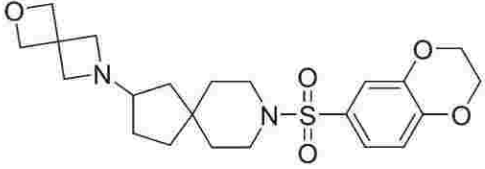
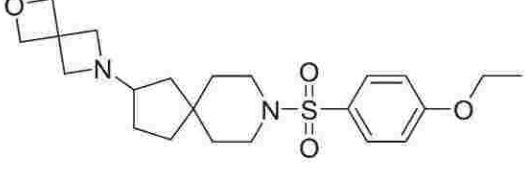
20

30

40

50

【表 6 - 2】

106	6-(8-((5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン  SM: 5-クロロ-6-メトキシ-3-ピリジン スルホニルクロリド	量: 3.6 mg 収量: 14 % LCMS $m/z = 442.0$ (M+H)⁺. LCMS R_f (2分) = 0.78分.
107	6-(8-((2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン  SM: 1,4-ベンゾジオキサン-6-スルホニル クロリド	量: 1.6 mg 収量: 6 % LCMS $m/z = 435.1$ (M+H)⁺. LCMS R_f (2分) = 0.89分.
108	6-(8-((4-エトキシフェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン  SM: 4-エトキシベンゼン スルホニルクロリド	量: mg 収量: % LCMS $m/z = 421.2$ (M+H)⁺. LCMS R_f (2分) = 0.96分.

10

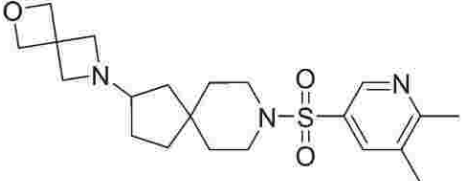
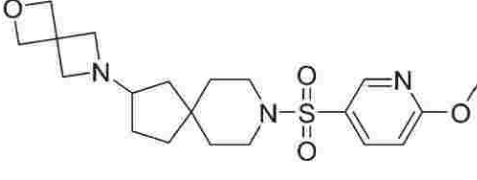
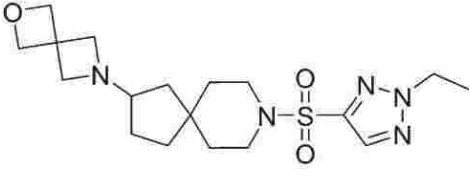
20

30

40

50

【表 6 - 3】

109	6 - (8 - ((5 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン  SM : 5 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジンスルホニルクロリド	量 : 4 . 4 m g 収量 : 1 8 % LCMS $m/z = 406.2$ (M+H)⁺. LCMS R_f (2分) = 0 . 8 4 分.
110	6 - (8 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン  SM : 6 - メトキシ - 3 - ピリジンスルホニルクロリド	量 : 6 . 4 m g 収量 : 2 6 % LCMS $m/z = 408.1$ (M+H)⁺. LCMS R_f (2分) = 0 . 8 6 分.
111	6 - (8 - ((2 - エチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) スルホニル) - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン  SM : 2 - エチル - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - スルホニルクロリド	量 : 4 . 7 m g 収量 : 1 9 % LCMS $m/z = 396.1$ (M+H)⁺. LCMS R_f (2分) = 0 . 8 2 分.

【 0 3 9 4 】

実施例 1 1 2 ~ 1 1 4

表題化合物を、次のプロトコルを使用して、およそ 6 0 m g の標的生成物スケールで、単一ステップライブラリ内で調製した。

10

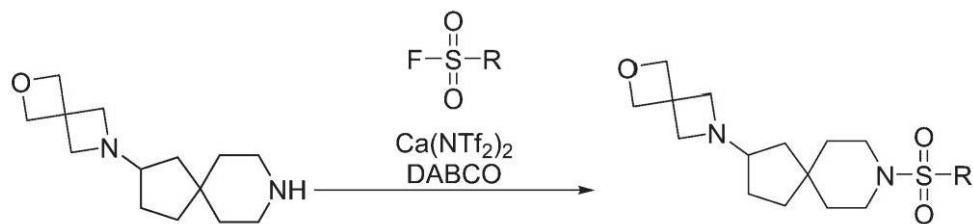
20

30

40

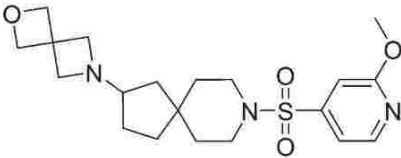
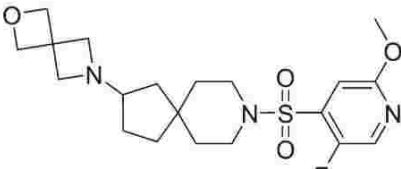
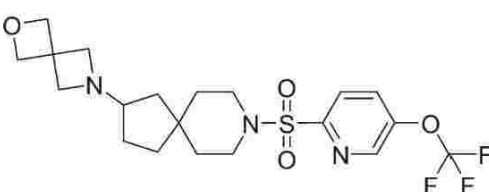
50

【化 2 5 3】



適切なフッ化スルホニル（１．０当量）を、乾燥ＴＨＦ中の６－（８－アザスピロ〔４．５〕デカン－２－イル）－２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン（１．０当量）、 $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ （１．１当量）及びＤＡＢＣＯ（１．５当量）の溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１６時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）に溶解し、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｌ　Ｃ１８　２０×１００ｍｍ、５μｍ、方法：移動相として水－ＭｅＯＨ－ＮＨ₃　０．１％）によって精製し、純粋な生成物を得た。

【表 7】

実施 例番 号	名称 / 構造 / フッ化スルホニル	量 / 収量 / データ
11 2	6-(8-((2-メトキシピリジン-4-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン  SM: 2-メトキシ-4-ピリジンスルホニルフッ化物	量: 10.6 mg 収量: 18 % LCMS $m/z = 408.2$ (M+H)⁺. LCMS R_f (2分) = 0.67分.
11 3	6-(8-((5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン  SM: 5-フルオロ-2-メトキシ-4-ピリジンスルホニルフッ化物	量: 6.3 mg 収量: 11 % LCMS $m/z = 426.2$ (M+H)⁺. LCMS R_f (2分) = 0.91分.
11 4	6-(8-((5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン  SM: 5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-スルホニルフッ化物	量: 1 mg 収量: 2 % LCMS $m/z = 462.2$ (M+H)⁺. LCMS R_f (2分) = 0.89分.

【0395】

実施例 114

表題化合物を、次のプロトコルを使用して、およそ60 mgの標的生成物スケールで、単一ステップライブラリ内で調製した。

10

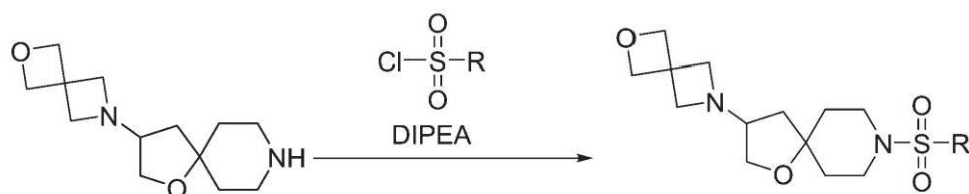
20

30

40

50

【化 2 5 4】



10

適切な塩化スルホニル（１．１当量）を、乾燥ＡＣＮ（１．２ｍＬ）中のビス（トリフルオロ酢酸）塩としての３－（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン（１．０当量）及びＤＩＰＥＡ（６．０当量）の溶液に加え、反応混合物を室温で２４時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）に溶解し、次いで分取ＨＰＬＣ（Ｗaters SunFire C18 19×100、５mmカラム、移動相として勾配混合物Ｈ₂Ｏ－ＭｅＯＨ－ＴＦＡ ０．１％、またはＹＭＣ Actus Trial C18 20×100mm、５umカラム、移動相として勾配混合物Ｈ₂Ｏ－ＭｅＯＨ－アンモニア ０．１％）によって適切な勾配で精製し、所望の生成物を得た。

20

【表 8】

実施例 番号	名称 / 構造 / 塩化スルホニル	量 / 収量 / データ
114	８－（（５－クロロ－６－メトキシピリジン－３－イル）スルホニル）－３－（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン ＳＭ：５－クロロ－６－メトキシ－３－ピリジンスルホニルクロリド	量：１０．５ｍｇ 収量：１７％ ＬＣＭＳ $m/z = 444.0$ (M+H)⁺. ＬＣＭＳ R_f (２分) ＝ ０．９４分.

30

【０３９６】

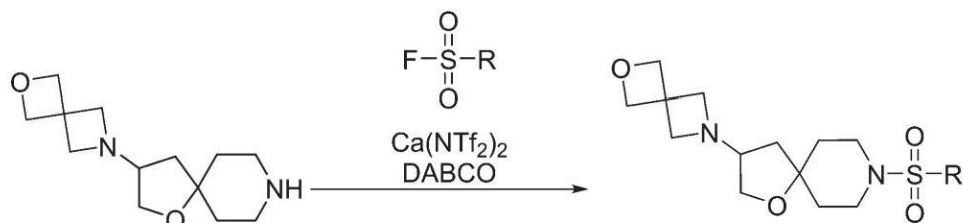
実施例 115

40

表題化合物を、次のプロトコルを使用して、およそ６０ｍｇの標的生成物スケールで、単一ステップライブラリ内で調製した。

50

【化 2 5 5】



10

適切なフッ化スルホニル（１．０当量）を、乾燥ＴＨＦ中のビス（トリフルオロ酢酸）塩としての３－（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン（１．６当量）、 $\text{Ca(NTf}_2)_2$ （１．２当量）、及びＤＡＢＣＯ（５当量）の溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１６時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）に溶解し、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｌ Ｃ１８ ２０×１００ｍｍ、５μｍ、方法：移動相として水－ＭｅＯＨ－ NH_3 ０．１％）によって精製し、純粋な生成物を得た。

【表 9】

20

実施 例番 号	名称 / 構造 / フッ化スルホニル	量 / 収量 / データ
115	８－（（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）スルホニル）－３－（２－オキサ－６－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン ＳＭ：５－フルオロ－２－メトキシ－４－ピリジンスルホニルフッ化物	量：３ｍｇ 収量：５％ ＬＣＭＳ $m/z = 428$. ２（$M+H$）⁺. ＬＣＭＳ R_f（２分）＝ ０．８３分.

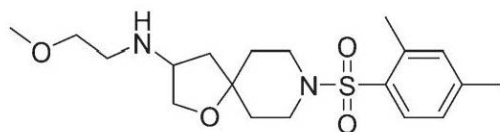
30

【0397】

実施例 116：８－（（２，４－ジメチルフェニル）スルホニル）－ N －（２－メトキシエチル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン－３－アミン

40

【化 2 5 6】

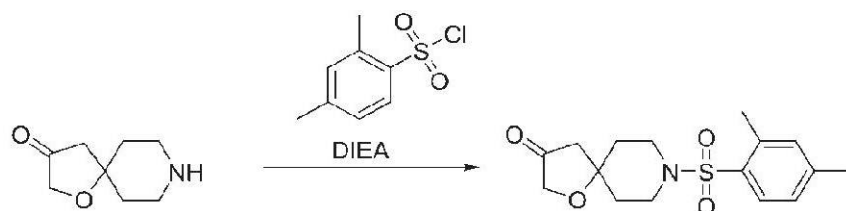


【0398】

１．８－（（２，４－ジメチルフェニル）スルホニル）－１－オキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン－３－オンの合成

50

【化 2 5 7】



10

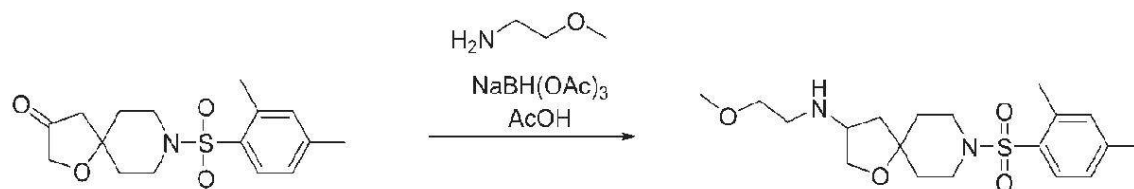
1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩及び2,4-ジメチルベンゼンスルホニルクロリドを使用して、実施例56のステップ1に記載のものと同様の方法で合成を行った(260mg、73%)。LCMS $m/z = 324.0$ $[M+H]^+$, 1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ (ppm) 7.80 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.1-7.2 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.38 (d, 5H, $J = 10.5$ Hz), 1.8-1.9 (m, 4H)。

【0399】

20

2.8-((2,4-ジメチルフェニル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンの合成

【化 2 5 8】



30

8-((2,4-ジメチルフェニル)スルホニル)-N-(2-メトキシエチル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンを、2-メトキシエタンアミン及び8-((2,4-ジメチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンから、実施例56、ステップ2に記載のものと同様の合成に従って得た(100mg、84%)。LCMS $m/z = 382.2$ $[M+H]^+$, 1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ (ppm) 7.75 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.0-7.2 (m, 2H), 3.92 (dd, 1H, $J = 6.0, 9.0$ Hz), 3.70 (q, 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.57 (dd, 1H, $J = 5.5, 9.0$ Hz), 3.4-3.5 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 2H), 1.55 (dd, 1H, $J = 6.0, 12.8$ Hz)。

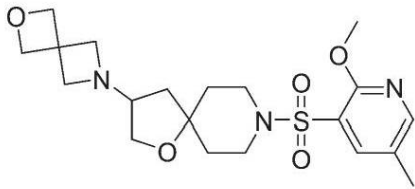
40

【0400】

実施例117: 8-((2-メトキシ-5-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン

50

【化 2 5 9】

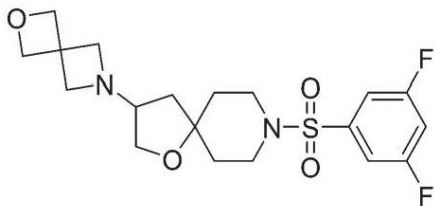


8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカンを、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン及び 8 - ((2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オンから、実施例 5 6、ステップ 2 に記載のものと同様の合成に従って得た (1 5 0 m g、8 0 %)。LCMS $m/z = 424.2$ $[M+H]^+$, 1H NMR (クロロホルム - d, 400 MHz) δ (ppm) 8.05 (dd, 1H, $J = 0.8, 2.3$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 4.6 - 4.7 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.6 - 3.7 (m, 1H), 3.4 - 3.5 (m, 3H), 3.2 - 3.3 (m, 4H), 2.9 - 3.1 (m, 2H), 2.86 (tdd, 1H, $J = 3.9, 5.3, 7.3$ Hz), 2.25 (s, 3H), 1.84 (br d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 1.5 - 1.7 (m, 4H), 1.45 (dd, 1H, $J = 4.0, 13.1$ Hz)。

【0401】

実施例 118: Rac - 8 - ((3, 5 - ジフルオロフェニル) スルホニル) - 3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン

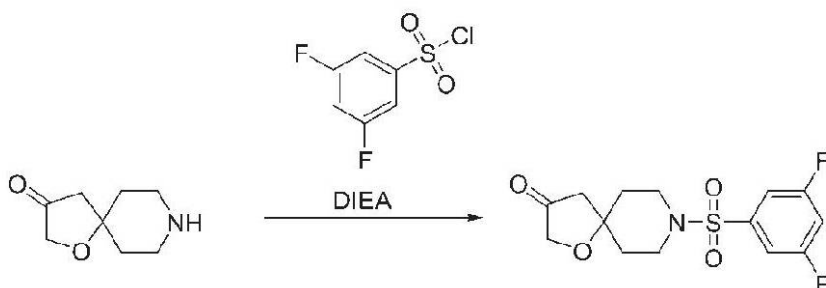
【化 2 6 0】



【0402】

1. Rac - 8 - ((2, 4 - ジメチルフェニル) スルホニル) - 1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オンの合成

【化 2 6 1】



10

20

30

40

50

1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩及び2,3,5-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを使用して、実施例56のステップ1に記載のものと同様の方法で合成を行った(92mg、74%)。LCMS $m/z = 332.0$ $[M+H]^+$, 1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz) δ (ppm) 7.3-7.3 (m, 2H), 7.09 (tt, 1H, $J=2.4, 8.4$ Hz), 3.95 (s, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 2.88 (dt, 2H, $J=3.9, 11.2$ Hz), 2.37 (s, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H)。

【0403】

2. Rac-8-((3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの合成

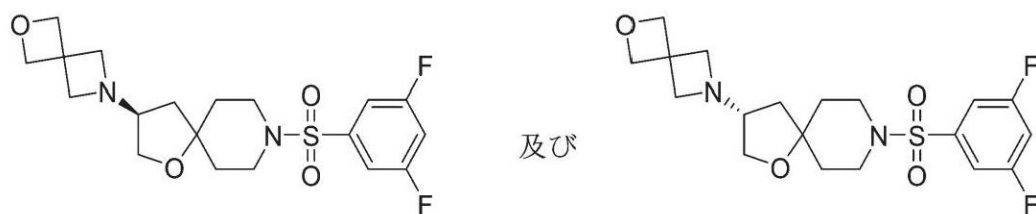
Rac-8-((2,4-ジメチルフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを使用して、実施例56のステップ2に記載のものと同様の方法で合成を行った(92mg、74%)。LCMS $m/z = 415.2$ $[M+H]^+$ 、 $R_f = 0.56$ 分(カラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×30 mm、 1.7μ m、修飾剤: 濃度0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸

方法: 95% H₂O / 5% MeCN (初期条件)、1.0分に5% H₂O / 95% MeCNまで線形勾配、1.3分まで5% H₂O / 95% MeCNを保持。流量0.7 mL / 分。)

【0404】

実施例119a及び119b: (S)-8-((3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン及び(R)-8-((3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン。

【化262】



70mgのRac-8-((3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを、MeOHに溶解させ、CO₂中20%のメタノール及び0.1%のDEAを使用して、CHIRALPAK AD-H 30×250 mm、 5μ mカラムで精製し(流量: 100 mL / 分、ABPR 120 bar、MBPR 40 psi、カラム温度40°C)、以下の化合物を得、これらを濃縮乾固し、次いで凍結乾燥した:

ピーク1または実施例119aは、任意に割り当てられた(S)-8-((3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(20.1mg)としての白色固体であった。LCMS $m/z = 415.2$ $(M+H)^+$ 、 $R_f = 1.99$ 分。

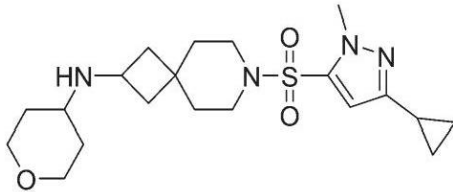
ピーク2または実施例119bは、任意に割り当てられた(R)-8-((3,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン(23.5mg)としての

白色固体であった。LCMS $m/z = 415.2$ ($M+H$)⁺。R_f = 2.16分。

【0405】

実施例120：7-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

【化263】

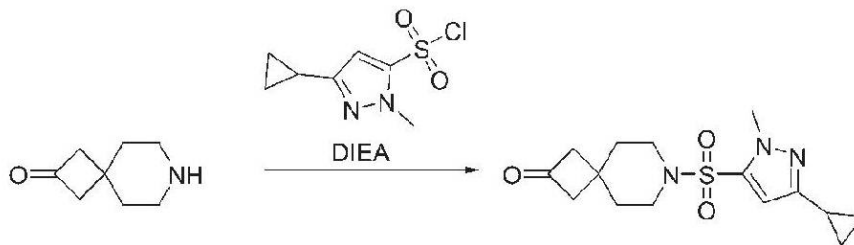


10

【0406】

1. 7-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンの合成

【化264】



20

7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン及び3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルホニルクロリドを使用して、実施例93のステップ1に記載のものと同様の方法で合成を行った(194mg、87%)。LCMS $m/z = 324.0$ ($M+H$)⁺，¹H NMR (クロロホルム-d，400 MHz) δ (ppm) 7.80 (d，1H，J=8.5 Hz)，7.1-7.2 (m，2H)，3.98 (s，2H)，3.3-3.6 (m，2H)，3.0-3.2 (m，2H)，2.60 (s，3H)，2.38 (d，5H，J=10.5 Hz)，1.8-1.9 (m，4H)。

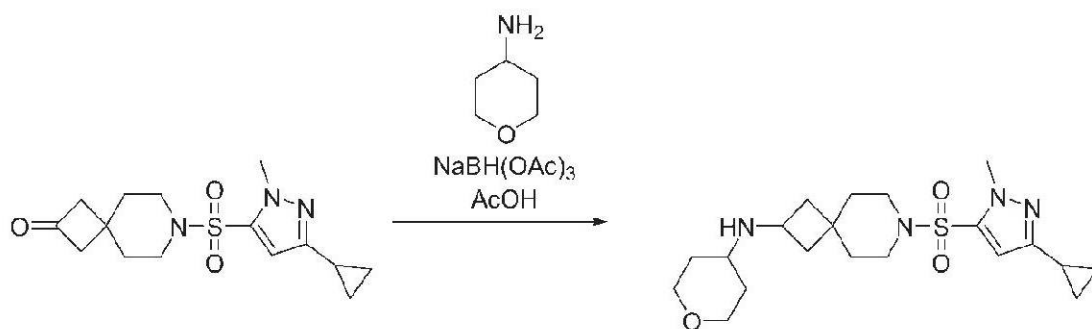
30

【0407】

2. 7-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミンの合成

40

【化 2 6 5】



10

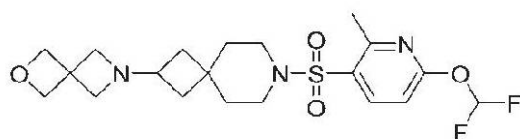
7-((3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用して、実施例93のステップ2に記載のものと同様の方法で合成を行った(94mg、78%)。LCMS $m/z = 409.3$ [$M+H$]⁺, ¹H NMR (クロロホルム-d, 500 MHz) δ (ppm) 6.34 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (br d, 2H, $J=11.3$ Hz), 3.3-3.4 (m, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.16 (ddd, 2H, $J=2.4, 7.8, 9.9$ Hz), 1.8-1.9 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 6H), 1.4-1.5 (m, 4H), 0.9-1.0 (m, 4H), 0.7-0.8 (m, 4H)。

20

【0408】

実施例121: 6-(7-((6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

【化 2 6 6】

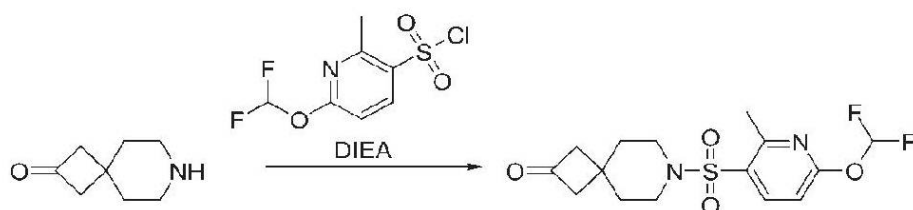


30

【0409】

1. 7-((6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンの合成

【化 2 6 7】



40

7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン及び6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルピリジン-3-スルホニルクロリドを使用して、実施例91のステップ1に記載のものと同様の方法で合成を行った(90mg、31%)。LCMS $m/z = 360.9$ [$M+H$]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.21

50

(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76–7.33 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.24–3.18 (m, 4H), 2.83–2.80 (m, 4H), 2.78–2.73 (m, 3H), 1.87–1.82 (m, 4H).

【0410】

2.6-(7-((6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの合成

【化268】

10



7-((6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルピリジン-3-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを使用して、実施例91のステップ2に記載のものと同様の方法で合成を行った(88mg、28%)。LCMS $m/z = 444.1$ $[M+H]^+$, 1H NMR:

20

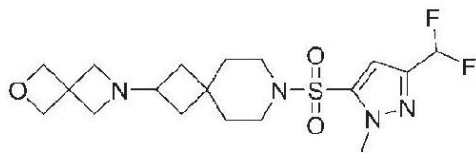
(400 MHz, MeOD) δ (ppm) 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88–7.41 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 4H), 3.35 (s, 4H), 3.18–3.13 (m, 2H), 3.12–3.05 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.96–1.87 (m, 2H), 1.71–1.64 (m, 2H), 1.64–1.60 (m, 2H), 1.59–1.51 (m, 2H).

【0411】

実施例122: 6-(7-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

30

【化269】



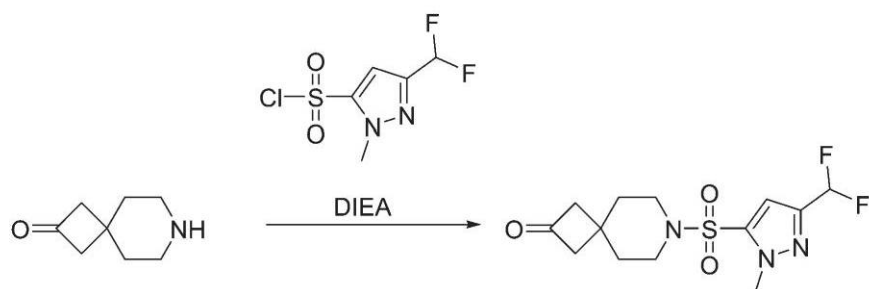
【0412】

1.6-(7-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの合成

40

50

【化 2 7 0】



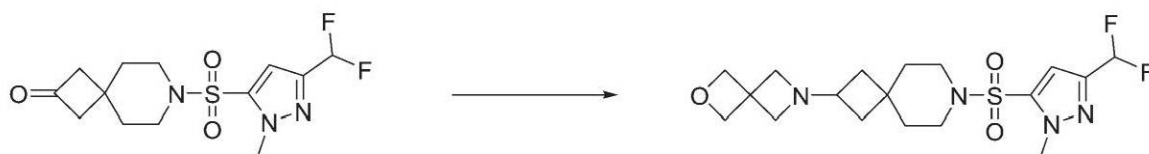
10

DCM (6 mL) 中の 7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-オン (150 mg、853.94 μmol 、塩酸塩) 及び DIPEA (331.09 mg、2.56 mmol、446.21 μL) の溶液に、7-[5-(ジフルオロメチル)-2-メチル-ピラゾール-3-イル] スルホニル-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-オン (240 mg、719.96 μmol) を 0~5℃ で加えた。反応混合物を 15℃ で 2 時間攪拌した。反応物を水 (15 mL) で希釈し、DCM (25 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し (15 mL $\times$ 2)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュカラム (石油エーテル中の EtOAc = 10%~40%) によって精製し、所望の化合物 (240 mg、84%) を無色の油として得た。LCMS $m/z = 334.1$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.88 (s, 1H), 6.81-6.52 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.33-3.19 (m, 4H), 2.83 (s, 4H), 1.99-1.81 (m, 4H). [0413]

20

2.6-(7-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタンの合成
【化 2 7 1】

30



6-(7-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン及び 2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタンを使用して、実施例 91 のステップ 2 に記載のものと同様の方法で合成を行った (150 mg、59%)。LCMS $m/z = 417.2$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.84 (s, 1H), 6.80-6.51 (m, 1H), 4.71 (s, 4H), 4.10 (s, 3H), 3.26 (s, 4H), 3.18-3.05 (m, 4H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 4H), 1.58-1.47 (m, 2H).

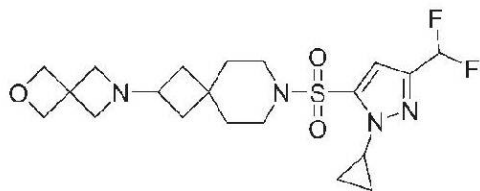
40

【0414】

実施例 123: 6-(7-((1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン

50

【化 2 7 2】

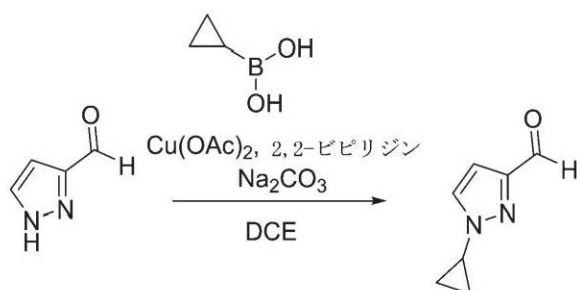


【0 4 1 5】

1. 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒドの合成

10

【化 2 7 3】



20

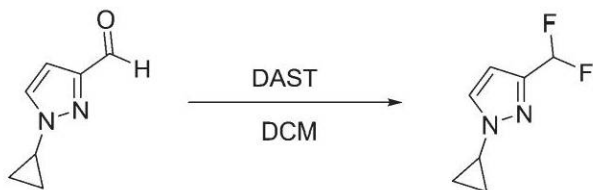
DCE (150 mL) 中の 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (5 g、52.04 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (8.94 g、104.07 mmol) 及び Na_2CO_3 (11.03 g、104.07 mmol) の攪拌溶液を、70℃で30分間攪拌させ、混合物を、DCE (50 mL) 中の 2-(2-ピリジル)ピリジン (8.13 g、52.04 mmol) 及び $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (9.45 g、52.04 mmol) の溶液に大気下にて15℃で加えた。次いで反応物を70℃まで4時間加熱した。反応物を15℃まで冷却し、5 mL の AcOH を加えた。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を H_2O (100 mL) で希釈し、 EtOAc で抽出した (100 mL $\times$ 3)。有機層を1 M の HCl で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。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 = 100/0 ~ 85/15) によって精製し、所望の化合物 (2.55 g、32%) を黄色の油として得た。 $R_f = 0.46$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.93 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.75–3.59 (m, 1H), 1.23–1.18 (m, 2H), 1.12–1.06 (m, 2H).

30

【0 4 1 6】

2. 1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾールの合成

【化 2 7 4】



40

DCM (180 mL) 中の 1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (5 g、33.05 mmol、90%純度) の溶液に、DAST (15.98 g、99.15 mmol、13.10 mL) を−30℃で加えた。混合物を20℃で12時間攪拌

50

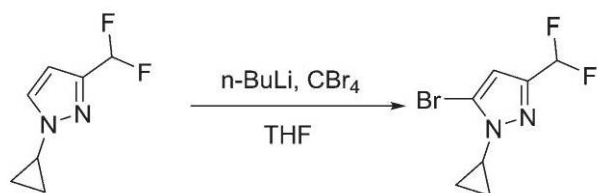
した。反応混合物を飽和 NH_4Cl (50 mL) によって 15℃ でクエンチし、次いで H_2O (50 mL) で希釈し、DCM で抽出した (200 mL × 3)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 83/17) によって精製し、所望の化合物 (4.9 g、収率 84%) を無色の油として得た。LCMS m/z = 159.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.64–3.57 (m, 1H), 1.16–1.10 (m, 2H), 1.08–1.01 (m, 2H).

10

【0417】

3.5-ブロモ-1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾールの合成

【化275】



20

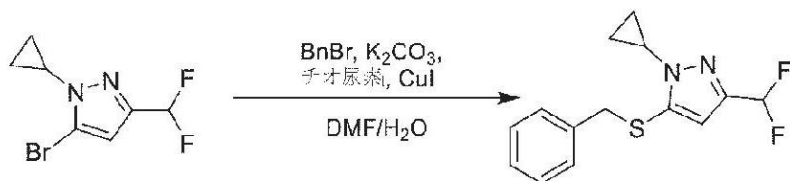
THF (50 mL) 中の 1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール (4.9 g、27.89 mmol、90% 純度) の溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、16.73 mL、1.5 当量) を -70℃ で 0.5 時間にわたって加えた。THF (2 mL) 中の CBr_4 (12.02 g、36.25 mmol、1.3 当量) を反応混合物に慎重に滴加した。混合物を N_2 下で、25℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (30 mL) で 0℃ でクエンチし、25℃ まで温めた。反応混合物を H_2O (50 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (100 mL × 3)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得て、これ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 = 100/1 ~ 80/20) によって精製し、所望の化合物 (2.5 g、34%) を黄色の油として得た。LCMS: m/z = 236.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.73–6.41 (m, 2H), 3.52–3.46 (m, 1H), 1.23–1.19 (m, 2H), 1.14–1.08 (m, 2H).

30

【0418】

4.5-(ベンジルチオ)-1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾールの合成

【化276】



40

DMF (50 mL) 及び H_2O (2 mL) 中の臭化ベンジル (4.87 g、28.48 mmol、3.38 mL)、 K_2CO_3 (13.12 g、94.92 mmol)、 CuI (180.77 mg、949.19 μmol) 及びチオ尿素 (2.89 g、37.97 mmol)

50

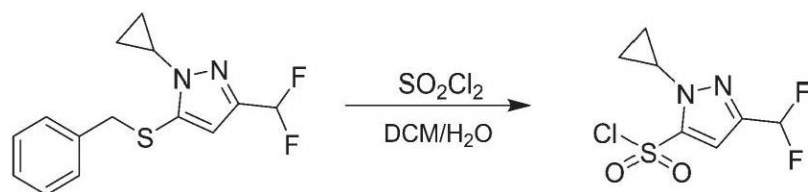
mol) の溶液に、5-ブromo-1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール (2.5 g、9.49 mmol) を加え、混合物を 100℃ で 12 時間 攪拌した。反応混合物を H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (100 mL × 3)。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得て、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標)、20 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、0~10% 酢酸エチル/石油エーテルグラジエントの溶離液 @ 25 mL/分) によって精製し、所望の化合物 (290 mg、10%) を黄色の油として得た。LCMS m/z = 281.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31–7.27 (m, 3H), 7.21–7.17 (m, 2H), 6.72–6.41 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.47–3.39 (m, 1H), 1.14–1.08 (m, 2H), 0.96–0.91 (m, 2H).

10

【0419】

5. 1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-スルホニルクロリドの合成

【化277】



20

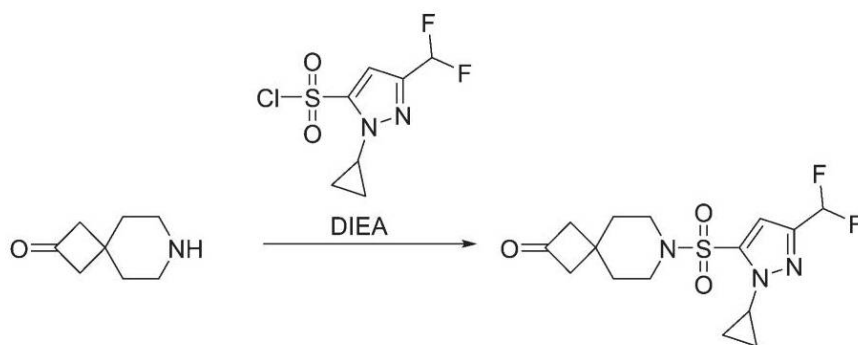
DCM (10 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 5-(ベンジルチオ)-1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール (290 mg、931.03 μmol、90% 純度) の溶液に、DCM (0.5 mL) 中の SO₂Cl₂ (879.62 mg、6.52 mmol、651.57 μL) を滴加した。混合物を 0℃ で 1 時間 攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (20 mL × 3)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、所望の化合物を黄色がかった油として得て (230 mg、粗製)、これを精製することなく使用した。

30

【0420】

6. 7-((1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オンの合成

【化278】



40

7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン及び 1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-スルホニルクロリドを使用して、実施例 122、ステップ 1 に記載のものと同様の方法で合成を行った (10 mg、7%)。LCMS m/z

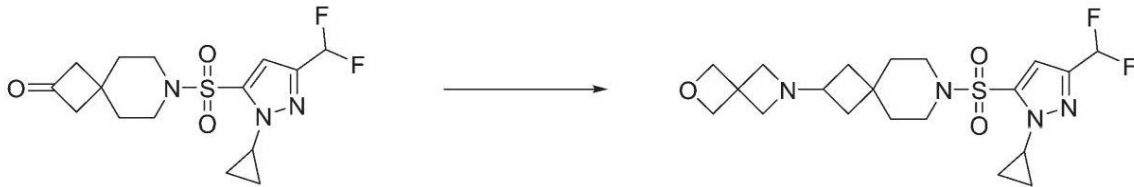
50

$z = 360.0$ $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ (ppm) 6.81 (s, 1H), 6.56 (t, $J = 68.5$ Hz, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.30 – 3.16 (m, 4H), 2.77 (s, 4H), 1.86 – 1.76 (m, 4H), 1.34 – 1.27 (m, 2H), 1.08 – 0.98 (m, 2H).

【0421】

7-((1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの合成

【化279】



10

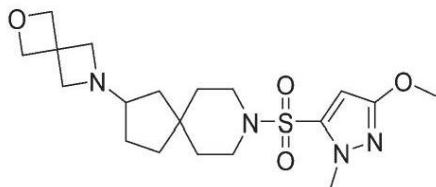
7-((1-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-オン及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを使用して、実施例91のステップ2に記載のものと同様の方法で合成を行った(7mg、78%)。LCMS $m/z = 443.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 8.56–8.28 (m, 0.5H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.27–4.13 (m, 1H), 4.02–3.83 (m, 4H), 3.63–3.50 (m, 1H), 3.29–3.13 (m, 4H), 2.18–2.06 (m, 2H), 1.83–1.62 (m, 6H), 1.36–1.29 (m, 2H), 1.14–1.03 (m, 2H).

20

【0422】

実施例124: 6-(8-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

【化280】



30

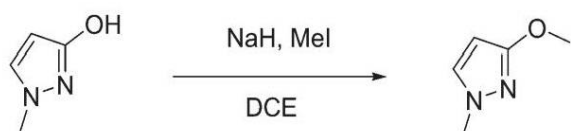
40

【0423】

1. 3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾールの合成

50

【化 2 8 1】



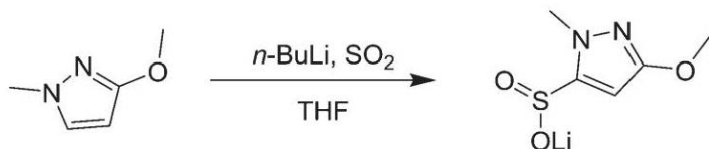
THF (300 mL) 中の 1-メチル-1H-ピラゾール-3-オール (10 g、101.93 mmol) の溶液に、NaH (6.12 g、152.90 mmol、60% 純度) を 0℃ で加えた。30 分後、MeI (36.17 g、254.83 mmol、15.86 mL) を加え、混合物を N₂ 下で、25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を H₂O (20 mL) でクエンチし、DCM で抽出した (20 mL × 2)。合わせた有機相をブラインで洗浄し (20 mL × 2)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュカラム (石油エーテル中 0% ~ 30% の EtOAc) によって精製し、所望の化合物 (4.30 g、37%) を無色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

10

20

【0 4 2 4】

2. 3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルフィン酸リチウムの合成
【化 2 8 2】



THF (10 mL) 中の 3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール (500 mg、4.46 mmol) の溶液に、n-BuLi (2.5 M、2.68 mL) を N₂ 下で、-65℃ で 5 分間にわたって滴加した。次いで混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、-70℃ まで冷却した。過剰の SO₂ を THF (2 mL) 中に泡立て、次いで温度を -65℃ 未満に維持しながら、シリンジから 3 分かけてゆっくりと混合物に加えた。反応物を -65℃ で 1 時間攪拌し、次いで 25℃ まで温めた。混合物を濃縮し、残渣を石油エーテル (60 mL) 中で粉碎し、濾過した。濾過ケーキを真空中で乾燥させ、所望の化合物 (900 mg、粗製) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 5.45 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

30

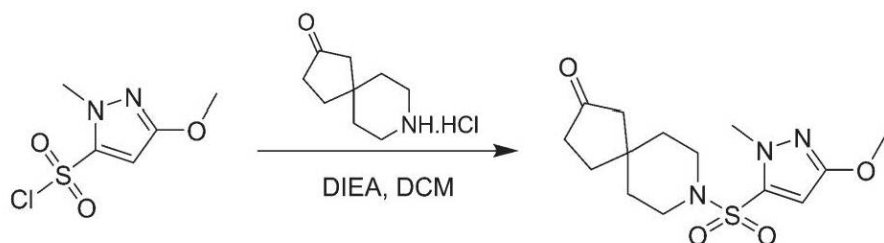
【0 4 2 5】

40

3. 8-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンの合成

50

【化 2 8 3】



10

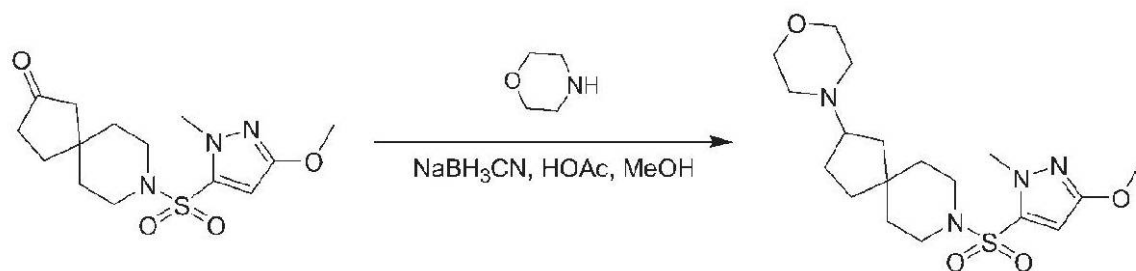
DCM (6 mL) 中の 8-アザスピロ [4.5] デカン-2-オン塩酸塩 (375.21 mg、1.98 mmol、HCl 塩)、DIEA (766.95 mg、5.93 mmol、1.03 mL) の溶液に、3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルフィン酸リチウム (500 mg、2.37 mmol) を 0~5℃ で加えた。次いで混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。合わせた混合物を真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (DCM 中 0%~6% の MeOH) によって精製し、所望の化合物 (700 mg、88%) を黄色の油として得た。LCMS $m/z = 328.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.05 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.29 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.84 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.72-1.66 (m, 4H)。

20

【0 4 2 6】

4.6-(8-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタンの合成

【化 2 8 4】



30

MeOH (10 mL) 中の 8-((3-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ [4.5] デカン-2-オン (300 mg、916.31 μ mol) 及びモルホリン (119.74 mg、1.37 mmol、120.23 μ L) の溶液を、25~30℃ で HOAc によって pH 5~6 に調整し、25~30℃ で 1 時間攪拌した。NaBH₃CN (172.75 mg、2.75 mmol) を加え、混合物を 25~30℃ で 1 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチし、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) によって pH 7~8 に調整した。反応混合物を DCM で抽出し (50 mL × 2)、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (Boston Green ODS 150 × 30 mm × 5 μ m、条件：水 (NH₄HCO₃) - ACN、流量 (mL/分) 25) によって精製し、所望の化合物 (150 mg、40%) を無色の油として得た。LCMS $m/z = 399.4$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.01 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)

40

50

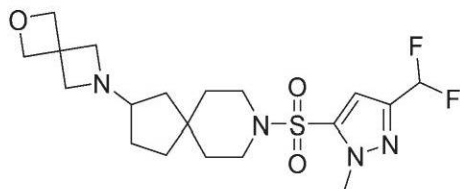
, 3.84 (s, 3H), 3.67–3.65 (m, 4H), 3.10–3.08 (m, 4H), 2.54–2.46 (m, 1H), 2.40 (br s, 4H), 1.87–1.82 (m, 1H), 1.74–1.69 (m, 1H), 1.64–1.56 (m, 1H), 1.55–1.48 (m, 4H), 1.47–1.37 (m, 2H) 1.25–1.20 (m, 1H).

【0427】

実施例125：6-（8-（（3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）スルホニル）-8-アザスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）-2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン

【化285】

10

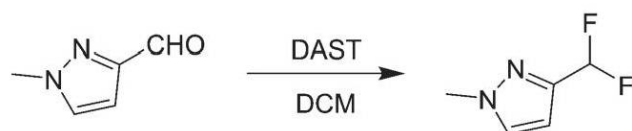


【0428】

1. 3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-1H-ピラゾールの合成

【化286】

20



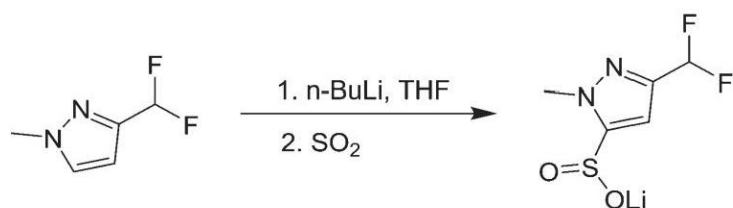
DCM（100mL）中の1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド（7g、63.57mmol）の-20℃溶液に、DAST（30.74g、190.71mmol、25.20mL）を5分かけて滴加し、次いで反応混合物を15℃で2時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液（40mL）でクエンチし、DCMで抽出した（30mL×2）。合わせた有機相をブラインで洗浄し（80mL×2）、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の化合物（6.5g、組製）を褐色の油として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）7.38（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 6.67（t, J = 55.2 Hz, 1H）, 6.48 – 6.42（m, 1H）, 3.92（s, 3H）.

【0429】

2. 3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルフィン酸リチウムの合成

【化287】

40



THF（60mL）中の3-（ジフルオロメチル）-1-メチル-1H-ピラゾール（

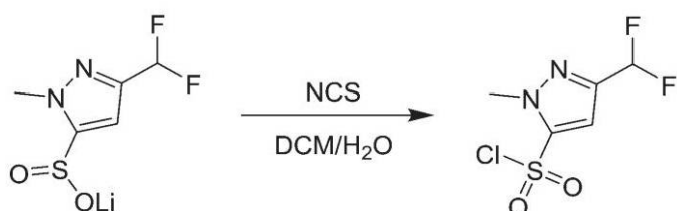
50

3 g、22.71 mmol) の $-40 \sim -50^{\circ}\text{C}$ 溶液に、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M、14.53 mL) を窒素下で10分かけて滴加し、次いで混合物を $-40 \sim -50^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。過剰の SO_2 を溶液THF (10 mL) 中に10分間泡立て、次いで上記溶液中に -50°C で加えた。混合物を真空中で濃縮し、所望の化合物 (4.5 g、粗製) を褐色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 6.87 (t, $J = 55.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).

【0430】

3.3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルホニルクロリドの合成

【化288】



10

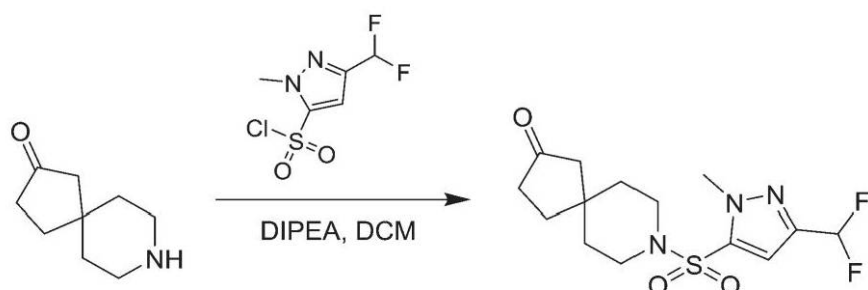
20

DCM (35 mL) 及び水 (35 mL) 中の3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルフィン酸リチウム (4.5 g、22.27 mmol) の $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ 溶液に、NCS (4.46 g、33.40 mmol) を窒素下で加え、次いで混合物を $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCMで抽出した (15 mL $\times$ 3)。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (石油エーテル中のEtOAc = 0% $\sim$ 10%) によって精製し、所望の化合物 (1.26 g、24%) を黄色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.22 (s, 1H), 6.69 (t, $J = 54.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.24 (s, 3H).

【0431】

4.8-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンの合成

【化289】



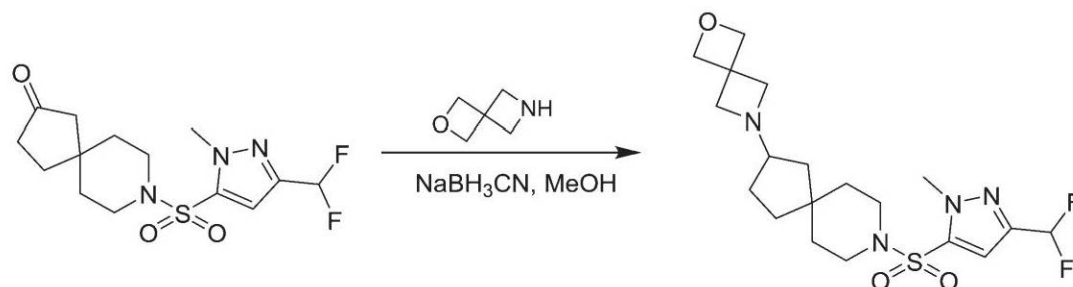
40

DCM (15 mL) 中の8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン (240 mg、1.27 mmol、HCl塩) 及びDIPEA (490.58 mg、3.80 mmol、661.16 μL) の $0 \sim 5^{\circ}\text{C}$ の溶液に、3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-スルホニルクロリド (320.98 mg、1.39 mmol) を加え、反応混合物を 15°C で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラム (DCM中のMeOH = 0% $\sim$ 3%) によって精製し、所望の化合物 (220 mg、50%) を黄色の油として得た。LCMS $m/z = 348.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H

50

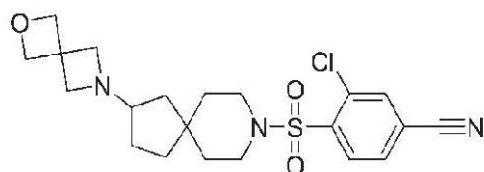
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.87 (s, 1H), 6.767 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.46–3.38 (m, 2H), 3.10–3.03 (m, 2H), 2.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.74–1.66 (m, 4H).
【0432】

5.6-(8-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの合成
【化290】



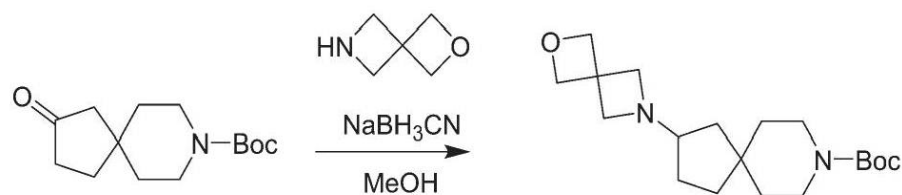
MeOH (8 mL) 中の 8-((3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン (170 mg、489.38 μmol) 及び 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (53.36 mg、538.32 μmol) の溶液に、酢酸 (58.77 mg、978.76 μmol、56.03 μL) を加え、得られた混合物を 15℃ で 1 時間 攪拌し、続いて、NaBH₃CN (92.26 mg、1.47 mmol) を加えた。混合物を 15℃ で 2 時間 攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150×30 mm×5 μm、条件: 水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN、32%~61%、流量 (mL)/分: 25) によって精製し、標題化合物 (92.53 mg、44%) を黄色の油として得た。LCMS m/z = 431.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.85 (s, 1H), 6.67 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 4H), 4.10 (s, 3H), 3.26 (s, 4H), 3.20–3.11 (m, 4H), 2.66–2.56 (m, 1H), 1.71–1.62 (m, 4H), 1.55–1.50 (m, 3H), 1.45–1.36 (m, 2H), 1.16–1.12 (m, 1H).
【0433】

実施例 126: 4-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-3-クロロベンズニトリル
【化291】



【0434】

1. 2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルの合成
【化292】



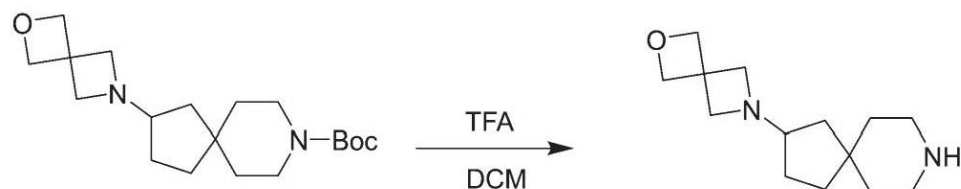
10

MeOH (20 mL) 中の3-オキソ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (100 mg、394.73 μmol) の溶液に、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン: シュウ酸 (113.80 mg、394.73 μmol) を加えた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (74.42 mg、1.18 mmol) を加え、混合物を25℃で12時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、混合物をEtOHで抽出した (3×50 mL)。合わせた有機物をNa₂SO₃で乾燥させた。混合物を濾過し、真空下で濃縮し、粗生成物を得て、これをさらに精製しなかった。

【0435】

2. 2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチルの合成
【化293】

20



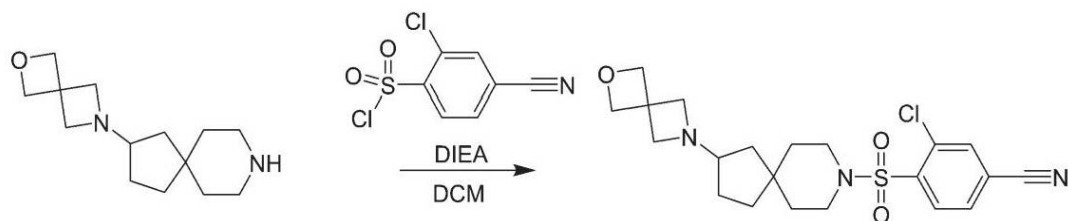
30

DCM (2 mL) 中の3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸tert-ブチル (100 mg、297.21 μmol) の溶液に、TFA (67.77 mg、594.41 μmol 、45.52 μL) を25℃で加えた。次いで混合物を25℃で3時間攪拌した。DIPEA (0.3 mL) を加え、混合物を濾過し、真空下で濃縮し、6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (120 mg、粗製、トリフルオロ酢酸塩) を無色の油として得た。

【0436】

3. 4-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-3-クロロベンズニトリルの合成
【化294】

40



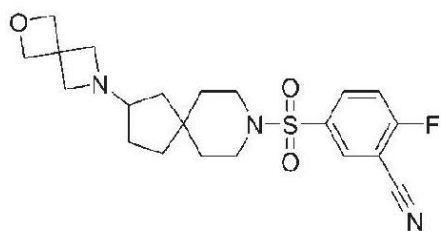
50

DCM (5 mL) 中の 6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (50 mg、211 mmol) の溶液に、DIP EA を 25 °C で加えた。次いで 2-クロロ-4-シアノベンゼンスルホニルクロリド (49.9 mg、211 mmol) を、混合物に 25 °C で加えた。混合物を 25 °C で 0.5 時間攪拌した。反応物を濾過して、粗反応混合物を得た。残渣を DMSO (0.5 mL) に溶解し、分取 HPLC (カラム: YMC Actus Trial C18 20×100 mm、5 μm、方法: 移動相として水-MeOH-NH₃ 0.1%) によって精製し、所望の生成物を得た (24 mg、26%)。LCMS m/z = 436.0 [M+H]⁺、R_f = 1.80 分。

【0437】

実施例 127: 5-((2-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-2-フルオロベンゾニトリル

【化295】

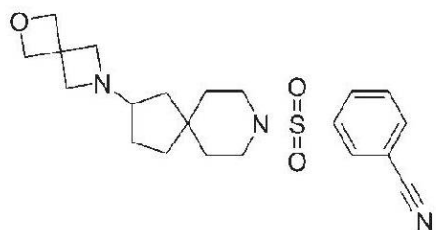


6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び 3-シアノ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドを使用して、実施例 126、ステップ 3 に記載のものと同様の方法で合成を行った (15 mg、17%)。LCMS m/z = 420.1 [M+H]⁺、R_f = 1.72 分 (カラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×30 mm、1.7 μm、修飾剤: 濃度 0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸、方法: 95% H₂O / 5% MeCN (初期条件)、1.0 分に 5% H₂O / 95% MeCN まで線形勾配、1.3 分まで 5% H₂O / 95% MeCN を保持。流量 0.7 mL / 分。)

【0438】

実施例 128: 5-((2-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)-2-メチルベンゾニトリル

【化296】



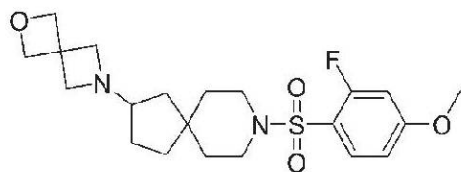
6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び 3-シアノ-4-メチルベンゼンスルホニルクロリドを使用して、実施例 126、ステップ 3 に記載のものと同様の方法で合成を行った (21 mg、24%)。LCMS m/z = 416.1 [M+H]⁺、R_f = 1.75 分 (カラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×30 mm、1.7 μm、修飾剤: 濃度 0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸、方法: 95% H₂O / 5% MeCN

(初期条件)、1.0分に5% H₂O / 95% MeCNまで線形勾配、1.3分まで5% H₂O / 95% MeCNを保持。流量0.7 mL / 分。)

【0439】

実施例129：6-(8-((2-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

【化297】



10

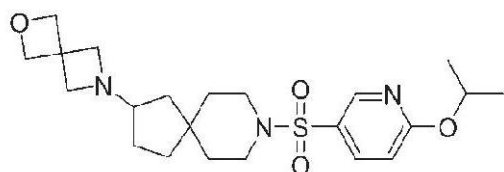
6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び2-フルオロ-4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドを使用して、実施例126のステップ3に記載のものと同様の方法で合成を行った(17 mg、19%)。LCMS $m/z = 425.1$ [M+H]⁺、 $R_f = 1.77$ 分(カラム：Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×30 mm、1.7 μm、修飾剤：濃度0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸、方法：95% H₂O / 5% MeCN (初期条件)、1.0分に5% H₂O / 95% MeCNまで線形勾配、1.3分まで5% H₂O / 95% MeCNを保持。流量0.7 mL / 分。)

20

【0440】

実施例130：6-(8-((6-イソプロポキシピリジン-3-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

【化298】



30

6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び6-イソプロポキシピリジン-3-スルホニルフッ化物を使用して、実施例112に記載のものと同様の方法で合成を行った(5 mg、8%)。LCMS $m/z = 436.1$ [M+H]⁺、 $R_f = 1.84$ 分(カラム：Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×30 mm、1.7 μm、修飾剤：濃度0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸、方法：95% H₂O / 5% MeCN (初期条件)、1.0分に5% H₂O / 95% MeCNまで線形勾配、1.3分まで5% H₂O / 95% MeCNを保持。流量0.7 mL / 分。)

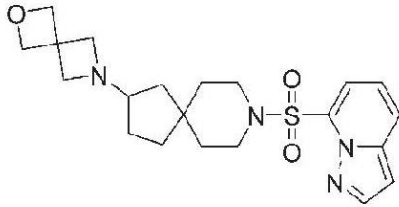
40

【0441】

実施例131：6-(8-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルスルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

50

【化 2 9 9】



6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及びピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-スルホニルフッ化物を使用して、実施例112に記載のものと同様の方法で合成を行った(14mg、22%)。LCMS $m/z = 417.1$ $[M+H]^+$ 、 $R_f = 1.55$ 分(カラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×30mm、1.7μm、修飾剤: 濃度0.1%(v/v)のトリフルオロ酢酸、方法: 95% H₂O / 5% MeCN(初期条件)、1.0分に5% H₂O / 95% MeCNまで線形勾配、1.3分まで5% H₂O / 95% MeCNを保持。流量0.7mL/分。)

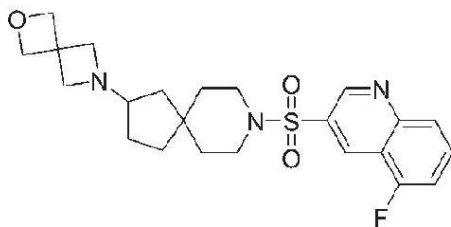
10

【0442】

実施例132: 6-(8-(5-フルオロキノリン-3-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

20

【化 3 0 0】



6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び5-フルオロキノリン-3-スルホニルフッ化物を使用して、実施例112に記載のものと同様の方法で合成を行った(5mg、9%)。LCMS $m/z = 446.3$ $[M+H]^+$ 、 $R_f = 1.65$ 分(カラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×30mm、1.7μm、修飾剤: 濃度0.1%(v/v)のトリフルオロ酢酸、方法: 95% H₂O / 5% MeCN(初期条件)、1.0分に5% H₂O / 95% MeCNまで線形勾配、1.3分まで5% H₂O / 95% MeCNを保持。流量0.7mL/分。)

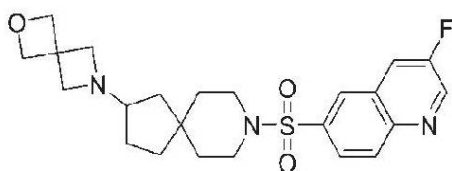
30

【0443】

実施例133: 6-(8-(3-フルオロキノリン-6-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

40

【化 3 0 1】



50

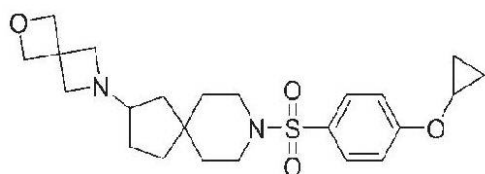
6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び3-フルオロキノリン-6-スルホニルフッ化物を使用して、実施例122に記載のものと同様の方法で合成を行った(27mg、44%)。LCMS $m/z = 446.3$ $[M+H]^+$ 、 $R_f = 1.62$ 分(カラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×30mm、1.7µm、修飾剤: 濃度0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸、方法: 95% H₂O / 5% MeCN (初期条件)、1.0分に5% H₂O / 95% MeCNまで線形勾配、1.3分まで5% H₂O / 95% MeCNを保持。流量0.7mL / 分。)

【0444】

実施例134: 6-(8-(4-シクロプロポキシフェニル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

10

【化302】



20

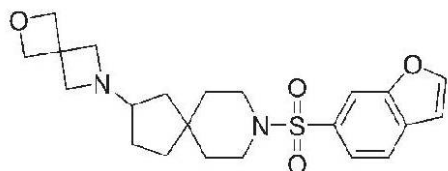
6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び4-シクロプロポキシベンゼンスルホニルフッ化物を使用して、実施例112に記載のものと同様の方法で合成を行った(8mg、12%)。LCMS $m/z = 433.1$ $[M+H]^+$ 、 $R_f = 1.79$ 分(カラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×30mm、1.7µm、修飾剤: 濃度0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸、方法: 95% H₂O / 5% MeCN (初期条件)、1.0分に5% H₂O / 95% MeCNまで線形勾配、1.3分まで5% H₂O / 95% MeCNを保持。流量0.7mL / 分。)

【0445】

30

実施例135: 6-(8-(ベンゾフラン-6-イルスルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

【化303】



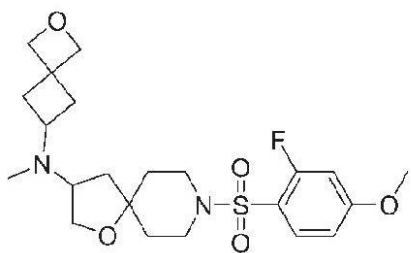
40

6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサー6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び4-シクロプロポキシベンゼンスルホニルフッ化物を使用して、実施例112に記載のものと同様の方法で合成を行った(10mg、15%)。LCMS $m/z = 419.1$ $[M+H]^+$ 、 $R_f = 1.54$ 分(カラム: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 2.1×30mm、1.7µm、修飾剤: 濃度0.1% (v/v) のトリフルオロ酢酸、方法: 95% H₂O / 5% MeCN (初期条件)、1.0分に5% H₂O / 95% MeCNまで線形勾配、1.3分まで5% H₂O / 95% MeCNを保持。流量0.7mL / 分。)

【0446】

50

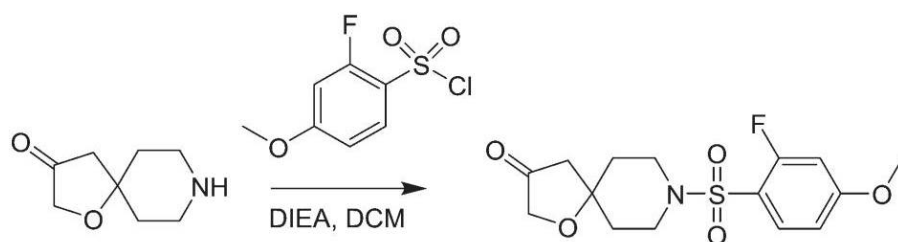
実施例 136：8-((2-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル)-N-メチル-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン
【化304】



10

【0447】

1. 8-((2-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンの合成
【化305】



20

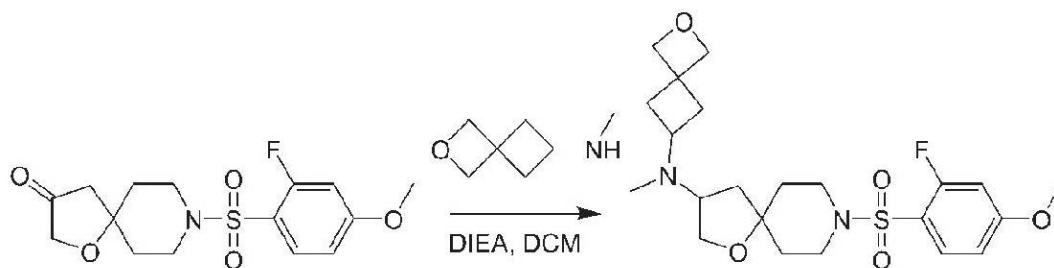
1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩及び2-フルオロ-4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドを使用して、実施例98のステップ1に記載のものと同様の方法で合成を行った(980mg、74%)。LCMS $m/z = 344.0$ [M+H]⁺, ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ (ppm) 7.76 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.92-1.81 (m, 4H).

30

【0448】

2. 8-((2-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル)-N-メチル-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンの合成
【化306】

40



50

8-((2-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン及びN-メチル-2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミンを使用して、実施例126のステップ1に記載のものと同様の方法で合成を行った(25mg、35%)。LCMS $m/z = 455.2$ $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.74-7.70 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 3H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H).

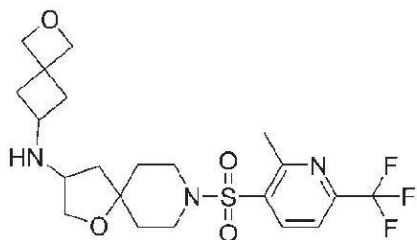
10

【0449】

実施例137: 8-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン

【化307】

20

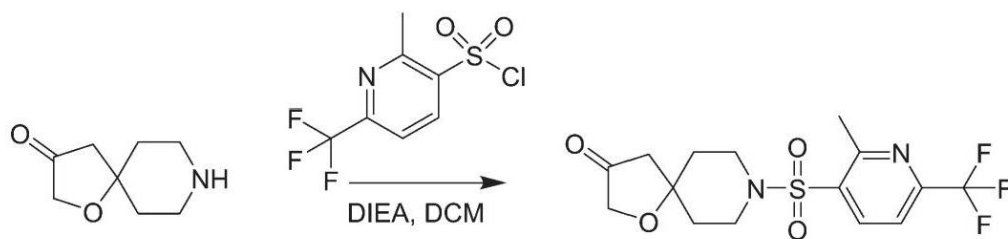


【0450】

1. 8-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンの合成

30

【化308】



40

DCM (6 mL) 中の1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩(100mg、521.77 μ mol、HCl)及びDIPEA(202.30mg、1.57mmol、272.64 μ L)の溶液に、2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリド(142.24mg、547.86 μ mol)を N_2 下で、0℃で加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、DCMで抽出した(30mL×2)。合わせた有機相をブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の化合物(170mg、粗製)を黄色の油として得た。LCMS $m/z = 379.1$ $[M+H]^+$, 1H N

50

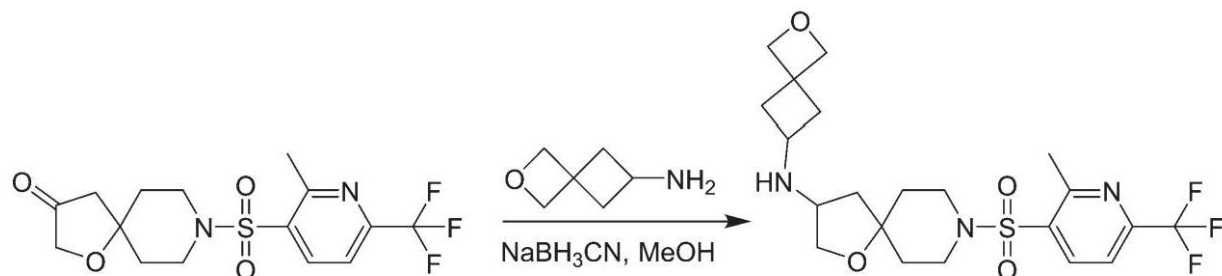
MR (500 MHz, クロロホルム-d) δ (ppm) 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.94-1.85 (m, 4H).

【0451】

2.8-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンの合成

【化309】

10



20

MeOH (5 mL) 中の 8-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (170 mg、449.30 μ mol) 及び 2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン (168.06 mg、1.12 mmol、HCl) を、25℃で酢酸によって pH = 5 ~ 6 に調整し、25℃で1時間攪拌した。NaBH₃CN (141.17 mg、2.25 mmol) を 25℃で加え、次いで混合物を 25℃で16時間攪拌した。LCMS により、所望の生成物の質量が観察されたことが示された。混合物を濃縮して水 (10 mL) で希釈し、DCM で抽出した (30 mL $\times$ 2)。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中の EtOAc = 0% ~ 70%) によって精製し、粗生成物 (130 mg、収率 61%) を白色の油として得た。生成物を ACN (1 mL) に溶解し、分取 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; 条件: 水 (NH₄HCO₃) - ACN; 開始 B: 29; 終了 B: 58; 流量: 25 mL/分) によって精製し、標題化合物 (30 mg、収率 50%) を黄色固体として得た。LCMS m/z = 476.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ (ppm) 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H).

30

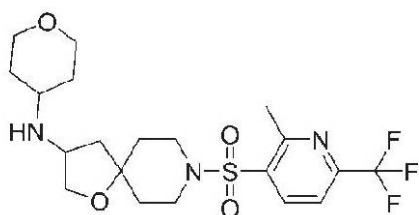
40

【0452】

実施例 138: 8-((2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン

50

【化 3 1 0】



10

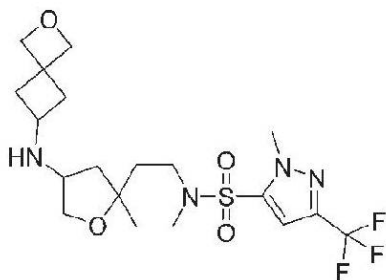
8-((2-フルオロ-4-メトキシフェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを使用して、実施例137のステップ2に記載のものと同様の方法で合成を行った(67mg、20%)。LCMS $m/z = 464.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 3H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.44-1.28 (m, 2H).

20

【0453】

実施例139: 8-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン

【化 3 1 1】



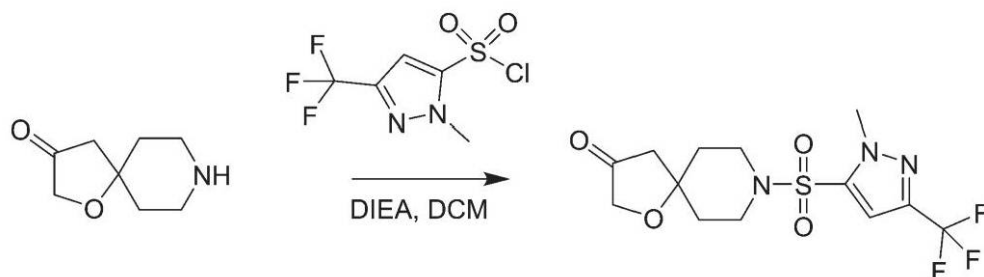
30

【0454】

1.8-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンの合成

40

【化 3 1 2】

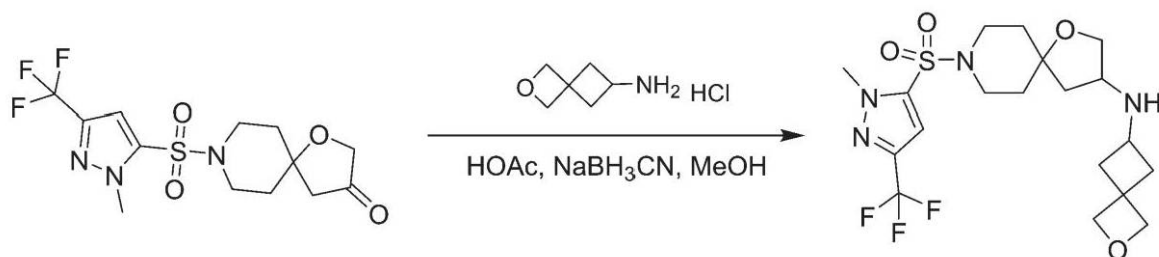


50

1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン及び1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イルスルホニルクロリドを使用して、実施例137のステップ1に記載のものと同様の方法で合成を行った(370mg、73%)。LCMS $m/z = 368.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.92 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.97-1.87 (m, 4H)。【0455】

2. 8-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンの合成【化313】

10

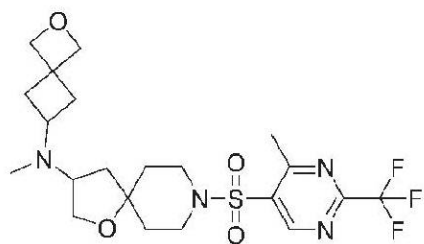


20

8-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン及び2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミンを使用して、実施例137のステップ2に記載のものと同様の方法で合成を行った(150mg、28%)。LCMS $m/z = 465.1$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.89 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.10-2.93 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H)。【0456】

30

実施例140: N-メチル-8-((4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)スルホニル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン【化314】



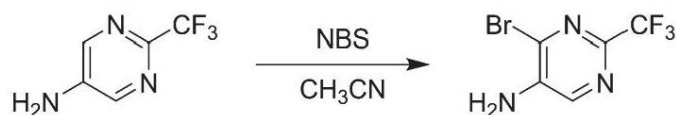
40

【0457】

1. 4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-アミンの合成

50

【化 3 1 5】



CH₃CN (60 mL) 中の 2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-アミン (3 g、18.39 mmol) の溶液に、NBS (3.93 g、22.07 mmol) を加えた。混合物を窒素下で、室温で 16 時間攪拌した。アセトニトリルを蒸発させ、残渣を水 (100 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) 中に分配し、層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した (50 mL × 2)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0~30% の酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物 (2.6 g、58%) を黄色固体として得た。LCMS $m/z = 243.9$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.18 (s, 1H), 4.58 (br s, 2H).

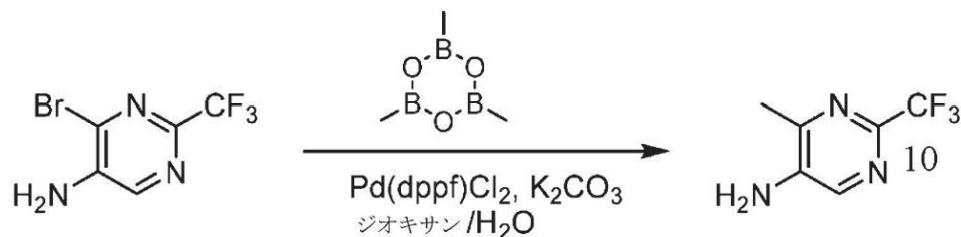
10

【0 4 5 8】

2.4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-アミンの合成

20

【化 3 1 6】



ジオキサン (30 mL) 及び H₂O (3 mL) 中の 4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-アミン (2.55 g、10.54 mmol) 及び 2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン (7.94 g、31.61 mmol、8.84 mL) の溶液に、K₂CO₃ (2.91 g、21.07 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (616.82 mg、842.99 μmol) を加えた。反応混合物を窒素下で、100 °C で 2 時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (15 mL × 3)。合わせた有機相をブラインで洗浄し (40 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (石油エーテル中の EtOAc = 5%~22%) によって精製し、所望の化合物 (1.4 g、75%) を黄色固体として得た。LCMS $m/z = 178.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 4.00 (br s, 2H), 2.46 (s, 3H).

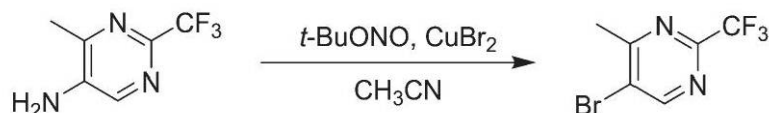
30

40

【0 4 5 9】

3.5-ブromo-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

【化 3 1 7】



50

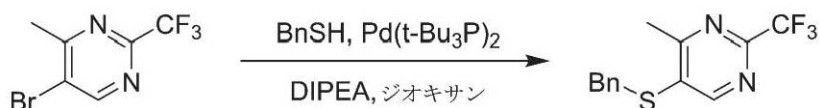
CH₃CN (30 mL) 中の 4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-アミン (1 g、5.65 mmol) の溶液に、CuBr₂ (1.89 g、8.47 mmol、396.54 μ L) 及び t-BuONO (873.27 mg、8.47 mmol、990.10 μ L) を N₂ 下で順次加えた。反応混合物を 15℃ で 30 分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラム (石油エーテル中の EtOAc = 2% ~ 10%) によって精製し、所望の生成物 (900 mg、66%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.85 (s, 1H), 2.74 (s, 3H).

【0460】

4.5-(ベンジルチオ)-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジンの合成

10

【化318】



ジオキサン (15 mL) 中の 5-ブロモ-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (600 mg、2.49 mmol) 及び BnSH (556.58 mg、4.48 mmol、526.06 μ L) の溶液に、DIPEA (965.27 mg、7.47 mmol、1.30 mL) 及び Pd(t-Bu₃P)₂ (190.84 mg、373.43 μ mol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で、100℃ で 12 時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (10 mL $\times$ 3)。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラム (石油エーテル中の EtOAc = 0 ~ 8%) によって精製し、所望の生成物 (0.67 g、95%) を黄色固体として得た。LCMS m/z = 285.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.50 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 4.23 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).

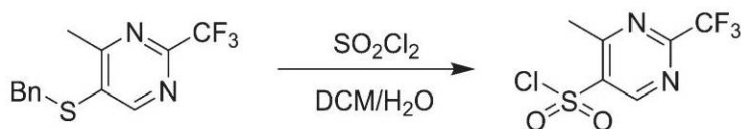
20

30

【0461】

5.4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-スルホニルクロリドの合成

【化319】



DCM (5 mL) 及び H₂O (1 mL) 中の 5-(ベンジルチオ)-4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (550 mg、1.93 mmol) の溶液に、DCM (1 mL) 中の SO₂Cl₂ (1.83 g、13.54 mmol、1.10 mL) の溶液を、0 ~ 5℃ で 5 分かけて滴加した。混合物を 0 ~ 5℃ で 15 時間攪拌した。TLC (DCM/MeOH = 10/1) の結果、出発物質が完全に消費されたことがわかり、新しいスポットが検出された。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc で抽出した (15 mL $\times$ 4)。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、所望の生成物 (350 mg、粗製) を黄色がかった油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.36 (s, 1H), 3.10 (s, 3H).

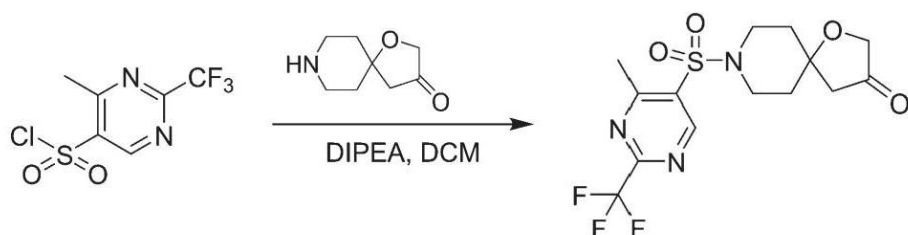
40

50

【0462】

6. 8-((4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オンの合成

【化320】



10

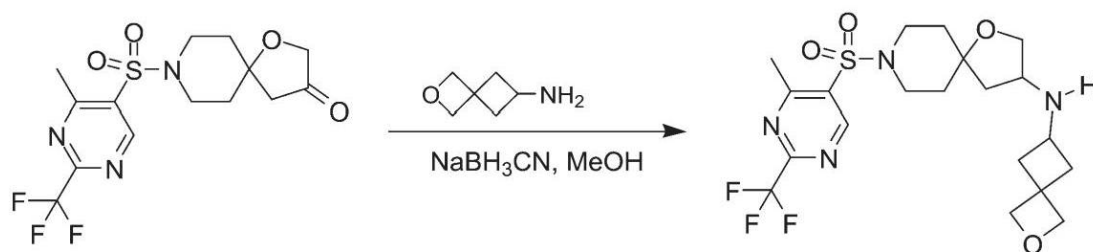
DCM (5 mL) 中の1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (300 mg、1.12 mmol、TFA塩) 及びDIPEA (433.69 mg、3.36 mmol、584.48 μ L) の溶液に、4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-スルホニルクロリド (349.82 mg、1.34 mmol) を0℃で加えた。混合物を20℃で3時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCMで抽出した (15 mL $\times$ 3)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (20 mL $\times$ 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (DCM中6%から9%のMeOH) によって精製し、所望の生成物 (376 mg、89%) を黄色がかった固体として得た。LCMS m/z = 380.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.17 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.96-1.85 (m, 4H).

20

【0463】

7. 8-((4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)スルホニル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンの合成

【化321】



30

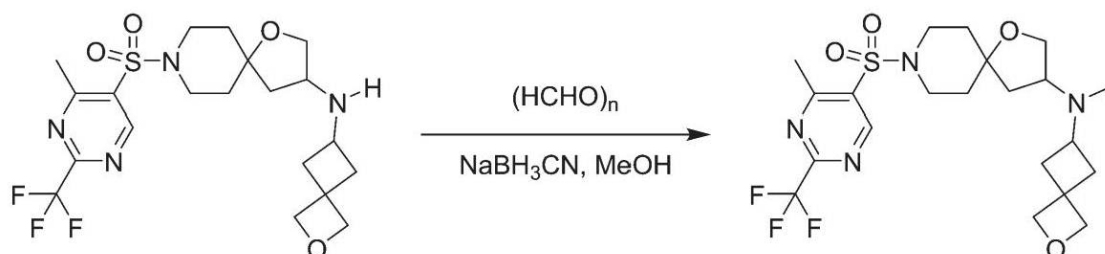
40

MeOH (3 mL) 中の8-((4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (350 mg、922.62 μ mol) 及び2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン (151.84 mg、1.01 mmol、HCl塩) の溶液に、酢酸 (110.81 mg、1.85 mmol、105.63 μ L) 及び $NaBH_3CN$ (173.94 mg、2.77 mmol) を加えた。混合物を20℃で3時間攪拌した。混合物を分取HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m、条件: 水 (NH_4HCO_3)-ACN、30%~60%、流量 (mL/分): 25) によって精製し、所望の化合物 (200 mg、45%) を白色固体として得た。LCMS m/z = 477.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (pp

50

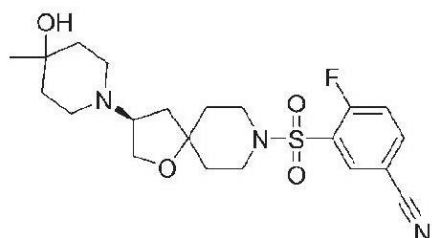
m) 9.14 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.55-2.53 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 4H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 1H).
【0464】

8. N-メチル-8-((4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)スルホニル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミンの合成
【化322】



8-((4-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)スルホニル)-N-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-アミン(80mg、167.89 μ mol)及び(CH₂O)_n(241.66mg、201.46 μ mol、274.62 μ L)の溶液に、酢酸(2.02mg、33.58 μ mol、1.92 μ L)及びNaBH₃CN(31.65mg、503.66 μ mol)を加えた。混合物を20℃で5時間攪拌した。混合物を分取HPLC(カラム:Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m、条件:水(NH₄HCO₃)-ACN、34%~60%、流量(mL/分):25)によって精製し、所望の化合物(40mg、収率49%)を白色固体として得た。LCMS m/z=491.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)
 δ (ppm) 9.13 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 3H), 3.09-3.02 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 5H), 1.67-1.64 (m, 2H).
【0465】

実施例141: (S)-4-フルオロ-3-((3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリル
【化323】



10

20

30

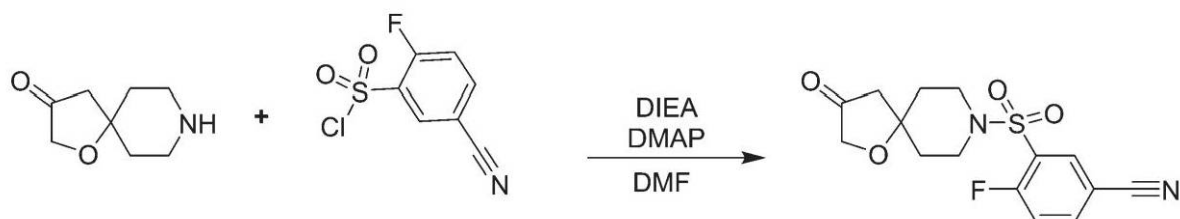
40

50

【0466】

1. 4-フルオロ-3-((3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルの合成

【化324】



10

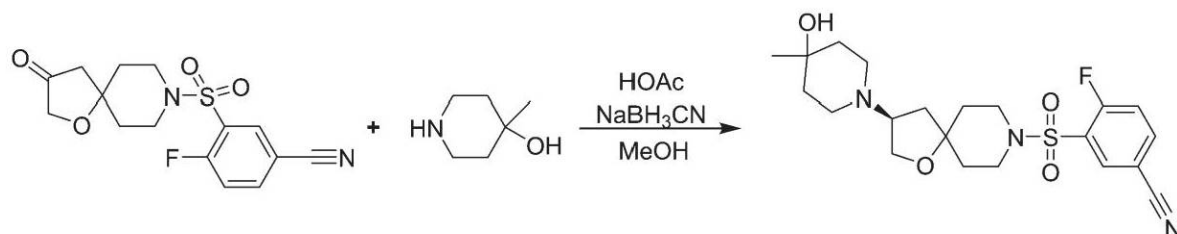
無水DMF (2 mL) 中の1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン (250 mg、1.30 mmol、塩酸塩) が入ったバイアルに、ヒューニツヒ塩基 (842.92 mg、6.52 mmol、1.14 mL) を加えた。5分後、5-シアノ-2-フルオロ-ベンゼンスルホニルクロリド (286.48 mg、1.30 mmol) を加えた。スルホニルクロリドを加え終わったら、DMAP (15.94 mg、130.44 μ mol) を加え、反応物を室温で攪拌した。60分後、反応物を水でクエンチし、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機物をプールし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄した。有機層を分離し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗製物質をシリカゲルカラム (0~25% [EtOAcから3:1のEtOAc:EtOH]) によって精製し、所望の化合物を得た (220 mg、50%)。 ^1H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.21 (dd, 1H, $J=2.1, 6.1$ Hz), 7.90 (ddd, 1H, $J=2.1, 4.3, 8.6$ Hz), 7.39 (t, 1H, $J=8.9$ Hz), 3.98 (s, 2H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.8-2.0 (m, 4H)。

20

【0467】

2. (S)-4-フルオロ-3-((3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル)ベンゾニトリルの合成

【化325】



40

MeOH (10 mL) 中の4-フルオロ-3-[(3-オキソ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)スルホニル]ベンゾニトリル (500 mg、1.48 mmol) 及び4-メチルピペリジン-4-オール (204.24 mg、1.77 mmol) の溶液に、酢酸 (88.74 mg、1.48 mmol、84.59 μ L) 及びNaBH₃CN (464.32 mg、7.39 mmol) を加えた。反応混合物を15℃で12時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCMで抽出した (30 mL $\times$ 3)。有機相を、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をフラッシュカラム (DCM中のMeOH=6%~15%) 及びSFC (DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μ m)) で精製し、所望の化合物を得た (150 mg、30%)。

50

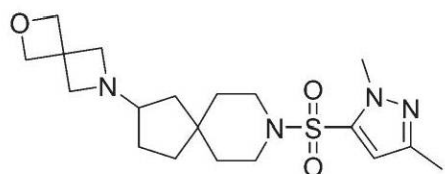
m)、条件: 0.1% NH₃H₂O MeOH、50%~50%、流量 (mL/分): 60) によって精製し、標題化合物 (186.36 mg、29%) をキラルカラムを除去した最初の化合物として得た。立体化学的割り当ては任意に選択した。LCMS m/z = 438.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.17–8.15 (m, 1H), 7.86–7.84 (m, 1H), 7.35–7.31 (m, 1H), 3.99–3.96 (m, 1H), 3.62 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.03–2.93 (m, 3H), 2.67–2.31 (m, 4H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.86–1.62 (m, 9H), 1.25 (s, 3H).

【0468】

10

実施例 142: 6-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン

【化326】

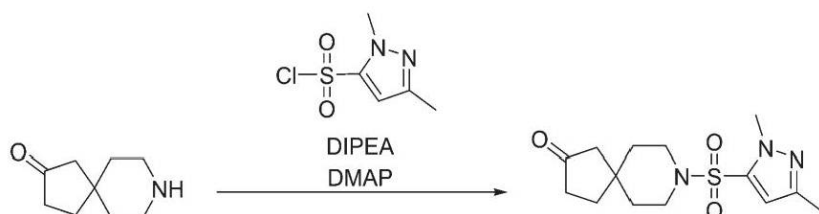


20

【0469】

1. 8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンの合成

【化327】



30

DCM (50 mL) 中の 8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン塩酸塩 (2.5 g、13.1 mmol) の溶液を、氷浴で 5℃未満に冷却し、次いで、DIPEA (9 mL、51.7 mmol) 及び DMAP (123 mg、1.0 mmol) を加えた。5 分後、DCM (50 mL) 中の 2,5-ジメチルピラゾール-3-スルホニルクロリド (3.4 g、17.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、10 分間攪拌し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、(ヘプタン中 15~80% の EtOAc) で溶出するシリカゲルカラムによって精製し、8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オンを白色固体として得た (3.49 g、81%)。LCMS m/z = 312.1 (M+H)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DCM-d₂) δ (ppm): 6.46 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.37–3.32 (m, 2H), 2.95 (ddd, J = 4.0, 8.4, 12.1 Hz, 2H), 2.27–2.23 (m, 5H), 2.06 (s, 2H), 1.83 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.71–

40

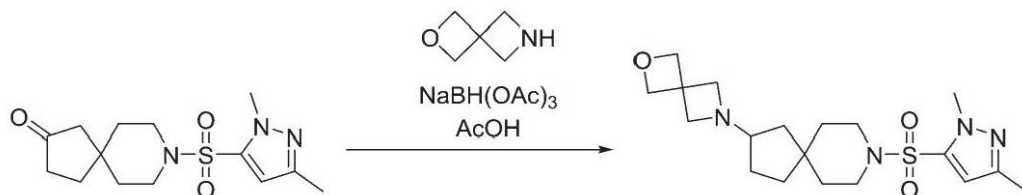
50

1.63 (m, 4H).

【0470】

2.6-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンの合成

【化328】



10

DCM (40 mL) 中の 8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-オン (3.5 g、11.1 mmol) の溶液を、5℃未満に冷却した。10分後、AcOH (400 μL、7.0 mmol) 及び DCM (10 mL) 中の 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (2.3 g、23.2 mmol) の溶液を 5℃未満で連続的に滴加した。20分後、NaBH(OAc)₃ (8.6 g、40 mmol) をバッチ式に加え、混合物を室温まで温め、2.5 時間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。20分後、二相混合物を DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 40~90% の 3:1 の EtOAc:EtOH) によって精製し、6-(8-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)スルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを無色の油として得た (3.1 g、67%)。LCMS m/z = 395.3 (M+H)⁺。1H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6.58 (s, 1H), 4.55 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.58 - 1.51 (m, 3H), 1.46 - 1.39 (m, 4H), 1.35 - 1.26 (m, 2H), 1.07 (dd, J = 5.2, 13.1 Hz, 1H)。

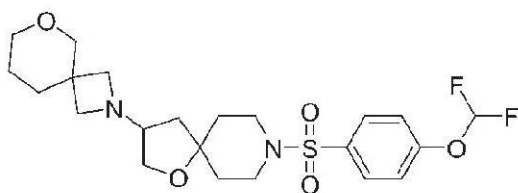
20

30

【0471】

実施例 143: 8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン及び 6-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン

【化329】



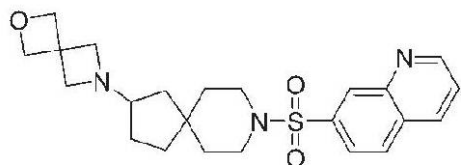
40

8-((4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-3-オン及び 6-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナンを使用して、実施例 71 のステップ 1 に記載のものと同様の方法で合成を行った (9 mg、15%)。LCMS m/z = 472.8 [M+H]⁺, R_f = 1.61 分。

50

【0472】

実施例144：6-(8-(キノリン-7-イルスルホニル)-8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン
【化330】



10

6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及びキノリン-7-スルホニルフッ化物を使用して、実施例112に記載のものと同様の方法で合成を行った(2.1mg、0.5%)。LCMS $m/z = 428.3$ [M+H]⁺, $R_f = 1.47$ 分。

【0473】

アッセイ

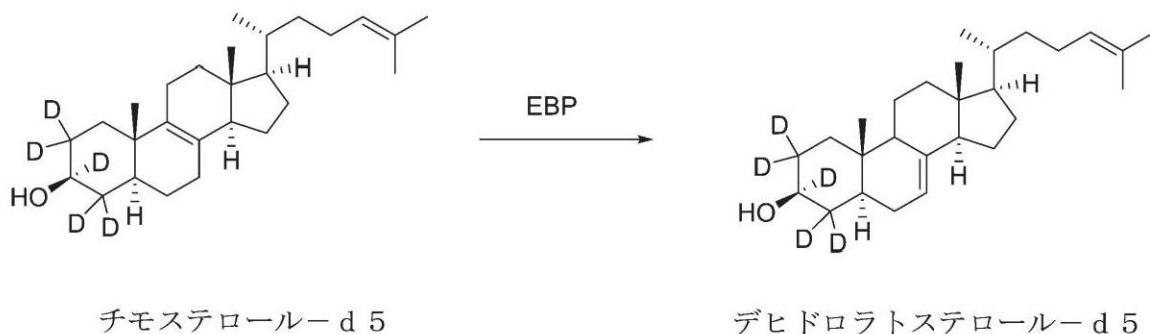
EBP機能アッセイ

EBP免疫親和性(IA)LC-MSアッセイは、液体クロマトグラフィー大気圧化学イオン化多重反応モニタリング質量分析(LC-APCI MRM MS)を使用して、酵素の基質及び生成物の濃度依存性の変化を定量化することによって、EBPの小分子阻害剤の効力を測定する。HEK293T細胞をEBP酵素の供給源として利用した。酵素を小分子阻害剤とともに種々の濃度で30分間インキュベートした。次いで、重水素化型のEBP基質であるチモステロール-d5(Avanti Polar Lipids、カタログ番号700068P-1mg)を加え、プレートを37℃で4時間インキュベートした。最後に、ステロール異性体を抽出し、LC-APCI MRM MSに注入した。チモステロール及びジヒドロラトステロール(それぞれ、EBP酵素反応の基質及び生成物)の両方の定量化に使用されるMRM遷移は、陽イオンモードで372.3-203.2、CE 30、及びDP 80である。チモステロール-d5からジヒドロラトステロール-d5への変換パーセントを使用して、IC₅₀曲線を導出した。タシン-1(1'-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-4-メチル-1,4'-ビピペリジン、CAS 792927-06-1)を、参照小分子阻害剤として使用した。

20

30

【化331】



40

化合物濃度に対する変換パーセントのデータを、以下の4-パラメータロジスティックモデルにフィッティングして、IC₅₀曲線を作成した：

【数1】

50

$$y = LA + \frac{UA - LA}{1 + 10^{(\log IC_{50} - x)}}$$

【 0 4 7 4 】
実施例のためのデータ
【表 1 0 - 1】

実施例番号	E B P機能 アッセイ
1	NT
2	NT
3	NT
4	+
5	NT
6	NT
7	+
8	+
9	+
10	++
11	++
12	+++
13	++
14	+
15a	NT
15b	+
16	+
17	+

18	++
19	+
20	+
21	++
22a	+
22b	++
23	++
24	+
25	++
26	+++
27	+++
28	+
29	+
30a	NT
30b	+
30c	NT
30d	NT
31	++
32	+
33	+++

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

34	NT
35	NT
36	NT
37	NT
38	NT
39	NT
40	++
41	++
42	+++
43	+++
44	+
45	+
46	+
47	++
48	++
49	NT
50	++
51	+++
52	++
53a	+++
53b	++
54	+
55	+
56	++
57a	+
57b	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63a	+++
63b	NT
64	+
65	++
66	+
67	+
68a	++
68b	++
69	+
70	+
71	NT
72a	++
72b	NT
72c	NT
72d	NT
73	NT
74	NT

75	NT
76	NT
77	NT
78	NT
79	NT
80	NT
81	NT
82	NT
83	NT
84	++
85a	++
85b	+++
86a	+++
86b	+++
87	+
88	++
89	++
90a	++
90b	+++
91	+
92	++
93	++
94	+++
95	+++
96	+
97	++
98	+
99	+++
100	+++
101	+++
102	++
103	+++
104	+++
105	+
106	+++
107	+++
108	+
109	++
110	++
111	+
112	+++
113	+++
114	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	++

10

20

30

40

50

【表 10-3】

119a	+++
119b	++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	++
127	+
128	+++
129	+++
130	++
131	++

132	+++
133	++
134	+
135	++
136	++
137	+
138	+
139	++
140	+++
141	+
142	++
143	++
144	++

*+は、250 nM超かつ1500 nM以下を意味し、++は、100~250 nMを意味し、+++は、100 nM未満を意味する。NT=未試験

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/012879

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D221/20	C07D401/12	C07D405/14	C07D413/14	C07D491/107
	C07D519/00	A61K31/4525	A61K31/438	A61K31/4355	A61P9/00
ADD.					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	THEODOROPOULOS PANAYOTIS C. ET AL: "A Medicinal Chemistry-Driven Approach Identified the Sterol Isomerase EBP as the Molecular Target of TASIN Colorectal Cancer Toxins", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 142, no. 13, 12 March 2020 (2020-03-12), pages 6128-6138, XP093038272, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/jacs.9b13407 the whole document abstract; figures 1-5				1-97
A	US 2016/313302 A1 (DEBRABANDER JEF [US] ET AL) 27 October 2016 (2016-10-27) the whole document Examples; tables 1,B,2				1-97
----- -/-					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.					
☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents :					
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date			"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"&" document member of the same patent family		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search 12 April 2023			Date of mailing of the international search report 20/04/2023		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Goss, Ilaria		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/012879

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/214002 A1 (ARENA PHARM INC [US]) 14 December 2017 (2017-12-14) Excluded by the proviso regarding R1 and R2 not being H at the same time page 113, Example 1.30, intermediate step C page 114, Example 1.31, intermediate step C page 125, Example 1.34, intermediate step C page 170, Compound 158, intermediate used (first one)	1-97
T	----- WANG WENTIAN ET AL: "Design and Synthesis of TASIN Analogues Specifically Targeting Colorectal Cancer Cell Lines with Mutant Adenomatous Polyposis Coli (APC)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 62, no. 10, 9 May 2019 (2019-05-09), pages 5217-5241, XP093024376, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00532 the whole document -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/012879

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016313302 A1	27-10-2016	NONE	
WO 2017214002 A1	14-12-2017	AR 108772 A1	26-09-2018
		AU 2017278102 A1	17-01-2019
		AU 2021206809 A1	12-08-2021
		BR 112018075201 A2	19-03-2019
		CA 3026024 A1	14-12-2017
		CL 2018003451 A1	22-02-2019
		CN 109563103 A	02-04-2019
		CO 2019000041 A2	30-04-2019
		CR 20180595 A	09-04-2019
		DK 3464292 T3	31-10-2022
		EA 201892817 A1	28-06-2019
		EC SP19001018 A	28-02-2019
		EP 3464292 A1	10-04-2019
		ES 2929737 T3	01-12-2022
		IL 263148 A	31-12-2018
		IL 289378 A	01-02-2022
		JP 6771246 B2	21-10-2020
		JP 7083087 B2	10-06-2022
		JP 2019518079 A	27-06-2019
		JP 2020203945 A	24-12-2020
		JP 2022089984 A	16-06-2022
		KR 20190026731 A	13-03-2019
		KR 20220025128 A	03-03-2022
		MA 44037 A1	31-05-2019
		MA 45150 A	05-05-2021
		NI 201800130 A	13-06-2019
		NZ 749202 A	01-07-2022
		PE 20190445 A1	29-03-2019
		PH 12018502550 A1	04-11-2019
		PT 3464292 T	15-11-2022
		SG 11201810788Q A	28-12-2018
		TN 2018000391 A1	15-06-2020
		TW 201803877 A	01-02-2018
		TW 202237619 A	01-10-2022
		UA 125120 C2	12-01-2022
		US 2019284200 A1	19-09-2019
		US 2019292196 A1	26-09-2019
		US 2019389875 A1	26-12-2019
		US 2020270264 A1	27-08-2020
		US 2021340154 A1	04-11-2021
		WO 2017214002 A1	14-12-2017

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
A 6 1 K	31/438 (2006.01)	A 6 1 K	31/438	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	491/052 (2006.01)	C 0 7 D	491/052	
A 6 1 K	31/5386 (2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
C 0 7 D	491/08 (2006.01)	C 0 7 D	491/08	
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
C 0 7 D	451/00 (2006.01)	C 0 7 D	451/00	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	
A 6 1 K	31/4155 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
		A 6 1 K	31/506	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX ,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV, SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ヒンメルバウアー、マーティン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ビニー・ストリート 2 2 5 , バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ゴンザレス・ロペス・デ・ツーリソ, フェリックス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ビニー・ストリート 2 2 5 , バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ジョーンズ, ジョン・エイチ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ビニー・ストリート 2 2 5 , バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 リン, エドワード・リン・シアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ビニー・ストリート 2 2 5 , バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 プリンズ, ロビン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ビニー・ストリート 2 2 5 , バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 パッタロポン, バティエ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ビニー・ストリート 2 2 5 , バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 シン, ジーリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ビニー・ストリート 2 2 5 , バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 チェン, テ・ユ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ビニー・ストリート 2 2 5 , バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 バンサル, ヌプル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ビニー・ストリート 2 2 5 , バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC27 BC73 CB15 CB22 GA02 GA07 GA08

GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZB08